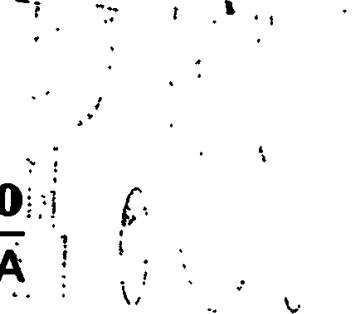




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° 05-90931

54. TÍTULO "NOVELOSOS DERIVADOS DE 2-PIPIDINCARBOXAMIDA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/14

71. SOLICITANTE BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO TOKIO, JAPON

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOPEDA RICAUPTE
T.P. 53.215

12. BOGOTÁ, D.C. _____

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 65899321 88888888 Folios: 432
Fecha (MM): 2005-09-08 17:25:11
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)Nombre: BANYU PHARMACEUTICAL
CO., LTD.Dirección: 2-3, Nihombashi-Honcho 2-
chome, Chuo-ku, Tokio 103-8416, Japón.

Nacionalidad o Domicilio: Tokio, Japón.

Lugar de Constitución: Japón.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: Morihiro Mitsuya; Makoto Bamba; Fumiko Sakai; Hitomi Watanabe;
Yasuhiro Sasaki; Teruyuki Nishimura y Jun-ichi Eiki.Dirección: c/o Tsukuba Research Institute, BANYU PHARMACEUTICAL CO.,
LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-2611 Japón.

Nacionalidad o Domicilio: Japón

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2004/001568Fecha: 13/02/04Publicación Internacional No. WO 2004/081001 A1Fecha: 23/09/04

⑥

Título (54)

"NOVEDOSOS DERIVADOS DE 2-PIRIDINCARBOXAMIDA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14 AGIK 31/4439 AGIP 3/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

JP

JP

JP

(32) Fecha

13/02/03

01/10/03

22/01/04

(31) Número de Solicitud

2003-034987

2003-342860

2004-014799

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 66.587Fecha: 01-09-05

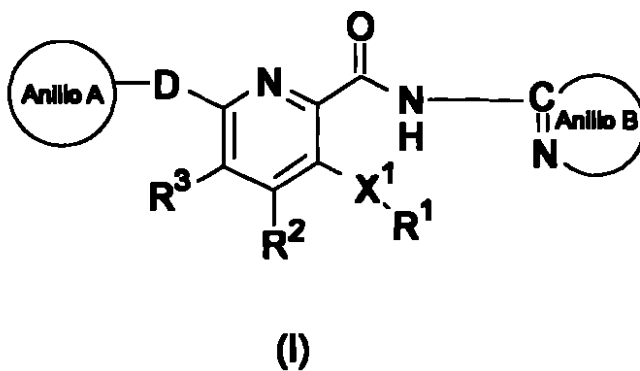
10

ANEX 8

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional con su traducción, Anexos del reporte de búsqueda y publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 66,587
FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 85090931 00000000 Folios: 432
Fecha (RND): 2005-09-08 17:23:11
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39307484	01/09/2005	4,908,040.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-08-17-450
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Registro No. 1515 de 2005

CERTIFICADO NOTARIAL

Yo, el suscrito, Notario en y para Tokio, Japón, mediante el presente certifico que Yusaku TOKAI quien es Director de la Oficina de Desarrollo de Negocios del Grupo de Propiedad Intelectual de BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., una corporación debidamente organizada y existente bajo las Leyes de Japón, ubicada en 2-3, Nihombashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokio, 103-8416, Japón y quien está autorizado para firmar el documento adjunto por y en nombre de dicha corporación, ha reconocido que la firma sobre el documento anterior es la suya propia.

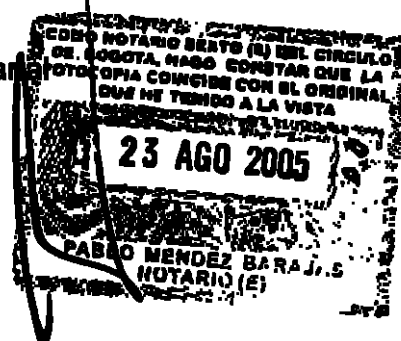
Tokio, Japón, en este día 8 de agosto de 2005.

Oficina de Asuntos Legales de Tokio
Oficina del Notario
5-2-1 Kojimachi, Chiyoda-ku,
Tokio, Japón

(firma: ilegible)

Notario: MOTOHARU FURUKAWA

Sello Notario



5

APOSTILLA

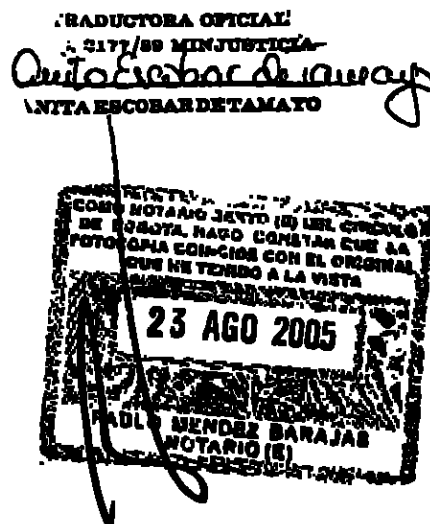
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Japón
Este documento público
2. ha sido firmado por Motoharu Furukawa
3. actuando como Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de

CERTIFICADO

5. en Tokio,
6. el día 8 de agosto de 2005
7. por el Ministerio de Asuntos Extranjeros
8. 05- No. 023102
9. Sello/Estampilla
Ministerio de Asuntos Extranjeros
10. Firma: (ilegible)
Kazutoyo OYABE
Por el Ministro de Asuntos Extranjeros

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de agosto de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



5

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

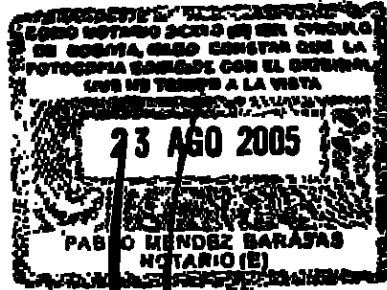
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

148407

Anity Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 AUG 19 A 11:48

nos
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAPO DE BOGOTA D.C.



Registro No.1515 de 2005

CERTIFICACION NOTARIAL

Hago constar que Yusaku TOKAI quien es jefe del grupo de propiedad intelectual de Banyo Pharmaceutical Company Limited, sociedad establecida según las leyes del Japón y con sede en 2-3, Nihonbashi Honcho 2-chome, distrito de Chuo-ku, metrópolis de Tokio, reconoce haber firmado el documento adjunto debidamente autorizado por la Compañía.

Dada el 8 de agosto de 2005 en la notaría a cargo del suscrito, localizada en 2-4, Kojimachi 5-chome, distrito de Chiyoda-ku, metrópolis de Tokio.

(firma y sello) Motoharu FURUKAWA
Notario

CERTIFICADO

Certificamos que la firma que antecede es la de un notario adscrito a la Oficina de Asuntos Legales de Tokio y que el sello puesto es fehaciente.

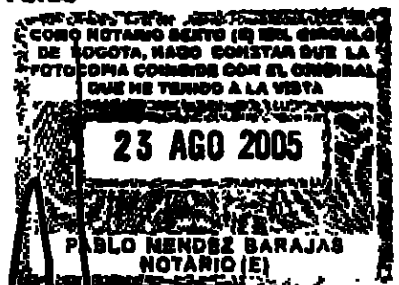
Dado el 8 de agosto de 2005.

(sello)
Nobuhisa TODA
Director
Oficina de Asuntos Legales de Tokio

Traducido de un original en japonés por :


KENKICHI KOMATSU

Traductor e Interpreté Oficial
Resolución No. 1096 Minjusticia 1991
22 de agosto de 2005



Los abajo firmados, BANYU PHARMACEUTICAL CO, LTD. una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Japon

con domicilio en Tokio, Japon

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad Industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, perclbir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, BANYU PHARMACEUTICAL CO, LTD. a corporation organized and existing under the laws of Japan

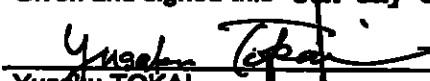
domiciled at Tokyo, Japan

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

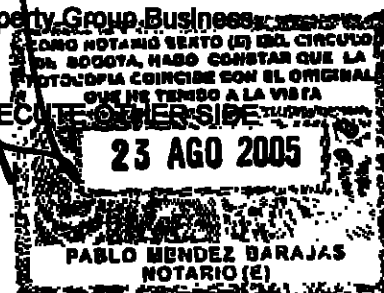
Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to Industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LL REDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 8th day of August, 2005


Yusaku TOKAI
director, Intellectual Property Group Business
development Office

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



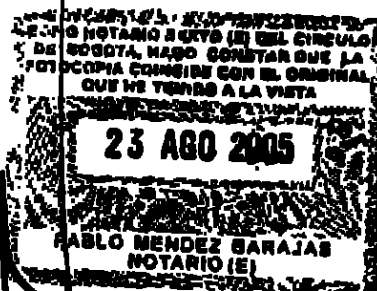
Registration No. 1515 of 2005

NOTARIAL CERTIFICATE

I, the undersigned, Notary in and for Tokyo, Japan, do hereby certify that Yusaku TOKAI who is Director of Intellectual Property Group Business development Office of BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., a corporation duly organized and existing under the Laws of Japan, located at 2-3, Nihombashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8416, Japan and who is authorized to sign the attached document for and on behalf of said corporation, has acknowledged himself that signature on the foregoing document is his own.

Tokyo, Japan; on this 8th day of August, 2005.


Notary: MOTOHARU FURUKAWA



囑託人 萬有製薬株式会社(本店 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号) 知的財産グループリーダー 東海裕作は、日本国法に基づいて設立された同会社から付与された権限に基づき添付証書に署名した旨、本公証人に対し自認した。

よって、これを認証する。

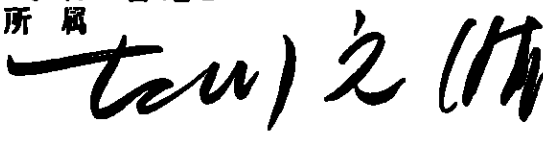
平成17年 8 月 8 日、本公証人役場において

東京都千代田区麹町5丁目2番地1

東京法務局所属

公証人

Notary



MOTOHARU FURUKAWA

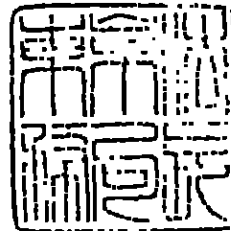
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成17年 8 月 8 日

東京法務局長

戸 田 信 久



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by MOTOHARU FURUKAWA

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at Tokyo

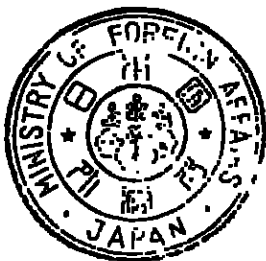
6. 8th August, 2005

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 05- NO 023102

9. Seal/stamp:

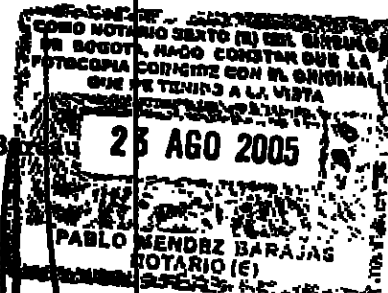
10. Signature





Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



Extracts de P. Sales 17g 12

Expediente No		05090931	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Arte final			

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/JP2004/001568

A. CLASIFICACION DE MATERIA

CI⁷ Int. C07D 401/14, 413/14, 417/12, 417/14, 513/04, 471/04,
A61K 31/4439, 31/444 31/497, 31/501, 31/506, 31/53, A61P 3/04,
3/10, 9/00, 9/10, 13/12, 25/00, 27/02, 43/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

CI⁷ Int. C07D 401/14, 413/14, 417/12, 417/14, 513/04, 471/04,
A61K 31/4439, 31/444 31/497, 31/501, 31/506, 31/53, A61P 3/04,
3/10, 9/00, 9/10, 13/12, 25/00, 27/02, 43/00

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

STN/CAS, REGISTRADO (STN)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X A	JP 58-121215 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 19 de Enero, 1983 (19.01.83), Reivindicación 1 (Familia: ninguna)	1, 3-16, 13 2, 7-12, 14-38,
X A	JP 57-95984 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 15 de Junio, 1982 (15.06.82), Reivindicación 1 (Familia: ninguna)	1, 3-9, 11, 13-14, 2, 10, 12 15-38
A	GB 2277930 A (Shell International e Research Maatschappij B.V.), 16 de Noviembre, 1994 (16.11.94), Texto completo (Familia: ninguna)	1-38

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☐ Ver anexo de familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

9 de Abril de 2004 (09.01.2004)

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

27 de Abril de 2004 (27.04.04)

Nombre y dirección del correo de ISA/US

Oficina de Patentes Japonesa

Facsimile No.

Funcionario autorizado

Teléfono No.

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001568

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D401/14, 413/14, 417/12, 417/14, 513/04, 471/04,
A61K31/4439, 31/444, 31/497, 31/501, 31/506, 31/53, A61P3/04,
3/10, 9/00, 9/10, 13/12, 25/00, 27/02, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D401/14, 413/14, 417/12, 417/14, 513/04, 471/04,
A61K31/4439, 31/444, 31/497, 31/501, 31/506, 31/53, A61P3/04,
3/10, 9/00, 9/10, 13/12, 25/00, 27/02, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 58-121215 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 19 January, 1983 (19.01.83), Claim 1 (Family: none)	1, 3-6, 13 2, 7-12, 14-38
X A	JP 57-95984 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 15 June, 1982 (15.06.82), Claim 1 (Family: none)	1, 3-9, 11, 13-14 2, 10, 12, 15-38
A	GB 2277930 A (Shell Internationale Research Maatschappij B.V.), 16 November, 1994 (16.11.94), Full text (Family: none)	1-38

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 April, 2004 (09.04.04)

Date of mailing of the international search report
27 April, 2004 (27.04.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/Z10 (second sheet) (January 2004)

12

16

ANEXOS DEL REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

1. JP 58-121215
2. JP 57-95984
3. GB 2277930

日本国特許庁 (JP)

⑩ 許出願公開

⑨ 公開特許公報 (A)

昭58—121215

⑪ Int. Cl.⁸
A 61 K 31/44
/ C 07 D 401/12

識別記号
A B F

庁内整理番号
6675—4C
8214—4C

⑫ 公開 昭和58年(1983)7月19日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 10 頁)

⑬ 抗アレルギー剤

上尾市大字小敷谷845—1 西上
尾第1団地3—20—501

⑭ 特 願 昭57—4544
出 願 昭57(1982)1月14日
⑮ 発 明 者 武田幹男
浦和市塚本323—70
⑯ 発 明 者 本間靖

⑰ 発 明 者 黒鷲原啓
大宮市宮原町1—81—4
⑱ 出 願 人 田辺製薬株式会社
大阪市東区道修町3丁目21番地
⑲ 代 理 人 弁理士 中嶋正二

明 細 書

発明の名称

抗アレルギー剤

特許請求の範囲

1. 一般式



(但し、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキルチオ基もしくはニトロ基を被わし、かつピリジン基の3、4もしくは5位に置換していることを被わし、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル基置換低級アルキル基、フェニル基置換低級アルケニル基もしくはハロゲン原子を被わす。)で示される2-ピリジンカルボキキド誘導体またはその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする抗アレルギー剤。

2. 一般式(1)において、 R^1 が水素原子、低級アル

キル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子であり、 R^2 が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基置換低級アルケニル基である化合物を有効成分とする特許請求の範囲第1項記載の抗アレルギー剤。

3. 一般式(1)において、 R^1 がピリジン基の3または4位に置換した水素原子、低級アルキル基またはハロゲン原子であり、 R^2 が水素原子、低級アルキル基またはフェニル基置換低級アルケニル基である化合物を有効成分とする特許請求の範囲第1項記載の抗アレルギー剤。

4. 一般式(1)において、 R^1 がピリジン基の3または4位に置換した水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、フェニル基、水素原子または臭素原子であり、 R^2 が水素原子、メチル基またはステリル基である化合物を有効成分とする特許請求の範囲第2項記載の抗アレルギー剤。

5. 一般式(1)において、 R^1 が水素原子、メチル基、エチル基、塩素原子または臭素原子であり、 R^2 が水素原子、メチル基またはステリル基である化合

物を有効成分とする特許請求の範囲第3項記載の抗アレルギー剤。

6. 一般式(I)において、R¹がメチル基、エチル基、塩素原子または臭素原子であり、R²が水素原子である化合物を有効成分とする特許請求の範囲第5項記載の抗アレルギー剤。

7. 一般式(I)において、R¹が水素原子、メチル基または塩素原子であり、R²がメチル基またはステリル基である化合物を有効成分とする特許請求の範囲第5項記載の抗アレルギー剤。

8. 一般式(I)において、R¹がメチル基である化合物を有効成分とする特許請求の範囲第7項記載の抗アレルギー剤。

9. N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-2-ビリジンカルボキサミドまたはその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする特許請求の範囲第6項記載の抗アレルギー剤。

10. N-(5-テトラゾリル)-6-ステリル-2-ビリジンカルボキサミドまたはその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする特許請求の範囲第

7項記載の抗アレルギー剤。

11. N-(5-テトラゾリル)-6-メチル-2-ビリジンカルボキサミドまたはその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする特許請求の範囲第8項記載の抗アレルギー剤。

12. N-(5-テトラゾリル)-3,6-ジメチル-2-ビリジンカルボキサミドまたはその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする特許請求の範囲第8項記載の抗アレルギー剤。

13. N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-メチル-2-ビリジンカルボキサミドまたはその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする特許請求の範囲第8項記載の抗アレルギー剤。

発明の詳細な説明

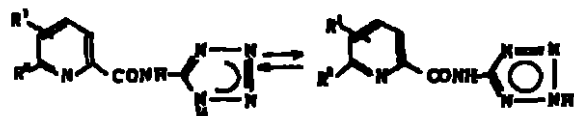
本発明は新規抗アレルギー剤に関し、更に詳しくは下記一般式(I)



(但し、上記式中R¹は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキルチオ基もしくはニトロ基を表わし、かつこれらはビリジル基の3、4もしくは5位に置換していることを表わし、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル基置換低級アルキル基、フェニル基置換低級アルケニル基もしくはハロゲン原子を表わす。)

で示される新規3-ビリジンカルボキサミド誘導体またはその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする抗アレルギー剤に関するものである。

本発明の化合物(I)は下式で示される如く、テトラゾール環の1(H)異性体構造と2(H)異性体構造をとることができ、これら異性体は相互に変換するので、本発明の範囲にはこれら両異性体が含まれる。



(但し、R¹およびR²は前記と同一意味を有する。)

ニコチン酸を5-アミノテトラゾールと縮合させることによりニコチノイルアミノテトラゾール(すなわちN-(5-テトラゾリル)-3-ビリジンカルボキサミド)を合成しうることは既に知られている(Emv. Chim. Acta, Vol. 42, PP. 1324(1959)).

しかし前文献にはニコチノイルアミノテトラゾールの合成のみが記述されておらず、当該化合物の薬理活性に関しては何らの記載もない。

これに対し本発明者らは種々研究を重ねた結果、本発明の新規3-ビリジンカルボキサミド誘導体(I)が強力な抗アレルギー作用を示し、抗アレルギー剤として有用であることを見出した。

一般式(I)で示される本発明の化合物3-ビリジンカルボン酸誘導体の代表例としては、R¹が水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基もしくはn-ブチル基等の低級アルキル基、メトキシ基、エトキシ基、n-ブトキシ基、もしくはn-ブトキシ基等の低級アルコキシ基、塩素原子もしくは臭素原子等のハロゲン原

子、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基もしくはn-ブチルチオ基等の低級アルキルチオ基、あるいはニトロ基を被わし、R¹が水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基もしくはn-ブチル基等の低級アルキル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基もしくはn-ブトキシ基等の低級アルコキシ基、フェノキシ基、ベンジル基もしくはフェニル基等のフェニル基置換低級アルキル基、ステリル基等のフェニル基置換低級アルケニル基、あるいは塩素原子もしくは臭素原子等のハロゲン原子を被わす化合物等を得ることが出来る。本発明の化合物(1)の好ましいグループとしてはR¹が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくはハロゲン原子であり、R²が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくはフェニル基置換低級アルケニル基である化合物を得ることが出来る。さらに好ましいグループとしては式(1)においてR²がビリジル基の3もしくは4位に置換した水素原子、低級アルキル基もしくはハロゲン原子であり、R³が水

素原子、低級アルキル基もしくはフェニル基置換低級アルケニル基である化合物を得ることが出来る。さらに他の好ましいグループとしては式(1)においてR²がビリジル基の3もしくは4位に置換した水素原子、メチル基、エチル基、n-ブチル基、メトキシ基、塩素原子もしくは臭素原子であり、R³が水素原子、メチル基、メトキシ基もしくはステリル基である化合物を得ることが出来る。またさらに好ましいグループとしては、R¹がビリジル基の3もしくは4位に置換した水素原子、メチル基、エチル基、臭素原子もしくは臭素原子であり、R²が水素原子、メチル基もしくはステリル基である化合物を得ることが出来る。またより一層好ましいグループとしては、R¹がビリジル基の3もしくは4位に置換した水素原子、メチル基もしくは塩素原子であり、R²がメチル基である化合物を得ることが出来る。

本発明の2-ビリジンカルボキサミド誘導体(1)は抗アレルギー作用を示し、特に即時型アレルギー反応に対し強力な抑制作用を示す。具体的には、

例えばPCA反応(passive cutaneous anaphylaxis)、全身性アナフィラキシー反応、抗原誘発気管支収縮、アレルギー性皮膚反応、過敏症のヒスタミン遊離反応等を抑制する。例えば、抗アスカリス・スラム(Ascaris suum)抗血清を使用してラットにおける抗アレルギー作用をバッシュ・キム・アス・アナフィラキシス(Passive cutaneous anaphylaxis: PCA)反応により調べたところ、2-ビリジンカルボキサミド誘導体(1)は、N-(5-テトラゾリル)-3-ビリジンカルボキサミド(Helv. Chim. Acta. 42, 1324-1327 (1959))より10倍以上強いPCA抑制作用を示した。さらに2-ビリジンカルボキサミド誘導体(1)は毒性が弱く、抗アレルギー剤として優れた安全性を有する。例えば、N-(5-テトラゾリル)-3-メチル-2-ビリジンカルボキサミド・ナトリウム塩のマウスへの経口投与によるLD₅₀は、約500mg/kgである。さらに、2-ビリジンカルボキサミド誘導体(1)は、単独投与してもその薬理活性の低下を示さず、薬剤間位がないと共に、あるべき相互作用を示さな

い等の特徴をも併せ有する。それ故、以上のことから、2-ビリジンカルボキサミド誘導体(1)は、アレルギー性気管支喘息、哮喘、アレルギー性鼻炎、結核、アレルギー性鼻炎等種々のアレルギー症状の治療および予防剤として有用である。

2-ビリジンカルボキサミド誘導体(1)は、医薬品として用いる場合、遊離の形でもあるいはその塩としても使用することができる。2-ビリジンカルボキサミド誘導体(1)の薬理的に許容しうる塩としては、例えばアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩)、有機アミン塩(例えば、トリエタノールアミン塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン塩)、塩基性アミノ酸塩(例えば、リジン塩)等が挙げられる。これらの塩は、遊離の2-ビリジンカルボキサミド誘導体(1)に、水酸化アルカリ金属(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム)、アルカリ金属炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム)、有機アミン(例えば、トリエタノールアミン、トリスヒド

ロキシメチルアミノメタン)、塩基性アミノ酸(例えば、リジン)等を用いることにより容易に製することが出来る。

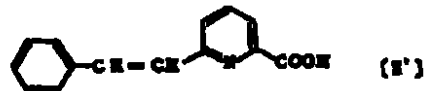
2-ピリジンカルボキサミド誘導体(I)またはその塩は、経口的にも非経口的にも投与することが出来る。2-ピリジンカルボキサミド誘導体(I)あるいはその塩の1日投与量は、約0.1mg/kg~約300mg/kg、好ましくは約0.3mg/kg~約30mg/kg程度である。さらに当該誘導体(I)もしくはその塩は、経口あるいは非経口的投与に適する賦形剤とともに製剤として用いても良く、適当な賦形剤としては、例えばアラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン、乳糖、砂糖、リン酸カリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、馬鈴しよでん粉等が挙げられる。投与剤としては錠剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤の如き固形剤であっても良く、また溶液、けん液の如き液剤であっても良い。さらに非経口的に投与する場合には、注射剤として用いることも出来る。

尚、本発明に係る2-ピリジンカルボキサミド

誘導体(I)は、一般式



(但し、R¹およびR²は、前記と同一意味を有する。)で示される2-ピリジンカルボン酸類化合物もしくはそのカルボキシル基における反応性誘導体と、5-アミノテトラゾールとを結合させて製造することが出来る。或はまた、一般式(I)においてR¹が水素原子でありR²がフェニル基である化合物は、式



で示される2-ピリジンカルボン酸類化合物もしくはそのカルボキシル基における反応性誘導体と5-アミノテトラゾールとを結合させて式



で示される2-ピリジンカルボキサミド誘導体を製し、次いでこの化合物(I')を接触還元することにより製造することも出来る。

2-ピリジンカルボン酸(I)もしくは(I')と5-アミノテトラゾールとの縮合反応は、例えば、適当な溶媒(例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、これらの混合溶媒等)中、脱水剤(例えばN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール等)の存在下に好適に実施することが出来る。反応は-10℃~100℃で実施するのが好ましい。

また2-ピリジンカルボン酸類化合物(I)もしくは(I')は反応性誘導体例えば酸ハライド、無水物の形で当該縮合反応に用いることもでき、これら当該酸ハライドは、例えば対応する遊離カルボン酸化合物をチオニルクロリド、オキシ塩化リン、五塩化リンなどのハロゲン化剤と溶媒(例えばベンゼン、トルエン、ピリジン等)中もしくは溶媒の非存在下0℃ないしハロゲン化剤の過剰温度で反応させるという常法によって製することが

出来る。一方、無水物とは2-ピリジンカルボン酸類化合物(I)もしくは(I')をクロルギ酸アルキルエステルと、トリエチルアミンあるいはN-メチルモルホリン等脱水剤の存在下-30℃~20℃で適当な溶媒中反応させて製することが出来る。

2-ピリジンカルボン酸類化合物(I)もしくは(I')の酸ハライドと、5-アミノテトラゾールとの縮合反応は溶媒(例えばジメチルホルムアミド、塩化メチレン、ジオキサン等)中または溶媒の非存在下かつトリエチルアミン、ピリジン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムの如き脱水剤の存在下に0℃~120℃で実施するのが好ましい。

一方、2-ピリジンカルボン酸類化合物(I)もしくは(I')の無水物と5-アミノテトラゾールとの縮合反応は、溶媒(例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混合溶媒等)中-30℃~20℃で実施するのが好ましい。

化合物(I')の接触還元は容易に実施することが出来る。例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒な

どの触媒の存在下水素ガス雰囲気中で実施出来る。触媒としては、例えば水とアルコール（例えばメタノール、エタノール）との混合触媒が好適であり、反応は1~10気圧下で実施するのが好ましい。

なお本願明細書において、用語「低級アルキル基」は炭素数1~4のアルキル基を、「低級アルコキシ基」は炭素数1~4のアルコキシ基を、また「低級アルケニル基」は炭素数2~4のアルケニル基を、それぞれ意味するものである。

実験例

抗アレルギー作用をパッシブ・キューティニス・アナフィラキシス（Passive cutaneous anaphylaxis : PCA）反応により調べた。

（方法）

Sprague-Dawley系雄性ラット（体重：約200g、1群3~4匹）の背部を脱毛し、20倍に希釈した抗アスカリス・スウム（*Ascaris suum*）抗血清（注1）0.05mlを皮下投与して感作した。約24時間後にアスカリス・スウム抽出液（注2）0.5mg蛋白

とエバンス・ブルー（Evans' blue）5mgとの混液1mlを尾静脈内に注射してチャレンジを行ない、30分後に皮膚に生じた青斑のサイズ（長径×短径）を測定した。

抗体の投与は次の如くして行った。即ち、抗体をカルボキシメチルセルロース0.5%を含んだ生理食塩水に溶解もしくは浮遊させ、この抗体含有液をチャレンジ15分前に経口投与した。

抗体の抗アレルギー作用の強さは抗体投与時の青斑のサイズが抗体無投与時の青斑のサイズに比較して何割小さくなったか（阻害率）で表示した。（注1）：抗アスカリス・スウム抗血清

Sprague-Dawley系雄性ラット（体重：約200g）のそ腹部にアスカリス・スウム抽出液（注2）2mg/0.25mlを皮下投与して免疫した。アジュバンドとして百日咳ワクチン（*Bordetella pertussis* 2×10¹⁰個/0.5ml）を腹腔内注射した（一次免疫）。一週間後に再度アスカリス・スウム抽出液0.2mg蛋白/0.25mlをそ腹部皮下に投与した（二次免疫）。3週間後に採血し、その血清を凍結保存した。この

ようにして調製した抗血清は熱感受性の点から考えてIgE抗体に富んだものであった。

（注2）：アスカリス・スウム抽出液（抗原）

豚回虫アスカリス・スウム20gを生理食塩水135ml中でポリトロンを用いて破碎・ホモゲナイズし、遠心分離して得られる上清をborate（12.5mM）buffered saline（pH8.0）で透析し、得られる内液をアスカリス・スウム抽出液として用いた（凍結保存）。本液をロウリー（Lowry）法で定量すると5.7mg蛋白/mlであった。

（結果）

結果は下記第1表に示す通りである。尚、インタールは30mg/時の経口投与で無効であった。

第 1 表

No.	R ¹	R ²	PCA反応阻害率(%)	
			投与量 (mg/kg)	
			3	10
1	H	CH ₃	73.9	-
2	4-CH ₃	H	51.4	-

3	4-CH ₂ CH ₃	H	53.6	-
4	4-Cl	"	78.3	100
5	4-Br	"	93.5	100
6	4-OCH ₃	"	-	87.8
7	H	CH=CH- 	74.8	-
8	4-CH ₃	CH ₃	37.0	100
9	3-CH ₃	"	71.7	-
10	4-Cl	"	84.8	-
別化 合物	N-(5-テトラゾール)-3-ピリジン カルボキシド・ナトリウム塩(22)		37.0	(投与量: 30mg/kg)

（注）：Biol. Chim. Acta-42,1324-1327 (1959)記載の化合物

製造例 1

α-ピコリン酸5gをチオニルクロリド40mlに溶解し、該溶液を2時間加熱還流する。反応終了後、反応混合物を減圧下に濃縮して過剰のチオニルクロリドを留去する。残査をジメチルホルムアミド30mlに溶解し、該溶液に5-アミノテトラゾール4.07gおよびトリエチルアミン6.14gのジメチルホルムアミド10ml溶液を冷却下に加える。混

特開50-121215 (G)

物を70℃で1時間加熱する。反応終了後、反応混合物を減圧下に濃縮してジメチルホルムアミドを留去する。残渣に水を加えた後、該混合物の酸性を10%塩酸でpH 2〜3とする。析出物をろ取し、ジメチルホルムアミド・酢酸エチル混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-2-ピリジンカルボキサミド4.22gを得る。

M.p. 268.5℃〜269℃ (分解)

N-(5-テトラゾリル)-2-ピリジンカルボキサミド2.11gを1N-水酸化ナトリウム水溶液11mlに溶解し、該溶液を炭末ろ通する。ろ液を減圧下に濃縮して溶媒を留去する。残渣にエタノールを加え結晶をろ取することにより、N-(5-テトラゾリル)-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩2.20gを得る。

M.p. 275℃〜280℃ (分解)

製造例 2

4-メチル-2-ピリジンカルボン酸1.06g、N,N'-カルボニルジイミダゾール1.28g、ジメチルホルムアミド25mlおよびテトラヒドロフラン

溶液を冷却下に加える。反応混合物を70℃で3時間攪拌する。反応終了後、反応混合物を減圧下に濃縮して、ジメチルホルムアミドを留去する。残渣に水を加え、次いで10%塩酸でpH 3とする。析出物をろ取し、ジメチルホルムアミド・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-6-メチル-2-ピリジンカルボキサミド3.0gを得る。

M.p. 281.5℃〜282℃ (分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 300℃以上

(2) N-(5-テトラゾリル)-6-メチル-2-ピリジンカルボキサミド2g、水30ml、エタノール15ml、10%水酸化ナトリウム水溶液5mlおよび10%パラジウム・炭素0.18gの混合物を常圧・水素ガス気流下に40℃で2時間、室温で15時間攪とうする。反応終了後、混合物にエタノールを加えて析出物を溶解する。不溶物をろ取し、ろ液を10%塩酸でpH 3とする。析出物をろ取し、水で洗浄後乾燥する。該結晶をジメチルホルムアミド

12mlの混物を室温で3時間攪拌する。該混合物に5-アミノテトラゾール0.72gを加え、80℃で3時間攪拌する。反応混合物を減圧下に濃縮して溶媒を留去する。残渣に水を加え、次いで10%塩酸でpH 2とする。析出物をろ取し、水で洗浄する。該結晶をジメチルホルムアミド・水混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-2-ピリジンカルボキサミド0.52gを得る。

M.p. 241.5℃〜242.5℃ (分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 210℃〜215℃ (分解)

製造例 3

(1) 6-メチル-2-ピリジンカルボン酸4gをチオニルクロリド60mlに溶解し、該溶液を2時間加熱還流する。反応終了後、反応混合物を減圧下に濃縮して過剰のチオニルクロリドを留去する。残渣をジメチルホルムアミド10mlに溶解し、該溶液に5-アミノテトラゾール1.78gおよびトリエチルアミン0.9gのジメチルホルムアミド9ml

ド・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド1.34gを得る。

M.p. 220℃〜221℃ (分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 258℃〜259℃ (分解)

製造例 4

5-メチル-2-ピリジンカルボン酸2.88g、チオニルクロリド20ml、および5-アミノテトラゾール2.3gを製造例1と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミドから再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-5-メチル-2-ピリジンカルボキサミド1.5gを得る。

M.p. 275℃〜277℃ (分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 300℃以上

製造例 5

6-メチル-2-ピリジンカルボン酸2.3g、チオニルクロリド20mlおよび5-アミノテトラゾール1.33gを製造例1と同様に処理し、得られる

粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-6-メチル-2-ピリジンカルボキサミド 1.31g を得る。

M.p. 248℃～249℃(分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 295℃～297℃(分解)

製造例 6

6-エープロピル-2-ピリジンカルボン酸 1.9g, テオニルクロリド 12ml および 5-アミノテトラゾール 0.96g を製造例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・水混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-6-エープロピル-2-ピリジンカルボキサミド 0.26g を得る。

M.p. 218℃～220℃(分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 300℃～303℃(分解)

製造例 7

6-エーブチル-2-ピリジンカルボン酸 2.4

3-クロロ-2-ピリジンカルボン酸 0.53g, テオニルクロリド 10ml および 5-アミノテトラゾール 0.27g を製造例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・水・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-3-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド 0.28g を得る。

M.p. 252℃～254℃(分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 210℃～218℃(約70℃から黒化)

製造例 10

6-クロロ-2-ピリジンカルボン酸 0.46g, テオニルクロリド 15ml および 5-アミノテトラゾール 0.29g を製造例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・水混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-6-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド 0.17g を得る。

M.p. 240℃～247℃(分解)

本品のナトリウム塩：

特許第58-121215(7)

7, テオニルクロリド 15ml および 5-アミノテトラゾール 0.97g を製造例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-6-エーブチル-2-ピリジンカルボキサミド 0.97g を得る。

M.p. 194℃～197℃(分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 295℃～297℃(分解)

製造例 8

4-クロロ-2-ピリジンカルボン酸 1.16g, テオニルクロリド 25ml および 5-アミノテトラゾール 0.82g を製造例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド 1.0g を得る。

M.p. 240℃～250℃(分解)

本品のナトリウム塩：

約 260℃から分解

製造例 9

M.p. 300℃以上

製造例 11

3-メトキシ-2-ピリジンカルボン酸 1.45g, テオニルクロリド 30ml および 5-アミノテトラゾール 0.95g を製造例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・水混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-3-メトキシ-2-ピリジンカルボキサミド 0.18g を得る。

M.p. 212.5℃～215.5℃(分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 269℃～271℃(分解)

製造例 12

4-メトキシ-2-ピリジンカルボン酸 1.67g, テオニルクロリド 20ml および 5-アミノテトラゾール 1.2g を製造例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をエタノールから再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ-2-ピリジンカルボキサミド 0.28g を得る。

M.p. 235℃～250℃(分解)

元素分析値: $C_7H_9O_2N_2 \cdot 1/2 H_2O$

計算値: C, 41.92; H, 3.96; N, 26.67

実験値: C, 42.30; H, 3.66; N, 37.96

本品のナトリウム塩:

M.p. 205℃~235℃(分解)

製造例 13

5-ノ-ブチル-2-ピリジンカルボン酸0.94g, テオニルクロリド10mlおよび5-アミノテトラゾール0.48gを製造例1と同様に処理し, 得られる粗製物をジメチルホルムアミド・水・エタノール混液から再結晶することにより, N-(5-テトラゾリル)-5-ノ-ブチル-2-ピリジンカルボキシド0.77gを得る。

M.p. 203℃~204℃(分解)

本品のナトリウム塩:

M.p. 311℃~312℃(分解)

製造例 14

5-メチルチオ-2-ピリジンカルボン酸0.36g, テオニルクロリド6mlおよび5-アミノテトラゾール0.18gを製造例1と同様に処理し, 得ら

し, 得られる粗製物をエタノールで洗浄することにより, N-(5-テトラゾリル)-4-エトロ-5-メチル-2-ピリジンカルボキシド0.79gを得る。

M.p. 300℃以上

品 ナトリウム塩:

M.p. 約200℃から分解

製造例 17

4-エチル-2-ピリジンカルボン酸0.46g, N, N'-カルボニルジイミダゾール0.5gおよび5-アミノテトラゾール0.28gを製造例2と同様に処理し, 得られる粗製物をジメチルホルムアミド・水混液から再結晶することにより, N-(5-テトラゾリル)-4-エチル-2-ピリジンカルボキシド0.18gを得る。

M.p. 217℃~218℃(分解)

本品のナトリウム塩:

M.p. 約190℃から分解

製造例 18

4-イソプロピル-2-ピリジンカルボン酸0.42g, N, N'-カルボニルジイミダゾール0.42gお

21

特開58-121215 (B).

れる粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール混液から再結晶することにより, N-(5-テトラゾリル)-5-メチルチオ-2-ピリジンカルボキシド0.17gを得る。

M.p. 275℃~276℃(分解)

本品のナトリウム塩:

M.p. 215℃~216℃(分解)

製造例 15

5-ニトロ-2-ピリジンカルボン酸0.72g, テオニルクロリド18mlおよび5-アミノテトラゾール0.37gを製造例1と同様に処理し, 得られる粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール・水混液から再結晶することにより, N-(5-テトラゾリル)-5-ニトロ-2-ピリジンカルボキシド0.61gを得る。

M.p. 274℃~275℃(分解)

製造例 16

4-ニトロ-5-メチル-2-ピリジンカルボン酸1.44g, テオニルクロリド27mlおよび5-アミノテトラゾール0.79gを製造例1と同様に処理

および5-アミノテトラゾール0.24gを製造例2と同様に処理し, 得られる粗製物をジメチルホルムアミド・水混液から再結晶することにより, N-(5-テトラゾリル)-4-イソプロピル-2-ピリジンカルボキシド0.17gを得る。

M.p. 198℃~203℃(分解)

本品のナトリウム塩:

M.p. 305℃~309℃(分解)

製造例 19

4-ノ-ブチル-2-ピリジンカルボン酸0.52g, N, N'-カルボニルジイミダゾール0.48gおよび5-アミノテトラゾール0.27gを製造例2と同様に処理し, 得られる粗製物をジメチルホルムアミド・水・エタノール混液から再結晶することにより, N-(5-テトラゾリル)-4-ノ-ブチル-2-ピリジンカルボキシド0.45gを得る。

M.p. 215℃~216℃(分解)

本品のナトリウム塩:

M.p. 275℃~276℃(分解)

製造例 20

22

特開昭58-121215 (S)

M.p. 241℃～285℃(分解)(210℃から融
固)

製造例 22

3, 6-ジメチル-2-ピリジンカルボン酸0.76
g, N, N'-カルボニルジイミダゾール0.82gおよ
び5-アミノテトラゾール0.51gを製造例2と同様
に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミ
ド・エタノール混液から再結晶することにより、
N-(5-テトラゾリル)-3, 6-ジメチル-
2-ピリジンカルボキサミド0.68gを得る。

M.p. 269℃～272℃(分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 295℃～297℃(分解)(210℃から融
固)

製造例 23

5, 6-ジメチル-2-ピリジンカルボン酸0.55
g, N, N'-カルボニルジイミダゾール0.77gおよ
び5-アミノテトラゾール0.48gを製造例2と同様
に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミ
ド・エタノール混液から再結晶することにより、

3-メチル-2-ピリジンカルボン酸1.49g,
N, N'-カルボニルジイミダゾール1.8gおよび
5-アミノテトラゾール1.2gを製造例2と同様
に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミ
ド・エタノール混液から再結晶することにより、
N-(5-テトラゾリル)-3-メチル-2-ピ
リジンカルボキサミド0.2gを得る。

M.p. 227℃～230℃(分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 255℃～295℃(分解)

製造例 21

4, 6-ジメチル-2-ピリジンカルボン酸0.61
g, N, N'-カルボニルジイミダゾール0.86gおよ
び5-アミノテトラゾール0.54gを製造例2と同様
に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミ
ド・エタノール混液から再結晶することにより、
N-(5-テトラゾリル)-4, 6-ジメチル-2-
ピリジンカルボキサミド0.47gを得る。

M.p. 247℃～248℃(分解)(230℃から融固)

本品のナトリウム塩：

N-(5-テトラゾリル)-5, 6-ジメチル-2-
ピリジンカルボキサミド0.44gを得る。

M.p. 240℃～242℃(分解)

品のナトリウム塩：

M.p. 300℃以上

製造例 24

4-ブロモ-2-ピリジンカルボン酸0.3g,
N, N'-カルボニルジイミダゾール0.25gおよび
5-アミノテトラゾール0.14gを製造例2と同様
に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミ
ド・エタノール混液から再結晶することにより、
N-(5-テトラゾリル)-4-ブロモ-2-ピ
リジンカルボキサミド0.24gを得る。

M.p. 250℃～280℃(分解)(約240℃から
赤化)

本品のナトリウム塩：

M.p. 180℃～220℃(分解)

製造例 25

6-ブロモ-2-ピリジンカルボン酸0.89g,
N, N'-カルボニルジイミダゾール0.71gおよび

5-アミノテトラゾール0.41gを製造例2と同様
に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミ
ド・水混液から再結晶することにより、N-(5-
テトラゾリル)-6-ブロモ-2-ピリジンカ
ルボキサミド0.67gを得る。

M.p. 230℃～231.5℃(分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 300℃以上

製造例 26

6-メトキシ-2-ピリジンカルボン酸0.48g,
N, N'-カルボニルジイミダゾール0.51gおよ
び5-アミノテトラゾール0.29gを製造例2と同様
に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミ
ド・水・エタノール混液から再結晶することによ
り、N-(5-テトラゾリル)-6-メトキシ-
2-ピリジンカルボキサミド0.32gを得る。

M.p. 252℃～253℃(分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 288℃～290℃(分解)

製造例 27

22

特開58-121215 (10).

5-フェノキシ-2-ピリジンカルボン酸 0.25 g, N, N'-カルボエルジイミダゾール 0.2 g および 5-アミノテトラゾール 0.11 g を製造例 2 と同様処理し、得られる粗製物をエタノールから再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-5-フェノキシ-2-ピリジンカルボキサミド 0.13 g を得る。

M.p. 212℃~218℃ (分解) (190℃から融解)

本品のナトリウム塩:

M.p. 290℃~295℃ (分解)

製造例 28

4-ニトロ-2-ピリジンカルボン酸 0.48 g, N, N'-カルボエルジイミダゾール 0.48 g および 5-アミノテトラゾール 0.27 g を製造例 2 と同様処理し、得られる粗製物をエタノールで洗浄することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-ニトロ-2-ピリジンカルボキサミド 0.28 g を得る。

M.p. 260℃~270℃ (分解)

ルホルムアミド・エタノール溶液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ-5-メチル-2-ピリジンカルボキサミド 0.82 g を得る。

M.p. 252℃~258℃ (分解)

本品のナトリウム塩:

M.p. 200℃~210℃ (分解)

代理人 弁理士 中 嶋 正



本品 ナトリウム塩:

M.p. 280℃~290℃ (分解)

製造例 29

4-クロロ-5-メチル-2-ピリジンカルボン酸 0.68 g, N, N'-カルボエルジイミダゾール 0.67 g および 5-アミノテトラゾール 0.37 g を製造例 2 と同様処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール溶液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-5-メチル-2-ピリジンカルボキサミド 0.85 g を得る。

M.p. 240℃~250℃ (分解) (約 150℃から融解)

本品のナトリウム塩:

M.p. 305℃~310℃ (分解)

製造例 30

4-メトキシ-5-メチル-2-ピリジンカルボン酸 0.8 g, N, N'-カルボエルジイミダゾール 0.82 g および 5-アミノテトラゾール 0.45 g を製造例 2 と同様処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール溶液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ-5-メチル-2-ピリジンカルボキサミド 0.82 g を得る。

昭 62. 6. 22 発

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

自 発 手 続 補 正 書

昭 57 年特許願第 4544 号 (特開 昭 58-121815 号, 昭和 58 年 7 月 19 日 発行 公開特許公報 58-12181 号掲載) については特許法第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。 3 (1)

昭和62年 3月20日

特 許 庁 長 官 殿

1. 事件の要旨

昭和57年特許願第 4544号

2. 発明の名称

抗アレルギー剤

③ 通

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

郵便番号 541

大阪府大阪市東区通街町3丁目21番地

(295) 田 辺 製 薬 株 式 会 社

代表者 足立 慶 次 郎

4. 代 理 人

郵便番号 532

大阪府大阪市淀川区加島3丁目16番88号

田 辺 製 薬 株 式 会 社 内

(5451) 弁 理 士 中 嶋 正 二

(TEL 06-300-2723 又は 2724 特 許 室)

Int. Cl. 1	識別記号	庁内整理番号
A61K 31/44 // C07D401/12	ABF	7431-4C

5. 補正の対象

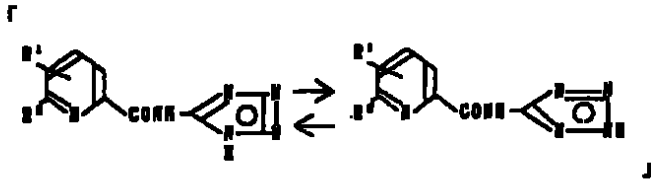
明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

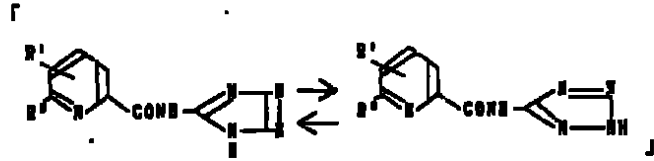
別紙の通り

補 正 の 内 容

1. 明細書第5頁下から1行目 (但し、構造式は1行と数える) の



を



に訂正する。

2. 明細書第9頁1行目の

「例えばPCA反応(passive cutaneous anaphylaxis).」を削除する。

昭 62. 6. 22 発

3. 明細書第15頁下から8行目の

「anaphylaxia」を

「anaphylaxis」に訂正する。

4. 明細書第16頁1行目の

「Evans' blue」を

「Evans blue」に訂正する。

5. 明細書第16頁下から8行目の

「アジュバンド」を

「アジュバント」に訂正する。

代理人 弁護士 中 嶋 正 二



Japanese Laid-Open Patent Application No. 58-121215 (Translation)

Title of the Invention: Antiallergic Agents

Patent Application No. 57-4544

Application date: January 14, 1982

Inventor: Mikio Takeda

323-70, Tsukamoto, Urawa-shi

Inventor: Yasushi Homma

3-20-501, Nishi-Ageo Daiichi Danchi,

845-1, Oaza Koshikiya, Ageo-shi

Inventor: Kei Tsuzurahara

1-81-4, Miyahara-cho, Omiya-shi

Applicant: Tanabe Seiyaku Co., Ltd.

21, Dosho-machi 3-chome, Higashi-ku, Osaka-shi

Agent: Patent Attorney Shoji Nakajima

SPECIFICATION

TITLE OF THE INVENTION

ANTIALLERGIC AGENTS

CLAIMS

1. An antiallergic agent comprising, as an active ingredient, a 2-pyridinecarboxamide derivative represented by the general formula:



27

(wherein R^1 represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a halogen atom, a lower alkylthio group or a nitro group, and represents a substituent at 3-, 4- or 5-position of the pyridyl group, and R^2 represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a phenoxy group, a phenyl group-substituted lower alkyl group, a phenyl group-substituted lower alkenyl group, or a halogen atom),

or a pharmacologically acceptable salt thereof.

2. The antiallergic agent according to claim 1, wherein the active ingredient is a compound of the general formula [I] in which R^1 is a hydrogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group or a halogen atom, and R^2 is a hydrogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, or a phenyl group-substituted lower alkenyl group.

3. The antiallergic agent according to claim 1, wherein the active ingredient is a compound of the general formula [I] in which R^1 is a hydrogen atom, lower alkyl group, or halogen atom substituting at 3- or 4-position of the pyridyl group, and R^2 is a hydrogen atom, a lower alkyl group, or a phenyl group-substituted lower alkenyl group.

4. The antiallergic agent according to claim 2, wherein the active ingredient is a compound of the general formula [I] in which R^1 is a hydrogen atom, a methyl group, an ethyl group, an n-butyl group, a methoxy group, a chlorine atom, or a bromine atom substituting at 3- or 4-position of the pyridyl group, and R^2 is a hydrogen atom, a methyl group, or a styryl group.

5. The antiallergic agent according to claim 3, wherein the active ingredient is a compound of the general formula [I] in which R^1 is a hydrogen atom, a methyl group, an ethyl group, a chlorine atom, or a bromine atom and R^2 is a hydrogen atom, a methyl group, or a styryl group.

6. The antiallergic agent according to claim 5, wherein the active ingredient is a compound of the general formula [I] in which R^1 is a methyl group, an ethyl group, a chlorine atom, or a bromine atom, and R^2 is a hydrogen atom.

7. The antiallergic agent according to claim 5, wherein the active ingredient is a compound of the general formula [I] in which R^1 is a hydrogen atom, a methyl group, or a chlorine atom, and R^2 is a methyl group or a styryl group.

8. The antiallergic agent according to claim 7, wherein the active ingredient is a compound of the general formula [I] in which R^1 is a methyl group.

9. The antiallergic agent according to claim 6, wherein the active ingredient is N-(5-tetrazolyl)-4-chloro-2-pyridinecarboxamide or a pharmacologically acceptable salt thereof.

10. The antiallergic agent according to claim 7, wherein the active ingredient is N-(5-tetrazolyl)-6-styryl-2-pyridinecarboxamide or a pharmacologically acceptable salt thereof.

11. The antiallergic agent according to claim 8, wherein the active ingredient is N-(5-tetrazolyl)-6-methyl-2-pyridinecarboxamide or a pharmacologically acceptable salt thereof.

12. The antiallergic agent according to claim 8, wherein the active ingredient is

N-(5-tetrazolyl)-3,6-dimethyl-2-pyridinecarboxamide or a pharmacologically acceptable salt thereof.

13. The antiallergic agent according to claim 8, wherein the active ingredient is

N-(5-tetrazolyl)-4-chloro-6-methyl-2-pyridinecarboxamide or a pharmacologically acceptable salt thereof.

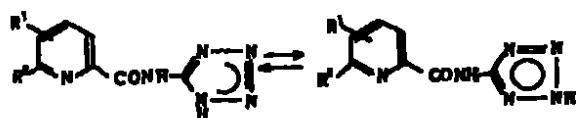
Detailed Description of the Invention

The present invention relates to a novel antiallergic agent, and more specifically, an antiallergic agent comprising as an active ingredient a novel 2-pyridinecarboxamide derivative represented by the general formula:



(wherein R^1 represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a halogen atom, a lower alkylthio group or a nitro group, and represents a substituent at 3-, 4- or 5-position of the pyridyl group, and R^2 represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a phenoxy group, a phenyl group-substituted lower alkyl group, a phenyl group-substituted lower alkenyl group, or a halogen atom), or a pharmacologically acceptable salt thereof.

As is shown by the following formula:



(wherein R^1 and R^2 have the same meaning as defined above), compound [I] of the present invention may have either 1(H)-isomeric structure or 2(H)-isomeric structure in the tetrazole ring, and these isomers convert to each other. Therefore, both of these isomers are included in the scope of the present invention.

It is already known that nicotinoylamino-tetrazole (i.e., N-(5-tetrazolyl)-3-pyridinecarboxamide) can be synthesized by condensing nicotinic acid with 5-aminotetrazole (Helv, Chim, Acta., Vol. 42., PP, 1324 (1950)). However, this document only describes the synthesis of nicotinoylamino-tetrazole and does not mention the pharmacological activity of the compound.

Under the circumstances, the present inventors have conducted extensive studies and consequently found that the new 2-pyridinecarboxamide derivative [I] of the present invention exhibits a potent antiallergic effect and is useful as an antiallergic agent.

Typical examples of the 2-pyridinecarboxylic acid derivative of the present invention shown by the general formula [I] may include compounds wherein R^1 represents a hydrogen atom; a lower alkyl group such as a methyl group, an ethyl group, an n-propyl group, an isopropyl group or an n-butyl group; a lower alkoxy group such as a methoxy group, an ethoxy group, an n-propoxyl group or an n-butoxy group; a halogen atom such as a chlorine atom or a bromine atom; a lower alkylthio group such as a methylthio group, an ethylthio group, an n-propylthio group or an n-butylthio group; or a nitro group, and R^2 represents a hydrogen atom; a lower alkyl group such as a methyl group, an ethyl group, an n-propyl group, or an n-butyl group; a lower alkoxy group such as a methoxy group, an ethoxy group, an n-propoxyl group or an n-butoxy group; phenoxy group; a phenyl group-substituted lower alkyl group such as a benzyl group or a phenethyl group; a phenyl group-substituted lower alkenyl group such as a styryl group; a halogen atom such as a chlorine atom or a bromine atom. A preferable group of the compound [I] of the present invention may include compounds wherein R^1 is a hydrogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group or a halogen atom, and R^2 is a hydrogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, or a phenyl group-substituted lower alkenyl group. A more preferable group may include compounds wherein R^1 is a hydrogen atom, a lower alkyl group, or a halogen atom substituting at 3- or 4-position of the pyridyl group, and R^2 is a hydrogen atom, a lower alkyl group or a phenyl group-substituted lower alkenyl group in the formula

[I]. Furthermore, another preferable group may include compounds wherein R^1 is a hydrogen atom, a methyl group, an ethyl group, an n-butyl group, a methoxy group, a chlorine atom or a bromine atom substituting at 3- or 4-position of the pyridyl group, and R^2 is a hydrogen, a methyl group, a methoxy group or a styryl group in the formula [I]. A more preferable group may include compounds wherein R^1 is a hydrogen atom, a methyl group, an ethyl group, a chlorine atom or a bromine atom substituting at 3- or 4-position of the pyridyl group, and R^2 is a hydrogen, a methyl group or a styryl group. A still more preferable group may include compounds wherein R^1 is a hydrogen atom, a methyl group or a chlorine atom substituting at 3- or 4-position of the pyridyl group, and R^2 is a methyl group.

2-pyridinecarboxamide derivative [I] of the present invention exhibits an antiallergic effect, and in particular exhibits a potent suppressing effect on immediate allergic reaction. Specifically, for example, PCA (passive cutaneous anaphylaxis) reaction, systemic anaphylaxis reaction, antigen-induced bronchial contraction, allergic skin reaction, hypersensitivity-histamine isolation reaction, etc. are suppressed. For example, when the antiallergic effect in a rat was investigated by passive cutaneous anaphylaxis (PCA) reaction using anti-*Ascaris suum* anti-serum,

2-pyridinecarboxamide derivative [I] showed PCA suppressing effect ten or more times potent than

N-(5-tetrazolyl)-3-pyridinecarboxamide (Helv. Chim. Acta., 42, 1324-1327 (1959)). Furthermore, the 2-pyridinecarboxamide derivative [I] has a weak toxicity, and has an excellent safety as an antiallergic agent. For example, LD_{50} of

N-(5-tetrazolyl)-6-methyl-2-pyridinecarboxamide sodium salt in oral administration to mice is about 800 mg/kg. Furthermore, the 2-pyridinecarboxamide derivative [I] has characteristics that the

32

compound does not cause decrease in the pharmacological activity nor drug tolerance even when repeatedly administered and that it has no noticeable side effects. Accordingly, from the reasons mentioned above, the 2-pyridinecarboxamide derivative [I] is useful as a therapeutic and prophylactic agent for various allergic conditions such as allergic bronchial asthma, hives, allergic eczema, hay fever and allergic rhinitis.

2-Pyridinecarboxamide derivative [I] can be used either in the free form or as a salt thereof when it is used as a medicine. Examples of pharmacologically acceptable salt of the 2-pyridinecarboxamide derivative [I] may include alkaline metal salts (for example, sodium salt, potassium salt, lithium salt), organic amine salts (for example, triethanolamine salt, tris(hydroxymethyl)aminomethane salt), basic amino acid salts (for example, lysine salt). These salts can be easily prepared by reacting alkaline metal hydroxides (for example, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide), alkaline metal carbonates (for example, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium bicarbonate), organic amines (for example, triethanolamine, tris(hydroxymethyl)aminomethane), basic amino acids (for example, lysine), etc. with free 2-pyridinecarboxamide derivative [I].

The 2-pyridinecarboxamide derivative [I] or its salt can be administered either orally or parenterally. Dosage of the 2-pyridinecarboxamide derivative [I] or its salt per day is about 0.1 mg/kg to about 300 mg/kg, preferably about 0.3 mg/kg to about 30 mg/kg. Furthermore, the derivative (1) or its salt may be used as a preparation along with a excipient suitable for oral or parenteral administration, and suitable excipients include, for example, gum arabic, gelatin, sorbit, tragacanth, polyvinylpyrrolidone, lactose, sugar, potassium phosphate, magnesium stearate, talc, potato starch. As a dosage form to be administered, a solid formulation such as

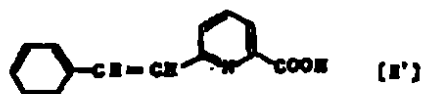
36

a tablet, a powder agent, a capsule agent and a granule agent may be used, and a liquid formulation such as a solution, and a dispersion may be also used. Furthermore, when it is parenterally administered, it can also be used as an injectable solution.

In the addition, the 2-pyridinecarboxamide derivative [I] of the present invention can be prepared by condensating a 2-pyridinecarboxylic acid compound represented by the general formula:



(wherein R¹ and R² have the same meaning as defined above), or a derivative thereof reactive at the carboxyl group with 5-aminotetrazole. Alternatively, a compound in which R¹ is a hydrogen atom and R² is a phenethyl group in the general formula [I] can be also prepared by condensating a 2-pyridinecarboxylic acid derivative represented by the formula:



or a derivative thereof reactive at the carboxyl group with 5-aminotetrazole to prepare a 2-pyridinecarboxamide derivative represented by the formula:



and then subjecting this compound [I''] to catalytic reduction.

The condensation reaction of 2-pyridinecarboxylic acid [II] or [II'] and 5-aminotetrazole can be preferably conducted, for example, in a suitable solvent (for example, tetrahydrofuran, dioxane, dimethylformamide, these mixed solvents, etc.) in the presence of a dehydrating agent (for example, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-carbonyldiimidazole, etc.). The reaction is preferably conducted at -10 to 100°C.

The 2-pyridinecarboxylic acid compounds [II] or [II'] can be also used for the condensation reaction in the form of a reactive derivative such as an acid halide and mixed acid anhydrides. Such acid halides can be prepared, for example, by a conventional method wherein a corresponding free carboxylic acid compound is subjected to reaction with a halogenating agent such as thionyl chloride, phosphorus oxychloride and phosphorus pentachloride in a solvent or in the absence of a solvent (for example, benzene, toluene, pyridine, etc.) at a temperature from 0°C to a refluxing temperature of the halogenating agent. On the other hand, mixed acid anhydrides can be prepared by reacting 2-pyridinecarboxylic acid compounds [II] or [II'] with alkyl esters of chloroformic acid in the presence of a deoxidizing agent such as triethylamine or N-methylmorpholine at -30°C to 20°C in a suitable solvent.

It is preferable that the condensation reaction of an acid halide of a 2-pyridinecarboxylic acid [II] or [II'] with 5-aminotetrazole is conducted at 0°C to 120°C in a solvent (for example, dimethylformamide, methylene chloride, dioxane, etc.) or in the absence of a solvent and presence of a deoxidizing agent such as triethylamine, pyridine, sodium bicarbonate and sodium carbonate.

On the other hand, it is preferable that the condensation reaction of mixed acid anhydrides of the 2-pyridinecarboxamide derivative [II] or [II'] with 5-aminotetrazole is conducted at -30°C

3

to 20°C in a solvent (for example, tetrahydrofuran, dioxane, dimethylformamide or a mixed solvent thereof).

Catalytic reduction of a compound [I'] can easily be conducted, and for example, it can be carried out in the presence of a catalyst such as palladium on carbon and palladium black, under hydrogen gas atmosphere. As a solvent, for example, a mixed solvent of water and an alkanol (for example, methanol, ethanol) is suitable, and, it is preferable that the reaction is carried out under 1 to 10 atm.

The term "lower alkyl group" as used herein refers to an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, and "lower alkoxy group" refers to an alkoxy group having 1 to 4 carbon atoms, and "lower alkenyl group" refers to an alkenyl group having 2 to 4 carbon atoms, respectively.

Experimentation Examples

The antiallergic effect was investigated by passive cutaneous anaphylaxis (PCA) reaction.

(Method)

The hairs on the back of Sprague-Dawley male rats (weight: about 200 g, one group consisting of 3 to 4 individuals) were removed, and 0.05 ml of anti-*Ascaris suum* anti-serum diluted to 20 fold (note 1) was intradermally administered to effect sensitization. After about 24 hours, 1 ml of a mixed solution containing 0.5 mg of protein of *Ascaris suum* extract (notes 2) and 5 mg of Evan's blue was injected in the tail vein to challenge the rats, and the size (major-axis x minor axis) of a blue spot generated on the skin after 30 minutes was measured.

Administration of the sample was performed as follows. That is, the sample was made to dissolve in or float on a normal saline solution containing 0.5% of carboxymethylcellulose and this sample

30

containing liquid was orally administered at 15 minutes before challenging.

The strength of the anti-allergic effect by the sample was expressed by the reduction ratio (%) of the size of the blue spot for the sample administered group as compared with the size of the blue spot for the sample non-administered group (prevention %).

(Note 1): Anti-Ascaris suum anti-serum

Sprague-Dawley male rats (weight: about 200 g) were immunized by hypodermically injecting 2 mg/0.25 ml of an Ascaris suum extract (note 2) at the groin. A whooping cough vaccine (Bordetella pertussis, 2×10^{10} bacteria/0.5 ml) was injected intraperitoneally as an adjuvant (primary immunization). After one week, 0.2 mg protein/0.25 ml of an Ascaris suum extract was hypodermically administered again at the groin (secondary immunization). After three weeks, blood samples were taken and the serum was cryopreserved. The thus prepared anti-serum was rich in IgE antibody from the viewpoint of heat susceptibility.

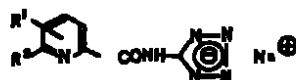
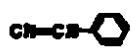
(Note 2): Ascaris suum extract (antigen)

Twenty (20) g of pig ascarid Ascaris suum were crushed by using Polytron in 135 ml of normal saline solution, homogenized and centrifuged, and the resulted supernatant was dialyzed with a borate (12.5 mM) buffered saline (pH 8.0) and the obtained internal fluid was used as an Ascaris suum extract (cryopreserved). Quantification of this liquid by Lowry method showed the result of 5.7 mg protein/ml.

(Result)

The results are shown in Table 1 below. Here, Intal was ineffective for 20 mg/kg oral administration.

Table 1

			PCA reaction inhibition (%)	
			Administered amount (mg/kg)	
No.	R ¹	R ²	3	10
1	H	CH ₃	73.9	-
2	4-CH ₃	H	51.4	-
3	4-CH ₃ CH ₃	H	53.6	-
4	4-Cl	"	78.3	100
5	4-Br	"	33.5	100
6	4-OCH ₃	"	-	87.8
7	H		74.6	-
8	4-CH ₃	CH ₃	37.0	100
9	3-CH ₃	"	71.7	-
10	4-Cl	"	84.8	-
Control compound	Sodium salt of N-(5-tetrazolyl)-3-pyridine-carboxamide (note)		37.0 (administered amount: 30 mg/kg)	

(Note): The compound described in Helv. Chim. Acta., 42, 1324-1327 (1959)

Preparation Example 1

5 g of α-picolinic acid is dissolved in 40 ml of thionyl chloride, and the solution is heat refluxed for 2 hours. After the reaction ends, the reaction mixture is condensed under a reduced pressure to evaporate excess thionyl chloride. The residue is dissolved in 30 ml of dimethylformamide, and to the solution is added 4.07 g of 5-aminotetrazole and 8.14 g of dimethylformamide in 10 ml of triethylamine under cooling. The mixture is warmed at 70°C for 1

30

hour. After the reaction ends, the reaction mixture is condensed under a reduced pressure to evaporate dimethylformamide. After adding water to the residue, the pH of this mixture is adjusted to pH 2 to 3 with 10% chloride. The crystals deposited are obtained by filtration and 4.22 g of N-(5-tetrazolyl)-2-pyridinecarboxamide is obtained by recrystallization from a mixed solution of dimethylformamide and ethyl acetate.

M.p. 268.5°C to 269°C (decomposed)

2.11 g of N-(5-tetrazolyl)-2-pyridinecarboxamide is dissolved in 11 ml of 1N sodium hydroxide solution, and this solution is filtered through charcoal powder. The filtrate is condensed under a reduced pressure to evaporate the solvent. By adding ethanol to the residue and obtaining crystals by filtration, 2.26 g of sodium salt of N-(5-tetrazolyl)-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 278°C to 280°C (decomposed)

Preparation Example 2

A mixture of 1.06 g of 4-methyl-2-pyridinecarboxylic acid, 1.28 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 25 ml of dimethylformamide and 12 ml of tetrahydrofuran is agitated at room temperature for 3 hours. 0.72 g of 5-aminotetrazole is added to this mixture, and the resultant mixture is agitated at 80°C for 3 hours. The reaction mixture is condensed under a reduced pressure to evaporate the solvent. Water is added to the residue and, subsequently it is adjusted to pH 2 with 10% chloride. Deposited crystals are obtained by filtration and washed with water. By recrystallizing this crude crystal from a mixed solution of dimethylformamide and water, 0.52 g of N-(5-tetrazolyl)-4-methyl-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 241.5°C to 242.5°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 210°C to 215°C (decomposed)

Preparation Example 3

(1) 4 g of 6-styryl-2-pyridinecarboxylic acid is dissolved in 60 ml of thionyl chloride, and this solution is heat refluxed for 2 hours. After the reaction ends, the reaction mixture is condensed under a reduced pressure to evaporate excess thionyl chloride. The residue is dissolved in 10 ml of dimethylformamide, and 1.78 g of 5-aminotetrazole and 9 ml of dimethylformamide in 9 g of triethylamine is added to this solution under cooling. The reaction mixture is agitated at 70°C for 2 hours. After the reaction ends, the reaction mixture is condensed under a reduced pressure to evaporate dimethylformamide. Water is added to the residue and, subsequently it is adjusted to pH 2 with 10% hydrochloric acid. Deposited crystals are obtained by filtration and 3.0 g of N-(5-tetrazolyl)-6-styryl-2-pyridinecarboxamide is obtained by recrystallization from a mixed solution of dimethylformamide and ethanol.

M.p. 261.5°C to 262°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 300°C or higher

(2) A mixture of 2 g of N-(5-tetrazolyl)-6-styryl-2-pyridinecarboxamide, 30 ml of water, 15 ml of ethanol, 5 ml of 10% sodium hydroxide solution, and 0.18 g of 10% palladium on carbon is shaken under normal pressure in the hydrogen stream at 40°C for 2 hours, and at room temperature for 15 hours. After the reaction ends, ethanol is added to the mixture and the deposits are made to dissolve. Insoluble substances are obtained by filtration and the filtrate is adjusted to pH 3 with 10% hydrochloric acid. Deposited crystals are obtained by filtration and dried after washing with water. By recrystallizing this crystal from a mixed solution of dimethylformamide and ethanol,

40

1.34 g of N-(5-tetrazolyl)-6-phenethyl-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 220°C to 221°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 288 °C to 289°C (decomposed)

Preparation Example 4

2.88 g of 5-methyl-2-pyridinecarboxylic acid, 20 ml of thionyl chloride and 2.3 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 1 and the resulted crude product is recrystallized from dimethylformamide to obtain 1.5 g of N-(5-tetrazolyl)-5-methyl-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 275°C to 277°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 300°C or higher

Preparation Example 5

2.3 g of 6-methyl-2-pyridinecarboxylic acid, 20 ml of thionyl chloride and 1.33 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 1 and the resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide and ethanol to obtain 1.31 g of N-(5-tetrazolyl)-6-methyl-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 248°C to 249 °C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 295 °C to 297°C (decomposed)

Preparation Example 6

1.9 g of 6-n-propyl-2-pyridinecarboxylic acid, 12 ml of thionyl chloride and 0.96 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 1 and the resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide and

water to obtain 0.26 g of

N-(5-tetrazolyl)-6-n-propyl-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 218°C to 220°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 300°C to 303°C (decomposed)

Preparation Example 7

2.4 g of example of O-n-butyl-2-pyridinecarboxylic acid, 15 ml of thionyl chloride and 0.97 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 1 and the resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide and ethanol to obtain 0.97 g of **N-(5-tetrazolyl)-6-n-butyl-2-pyridinecarboxamide.**

M.p. 194°C to 197°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 296°C to 297°C (decomposed)

Preparation Example 8

1.16 g of 4-chloro-2-pyridinecarboxylic acid, 25 ml of thionyl chloride, and 0.82 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 1 and the resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide and ethanol to obtain 1.0 g of **N-(5-tetrazolyl)-4-chloro-2-pyridinecarboxamide.**

M.p. 240°C to 250°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

decompose from about 260°C.

Preparation Example 9

0.53 g of 3-chloro-2-pyridinecarboxylic acid, 10 ml of thionyl chloride and 0.27 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 1 and the resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide, water

and ethanol to obtain 0.28 g of
N-(5-tetrazolyl)-3-chloro-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 252°C to 254°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 210°C to 218°C (blackened from about 70°C).

Preparation Example 10

0.46 g of 6-chloro-2-pyridinecarboxylic acid, 15 ml of thionyl chloride and 0.29g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 1 and the resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide and water to obtain 0.17 g of

N-(5-tetrazolyl)-6-chloro-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 240°C to 247°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 300°C or higher

Preparation Example 11

1.45 g of 3-methoxy-2-pyridinecarboxylic acid, 30 ml of thionyl chloride and 0.95g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 1 and the resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide and water to obtain 0.18 g of

N-(5-tetrazolyl)-3-methoxy-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 213.5°C to 215.5°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 269°C to 271°C (decomposed)

Preparation Example 12

1.67 g of 4-methoxy-2-pyridinecarboxylic acid, 20 ml of thionyl chloride and 1.2 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 1 and the resulted crude product

is recrystallized from ethanol to obtain 0.28 g of
N-(5-tetrazolyl)-4-methoxy-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 235°C to 250°C (decomposed)

Elemental analysis value: $C_8H_8O_2N_4 \cdot 1/2H_2O$

Calculated value: C, 41.92; H, 3.96; N, 36.67

Experimental value: C, 42.30; H, 3.66; N, 37.96

Sodium salt of this compound:

M.p. 205°C to 235°C (decomposed)

Preparation Example 13

0.94 g of 6-n-butoxy-2-pyridinecarboxylic acid, 10 ml of thionyl chloride and 0.48 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 1 and the resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide, water and ethanol mixed solution to obtain 0.77 g of
N-(5-tetrazolyl)-6-n-butoxy-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 203°C to 204°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 311°C to 312°C (decomposed)

Preparation Example 14

0.36 g of 5-methylthio-2-pyridinecarboxylic acid, 6 ml of thionyl chloride and 0.18 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 1 and the resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide and ethanol to obtain 0.17 g of
N-(5-tetrazolyl)-5-methylthio-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 275°C to 276°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 215°C to 218°C (decomposed)

Preparation Example 15

0.72 g of 5-nitro-2-pyridinecarboxylic acid, 13 ml of thionyl chloride and 0.37 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 1 and the resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide, ethanol and water to obtain 0.51 g of N-(5-tetrazolyl)-5-nitro-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 274°C to 275°C (decomposed)

Preparation Example 16

1.44 g of 4-nitro-6-methyl-2-pyridinecarboxylic acid, 27 ml of thionyl chloride and 0.79 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 1 and the resulted crude product is washed with ethanol to obtain 0.79 g of N-(5-tetrazolyl)-4-nitro-6-methyl-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 300°C or higher

Sodium salt of this compound:

M.p. decomposed from about 200°C.

Preparation Example 17

0.46 g of 4-ethyl-2-pyridinecarboxylic acid, 0.5 g of N, N'-carbonyldiimidazole and 0.28 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 2 and the resulted crud product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide and water to obtain 0.16 g of N-(5-tetrazolyl)-4-ethyl-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 217°C to 218°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. decomposed from about 190°C.

Preparation Example 18

0.42 g of 4-isopropyl-2-pyridinecarboxylic acid, 0.42 g of N, N'-carbonyldiimidazole, and 0.24 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 2 and the resulted

45

crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide to obtain 0.17 g of N-(5-tetrazolyl)-4-isopropyl-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 198°C to 203°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 205°C to 209°C (decomposed)

Preparation Example 19

0.52 g of 4-n-butyl-2-pyridinecarboxylic acid, 0.48 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.27 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 2 and the resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide, water and ethanol to obtain 0.45 g of N-(5-tetrazolyl)-4-n-butyl-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 218°C to 219°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 275°C to 278°C (decomposed)

Preparation Example 20

1.49 g of 3-methyl-2-pyridinecarboxylic acid, 1.8 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 1.2 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 2 and the resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide and ethanol to obtain 0.2 g of N-(5-tetrazolyl)-3-methyl-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 227°C to 230°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 285°C to 295°C (decomposed)

Preparation Example 21

0.81 g of 4,6-dimethyl-2-pyridinecarboxylic acid, 0.86 g of N,N'-carbonyldiimidazole, and 0.54 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 2 and the

resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide and ethanol to obtain 0.47 g of N-(5-tetrazolyl)-4,6-dimethyl-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 247°C to 248°C (decomposed) (wet from 230°C)

Sodium salt of this compound:

M.p. 241°C to 265°C (decomposed) (wet from 210°C)

Preparation Example 22

0.76 g of 3,6-dimethyl-2-pyridinecarboxylic acid, 0.82 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.51 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 2 and the resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide and ethanol to obtain 0.68 g of N-(5-tetrazolyl)-3,6-dimethyl-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 269°C to 272°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 295°C to 297°C (decomposed) (wet from 210°C)

Preparation Example 23

0.55 g of 5,6-dimethyl-2-pyridinecarboxylic acid, 0.77 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.48 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 2 and the resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide and ethanol to obtain 0.44 g of N-(5-tetrazolyl)-5,6-dimethyl-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 240°C to 242°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 300°C or higher

Preparation Example 24

0.3 g of 4-bromo-2-pyridinecarboxylic acid, 0.25 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.14 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 2 and the resulted

47

crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide and ethanol to obtain 0.24 g of N-(5-tetrazolyl)-4-bromo-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 250°C to 280°C (decomposed) (reddened from about 240°C)
Sodium salt of this compound:

M.p. 180°C to 220°C (decomposed)

Preparation Example 25

0.89 g of 6-bromo-2-pyridinecarboxylic acid, 0.71 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.41 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 2 and the resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide and water to obtain 0.67 g of N-(5-tetrazolyl)-6-bromo-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 230°C to 231.5°C (decomposed)
Sodium salt of this compound:

M.p. 300°C or higher

Preparation Example 26

0.48 g of 6-methoxy-2-pyridinecarboxylic acid, 0.51 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.29 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 2 and the resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide, water, and ethanol to obtain 0.32 g of N-(5-tetrazolyl)-6-methoxy-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 252°C to 253°C (decomposed)
Sodium salt of this compound:

M.p. 288°C to 290°C (decomposed)

Preparation Example 27

0.25 g of 6-phenoxy-2-pyridinecarboxylic acid, 0.2 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.11 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 2 and the

resulted crude product is recrystallized from ethanol to obtain 0.13 g of N-(5-tetrazolyl)-6-phenoxy-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 212°C to 218°C (decomposed) (wet from 190°C)

Sodium salt of this compound:

M.p. 290°C to 296°C (decomposed)

Preparation Example 28

0.48 g of 4-nitro-2-pyridinecarboxylic acid, 0.48 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.27 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 2 and the resulted crude product is washed with ethanol to obtain 0.38 g of N-(5-tetrazolyl)-4-nitro-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 250°C to 270°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 260°C to 280°C (decomposed)

Preparation Example 29

0.68 g of 4-chloro-6-methyl-2-pyridinecarboxylic acid, 0.67 g of N,N'-carbonyldiimidazole, and 0.37 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 2 and the resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of dimethylformamide and ethanol to obtain 0.65 g of N-(5-tetrazolyl)-4-chloro-6-methyl-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 240°C to 250°C (decomposed) (wet from about 150°C)

Sodium salt of this compound:

M.p. 305°C to 310°C (decomposed)

Preparation Example 30

0.8 g of 4-methoxy-6-methyl-2-pyridinecarboxylic acid, 0.82 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.45 g of 5-aminotetrazole are processed in the same manner as in Preparation Example 2 and the resulted crude product is recrystallized from a mixed solution of

dimethylformamide and ethanol to obtain 0.82 g of
N-(5-tetrazolyl)-4-methoxy-6-methyl-2-pyridinecarboxamide.

M.p. 252°C to 258°C (decomposed)

Sodium salt of this compound:

M.p. 200°C to 210°C (decomposed)

50

Voluntary Amendment (Translation)

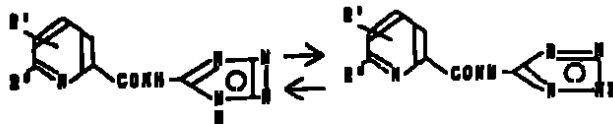
March 20, 1987 (Showa 62)

To: Commissioner of Patent Office

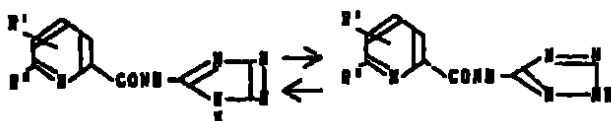
- 1. Indication of the Case**
Japanese Patent Application No. 57-4544
- 2. Title of the Invention**
Antiallergic agent
- 3. Those who make amendment**
Relationship to this case: Applicant for Patent
Zip Code: 541
21, Dosho-machi 3-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka-fu
(295) Tanabe Seiyaku Co., Ltd.
Representative: Keijiro Adachi
- 4. Agent**
Zip Code: 532
c/o Tanabe Seiyaku Co., Ltd.
16-89, Kashima 3-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka-fu
(6461) Shoji Nakajima, patent attorney
(TEL 06-300-2723 or 2724, Patent Section)
- 5. Object of amendment**
Detailed Description of the Invention
- 6. Contents of amendment**
As per attached sheet

Contents of Amendment

1. The formula:



on the first line from the bottom at page 5 (wherein one chemical structure is regarded as one line) is amended to



2. The phrase "for example, PCA reaction (passive cutaneous anaphylaxis)" on the first line at page 9 is deleted.
3. The term "anaphlaxis" on the 8th line from the bottom at page 15 is amended to "anaphylaxis".
4. The phrase "Evans' blue" on the first line at page 16 is amended to "Evans blue".
5. The phrase "adjuvand" on the 6th line from the bottom at page 16 is amended to "adjuvant".

52

日本国特許庁 (JP)

① 特許出願公開

● 公開特許公報 (A)

昭57-95984

Int. Cl.⁸
C 07 D 401/12
/ A 61 K 31/44
(C 07 D 401/12
213/00
257/00)

識別記号
A B F

庁内整理番号
6580-4C

③ 公開 昭和57年(1982) 6 月15日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 9 頁)

ピリジンカルボキサミド誘導体及びその製法

上尾市大字小敷谷846-1 兩上
尾第1団地3-20-501

④ 特 願 昭55-172246
出 願 昭55(1980)12月 5 日
⑤ 発 明 者 武田幹男
浦和市塚本323-70
⑥ 発 明 者 本間靖

⑦ 発 明 者 黒高原啓
大宮市宮原町1-81-4
⑧ 出 願 人 田辺製菓株式会社
大阪市東区道修町3丁目21番地
⑨ 代 理 人 弁理士 中嶋正二

- 1 -

- 2 -

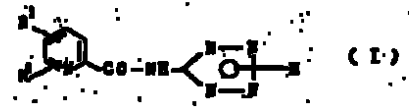
明 願 書

発明の名称

ピリジンカルボキサミド誘導体及びその製法

特許請求の範囲

1. 一般式



(但し、R¹及びR²は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルコキシ基、アラルキル基、アリルオキシ基、アリルアルケニル基、アルキルチオ基、ヘロゲン原子もしくはニトロ基を表わす。)で表されるπ-(6-テトラゾール)-2-ピリジンカルボキサミド誘導体又はその高重合的に許容しうる態。

2. 一般式(I)において、R¹が水素原子、アルキル基、アルコキシ基、アラルキル基、アリルオキシ基、アリルアルケニル基、アルキルチオ基、ヘロゲン原子又はニトロ基であり、R²が水素原子又は

アルキル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

2. 一般式



(但し、R³及びR⁴は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルコキシ基、アラルキル基、アリルオキシ基、アリルアルケニル基、アルキルチオ基、ヘロゲン原子もしくはニトロ基を表わす。)

で表されるπ-ピリジンカルボン酸誘導体もしくはそのカルボキシル基における炭素原子誘導体をπ-アミノテトラゾールと縮合反応させて一般式



(但し、R³及びR⁴は前記と同一意味を有する。)で表される化合物(I')とし、更に前化合物(I')においてR³がアリルアルケニル基であり、R⁴が水素原子である場合は所定により鎖状又は環状一般式

52



(但し、R³はアラルキル基を被わし、R²は水素原子を被わす。)

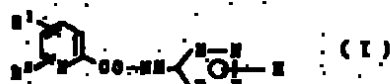
で表される化合物(I')とし、次いで置すれば化合物(I)及び(I')をその廣義的に許容しうる態とすることを特許とする一般式



(但し、R¹及びR²は同一又は異なつて水素原子、アルキル基、アルコキシ基、アラルキル基、アリールオキシ基、アリールアルケニル基、アルキルチオ基、ハロゲン原子もしくはニトロ基を被わす。)で表されるN-(5-チオラゾリル)-2-ピリジジシカルボキサミド誘導体又はその廣義的に許容しうる態の製法。

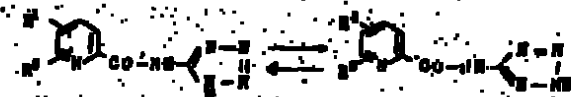
発明 詳細な説明

本発明は新規ピリジジシカルボキサミド誘導体及びその製法に関し、更に詳しくは一般式



(但し、R¹及びR²は同一又は異なる水素原子、アルキル基、アルコキシ基、アラルキル基、アリールオキシ基、アリールアルケニル基、アルキルチオ基、ハロゲン原子もしくはニトロ基を被わす。)で表されるN-(5-チオラゾリル)-2-ピリジジシカルボキサミド誘導体及びその製法に関する。

本発明の化合物(I)は下式で表される如く、チオラゾール環の1(同異性体構造)と2(同異性体構造)をとることができ、これら異性体は相互に変換するので、本発明の範囲にはこれら同異性体が含まれる。



(但し、R¹及びR²は前記と同一意味を有する。)

本発明の化合物(I)は所望化合物であり、優れた抗アレルギー作用を有する有用な医薬化合物で

ある。

本発明の化合物(I)の例としては、一般式(I)においてR¹及びR²が同一又は異なる水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、ブチル基の如き炭素数1~4のアルキル基、1-メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基の如き炭素数1~4のアルコキシ基、フェニル基の如きアラルキル基、フェノキシ基の如きアリールオキシ基、ステリル基の如きアリールアルケニル基、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基の如き炭素数1~4のアルキルチオ基、塩素原子、臭素原子の如きハロゲン原子、もしくはニトロ基である化合物が挙げられる。これらのうち好ましい化合物としては、R¹が水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、1-メトキシ基、ブトキシ基、フェニル基、フェノキシ基、ステリル基、メチルチオ基、塩素原子、臭素原子又はニトロ基であり、R²が水素原子又はメチル基である化合物が挙げられる。更に好ましい化合物として

はR¹がメチル基、エチル基、ステリル基、塩素原子又は臭素原子であり、R²が水素原子又はメチル基である化合物が挙げられる。

本発明によれば、目的化合物(I)は一般式



(但し、R¹及びR²は同一又は異なる水素原子、アルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールアルケニル基、アルキルチオ基、ハロゲン原子もしくはニトロ基を被わす。)

で表される2-ピリジジシカルボン酸もしくはそのカルボキシル基における反応性誘導体をN-アミノチオラゾールと縮合反応させて一般式



(但し、R¹及びR²は前記と同一意味を有する。)

で表される化合物(I')とし、更に化合物(I')においてR¹がアリールアルケニル基でありR²が水素原子である場合には所望により置換基として一般式



(但し、 μ^0 はアラルセの基を意味し、 μ^+ は水素原子を意味する。)

で示される化合物 (17) とすることにより製造することが出来る。

本発明の重合反応は、ヘブチド化学分野において酸アミド結合を形成させるために採用されている方法に従って実施することができる。

例えば、原料化合物として化合物(II)の遊離カルボン酸を用いる場合は、高圧な溶媒中混合剤の存在下に容易に実施することができる。混合剤としては、例えば、*l*-ブタジエン-*l*-ヘキシルカルボジイミド、*l*-ブタジエン-カルボニルジイミド、*l*-ブタジエン-*l*-ブタジエンなどが好適に挙げられる。反応溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等はこれらの混合溶媒などが好適に挙げられる。本反応は -10°C で $+100^{\circ}\text{C}$ で実施するのが好ましい。

ルクロリド、オキシ塩化リン、五塩化リンなどが
けられる。本ハロゲン化反応は通常の精製中
で乃至ハロゲン化剤の過剰量反応にて実施する
のが好ましい。反応経路としては、例えばベンゼン、
トルエン、トリジンなどが挙げられるが、ハロ
ゲン化剤を過剰に用いる場合には、該ハロゲン化
剤が溶媒としても役立つため他の溶媒を使用する
ことは必ずしも必要でない。

また、本発明の縮合反応を無酸無水物法で実施する場合に、化合物(II)を例えばクロルギ酸エチル、クロルギ酸イソブチルなどと反応させて得られる化合物(II)の無酸無水物を5-アミノテトラゾールと反応させることにより実施することができる。本縮合反応は通常の溶媒（例えば、ニトリロヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等）はこれらの混合溶媒）中、-30℃〜-20℃で実施するのが好ましい。

上記制 度法によって得られる化合物(I)において、Rがアリールアルケニル基であり、R'が水素原子である場合には更に補熱還元することにより

1104957-95064(3)

また、原料化合物として化合物(II)の反応性固体を用いる場合には、酸ハライド法、置換加水法などによって実施でき、とりわけ酸ハライド法が好適である。例えば、酸ハライド法による場合は、適当な溶媒中酸受容体の存在下に化合物(II)に対する酸ハライドとスーパーミノテトラゾールとを反応させることにより実施することができる。酸受容体としては、例えばトリエチルアミン、ピリジンの如き有機塩基、或いは炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムの如きアルカリ金属炭酸塩が好適に挙げられる。反応溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド、ジオキサンなどが挙げられるが、酸受容体として前記有機塩基を適量に用いる場合には、該有機塩基が溶媒としても役立つため他の溶媒の使用は必ずしも必要でない。本反応は0℃～120℃温度で実施することが好ましい。

例、上記反応に用いられる化合物(Ⅱ)に対応する酸ハライド(例えば、酸クロリド)は遊離カルボン酸(Ⅱ)をハロゲン化剤で処理することにより得られる。ハロゲン化剤としては、例えばチオニ

、 R がアルキル基である化合物(1')を要することである。本接触還元反応は適当な溶液中、触媒の存在下に水素ガスを導通することにより実施することができる。触媒としては、例えばパラジウム、白金、パラジウム系などが挙げられる。前記としては、例えば水とアルコール(例えば、メタノール、エタノール)との混合溶液が好適に挙げられる。本反応は20℃～80℃、1～10気圧下を実施するのが好ましい。

かくして得られる本発明の化合物(1)は医薬として用いる場合、遊離の形で或いはその薬理的に許容しうる塩としても使用することができる。薬理的に許容しうる塩としては、例えばアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩)、有機アミン塩(例えば、トリエタノールアミン塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン塩)、塩基性アミノ酸塩(例えば、リジン塩)などが挙げられる。これら塩は遊離の化合物(1)に水酸化アルカリ金属(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化^ナカリウム、水酸化リチウム)。

アルカリ金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム）、有機アミン（例えば、トリエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン）、塩基性アミノ酸（例えば、リジン）などを作用させることにより容易に製することができる。

発明の化合物(1)又はその塩を医薬として用いる場合、経口的にも非経口的にも投与でき、更に適当な賦形剤と混合して用いることもできる。賦形剤としては、例えばアラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン、乳糖、砂糖、リン酸カリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、馬鈴しょでん粉などがあげられる。投与剤としてはいん剤、散剤、カプセル剤、錠剤の如き賦形剤であってもよく、また煎液、げん固形の如き賦形剤であってもよい。更に非経口的に投与する場合には、注射剤として用いることもできる。

実施例 1
抗アレルギー作用をバツブ・キムチユアス

115557- 95984(4)

アナフィラキシス (Passive cutaneous anaphylaxis : PCA) 反応により調べた。

(方法)

Sprague-Dawley 系雄性ラット (体重: 約 200g, 1 群 3~4 匹) の背部を脱毛し、20 倍に希釈した抗アスカリス・スウム (Ascaris suum) 抗血清 (注 1) 0.05 ml を皮下投与して感作した。約 24 時間後にアスカリス・スウム抽出液 (注 2) 0.5 吸量とエバンス・ブルー (Evans Blue) 5 吸との混液 1 ml を尾静脈内に注射してチアレングを行ない、30 分後に皮膚に生じた青斑のサイズ (長さ×短さ) を測定した。

抗体の投与は次の如くして行なった。即ち、抗体をカルボキシメチルセルロース 0.5% をんだ生理食塩水に溶解もしくは懸濁させ、この抗体溶液をチアレング 15 分前に経口投与した。

抗体の抗アレルギー作用の強さは抗体投与時の青斑のサイズが抗体無投与時の青斑のサイズに比較して何と小さくなったか (風管等) で表示した。

(注 1) : 抗アスカリス・スウム抗血清

Sprague-Dawley 系雄性ラット (体重: 約 200g) のを腹部にアスカリス・スウム抽出液 (注 2) 2 吸量/0.25 ml を皮下投与して免疫した。アジュバントとして百日咳ワタチン (Bordetella pertussis 3×10^{10} 個/0.5 ml) を腹腔内に注射した (一次免疫)。一週間後に再度アスカリス・スウム抽出液 0.2 吸量/0.25 ml をを腹部皮下に投与した (二次免疫)。3 週間後に採血し、その血清を凍結保存した。このようにして調製した抗血清は敏感受性の点から考えて IgG 抗体に富んだものであった。

(注 2) : アスカリス・スウム抽出液 (抗原)

豚回虫アスカリス・スウム 20g を生理食塩水 135 ml 中でポリトロンを用いて破砕・ホモゲナイズし、遠心分離して得られる上清を borate (1.25 M) buffered saline (pH 8.0) で透析し、得られる内液をアスカリス・スウム抽出液として用いた (凍結保存)。本液をローリー (Lorry) 法で定量すると 5.7 吸量/ml であった。

(結果)
結果は下記第 1 表に示す通りである。同、インテールは 30 吸/時の経口投与で開始であった。

第 1 表

		PCA 反応抑制率 (%)	
R ¹		R ²	投与量 (mg/kg)
1	H	H	3.0
2	4-CH ₃	H	72.9
3	4-CH ₃	H	51.4
4	4-CH ₃	H	33.6
5	4-Cl	H	78.3
6	4-Br	H	33.5
7	4-CH ₃	H	—
8	4-CH ₃	4-CH ₃	74.5
9	4-CH ₃	4-CH ₃	37.0
10	4-Cl	H	71.7
11	4-Cl	H	64.8
12	H-(5-ナトリウム)-3-ドナリウムナトリウム塩 (注)	H	37.0

(注) : Natv. Chem. Abstr. 48, 1324-1325
7 (1959) に記載の化合物。

実施例 1

α-ピコリン酸 5 g をチオニルクロリド 40 ml に溶解し、該溶液を 2 時間加熱還流する。反応終了後、反応混合物を減圧下に濃縮して過剰のチオニルクロリドを除去する。残渣をジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、該溶液に 5-アミノテトラゾール 4.07 g 及びトリエチルアミン 2.16 g のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液を冷却下に加える。混合物を 70℃ で 1 時間加熱する。反応終了後、反応混合物を減圧下に濃縮してジメチルホルムアミドを除去する。残渣に水を加えた後、該混合物の粘性を 10 多倍酸で pH 2~3 とする。析出物をろ取し、ジメチルホルムアミド・酢酸エチル溶液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-2-ピリジンカルボキサミド 4.2 g を得る。

M.p. 288.5℃ ~ 289℃ (分解)

N-(5-テトラゾリル)-2-ピリジンカル

特開昭57- 95984(5)

ボキサミド 2.11 g を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液 11 ml に溶解し、該溶液を炭素ろ過する。ろ液を減圧下に濃縮して溶媒を除去する。残渣にエタノールを加え結晶をろ取することにより、N-(5-テトラゾリル)-2-ピリジンカルボキサミド・ナトリウム塩 2.25 g を得る。

実施例 2

4-メチル-2-ピリジンカルボン酸 1.05 g、N,N'-カルボムルジイミダゾール 1.28 g、ジメチルホルムアミド及びテトラヒドロフラン 12 ml の混合物を室温で 2 時間かく拌する。該混合物に 5-アミノテトラゾール 0.73 g を加え、80℃ で 2 時間かく拌する。反応混合物を減圧下に濃縮して溶媒を除去する。残渣に水を加え、次いで 10 多倍酸で pH 2 とする。析出物をろ取し、水で洗浄する。該結晶をジメチルホルムアミド・水溶液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メチル-2-ピリジンカルボキサミド 0.52 g を得る。

M.p. 241.5℃ ~ 242.5℃ (分解)

本品のナトリウム塩:

M.p. 210℃ ~ 215℃ (分解)

実施例 3

(1) 6-スチリル-2-ピリジンカルボン酸 4 g をチオニルクロリド 50 ml に溶解し、該溶液を 2 時間加熱還流する。反応終了後、反応混合物を減圧下に濃縮して過剰のチオニルクロリドを除去する。残渣をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、該溶液に 5-アミノテトラゾール 1.75 g 及びトリエチルアミン 9 g のジメチルホルムアミド 9 ml 溶液を冷却下に加える。反応混合物を 70℃ で 2 時間加熱する。反応終了後、反応混合物を減圧下に濃縮してジメチルホルムアミドを除去する。残渣に水を加え、次いで 10 多倍酸で pH 2 とする。析出物をろ取し、ジメチルホルムアミド・エタノール溶液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-6-スチリル-2-ピリジンカルボキサミド 2.0 g を得る。

M.p. 261.5℃ ~ 262℃ (分解)

本品のナトリウム塩:

M.p. 300℃ 以上

(2) N-(5-テトラゾリル)-6-スチリル-2-ピリジンカルボキサミド 2 g、水 20 ml、エタノール 15 ml、10 多水酸化ナトリウム水溶液 5 ml 及び 10 多パラジウム・炭素 0.15 g の混合物を常圧・水素ガス気流下に 40℃ で 2 時間、室温で 18 時間養とうする。反応終了後、混合物にエタノールを加えて析出物を溶解する。液をろ去し、ろ液を 10 多倍酸で pH 2 とする。析出物をろ取し、水で洗浄後乾燥する。該結晶をジメチルホルムアミド・エタノール溶液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-6-フェニル-2-ピリジンカルボキサミド 1.3-1.4 g を得る。

M.p. 220℃ ~ 221℃ (分解)

本品のナトリウム塩:

M.p. 288℃ ~ 289℃ (分解)

実施例 4

5-メチル-2-ピリジンカルボン酸 2.52 g、

チオニルクロリド 20 ㎖ 及び 5-アミノテトラゾール 2.3 ㍑ を用い実施例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミドから再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-5-メチル-2-ピリジンカルボキサミド 1.5 ㍑ を得る。

M.p. 275℃ ～ 277℃ (分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 300℃ 以上

実施例 5

3-メチル-2-ピリジンカルボン酸 2.3 ㍑、チオニルクロリド 20 ㎖ 及び 5-アミノテトラゾール 1.33 ㍑ を用い実施例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-3-メチル-2-ピリジンカルボキサミド 1.31 ㍑ を得る。

M.p. 248℃ ～ 249℃ (分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 295℃ ～ 297℃ (分解)

-21-

本品のナトリウム塩：

M.p. 285℃ ～ 287℃ (分解)

実施例 6

4-クロロ-2-ピリジンカルボン酸 1.15 ㍑、チオニルクロリド 25 ㎖ 及び 5-アミノテトラゾール 0.22 ㍑ を用い実施例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド 1.0 ㍑ を得る。

M.p. 240℃ ～ 250℃ (分解)

本品のナトリウム塩：

約 255℃ から分解

実施例 9

3-クロロ-2-ピリジンカルボン酸 0.53 ㍑、チオニルクロリド 10 ㎖ 及び 5-アミノテトラゾール 0.27 ㍑ を用い実施例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・水・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-3-クロロ-2-ピリジン

実施例 8

3-エ-プロピル-2-ピリジンカルボン酸 1.9 ㍑、チオニルクロリド 12 ㎖ 及び 5-アミノテトラゾール 0.94 ㍑ を用い実施例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・水混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-3-エ-プロピル-2-ピリジンカルボキサミド 0.26 ㍑ を得る。

M.p. 218℃ ～ 220℃ (分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 300℃ ～ 303℃ (分解)

実施例 7

3-エ-ブチル-2-ピリジンカルボン酸 2.4 ㍑、チオニルクロリド 15 ㎖ 及び 5-アミノテトラゾール 0.97 ㍑ を用い実施例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-3-エ-ブチル-2-ピリジンカルボキサミド 0.97 ㍑ を得る。

M.p. 194℃ ～ 197℃ (分解)

-22-

カルボキサミド 0.22 ㍑ を得る。

M.p. 252℃ ～ 254℃ (分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 210℃ ～ 215℃ (分解) (約 70℃ より風化)

実施例 10

3-クロロ-2-ピリジンカルボン酸 0.45 ㍑、チオニルクロリド 15 ㎖ 及び 5-アミノテトラゾール 0.22 ㍑ を用い実施例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・水から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-3-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド 0.17 ㍑ を得る。

M.p. 240℃ ～ 247℃ (分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 300℃ 以上

実施例 11

3-メトキシ-2-ピリジンカルボン酸 1.45 ㍑、チオニルクロリド 30 ㎖ 及び 5-アミノテトラゾール 0.95 ㍑ を用い実施例 1 と同様に処理し、

得られる粗製物をジメチルホルムアミド・水溶液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-5-メトキシ-2-ピリジンカルボキサミド 0.18 g を得る。

M.p. 213.5℃ ~ 215.5℃ (分解)。

本品のナトリウム塩：

M.p. 269℃ ~ 271℃ (分解)

実施例 12

4-メトキシ-2-ピリジンカルボン酸 1.67 g, テオニルクロリド 20 ml 及び 5-アミノテトラゾール 1.2 g を用い実施例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をエタノールから再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ-2-ピリジンカルボキサミド 0.55 g を得る。

M.p. 233℃ ~ 235℃ (分解)

元素分析値：C₁₀H₁₀N₄O₃ · 1/2 H₂O

計算値：C, 41.92 ; H, 3.96 ; N, 36.67

実験値：C, 42.30 ; H, 3.66 ; N, 37.96

本品のナトリウム塩：

M.p. 205℃ ~ 225℃ (分解)

実施例 13

5-ノ-ブトキシ-2-ピリジンカルボン酸 0.94 g, テオニルクロリド 10 ml 及び 5-アミノテトラゾール 0.45 g を用い実施例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・水・エタノール溶液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-5-ノ-ブトキシ-2-ピリジンカルボキサミド 0.77 g を得る。

M.p. 203℃ ~ 204℃ (分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 211℃ ~ 213℃ (分解)

実施例 14

5-メチルチオ-2-ピリジンカルボン酸 0.36 g, テオニルクロリド 6 ml 及び 5-アミノテトラゾール 0.19 g を用い実施例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール溶液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-5-メチルチオ-2-ピリジンカルボキサミド 0.17 g を得る。

M.p. 275℃ ~ 276℃ (分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 215℃ ~ 218℃ (分解)

実施例 15

5-ニトロ-2-ピリジンカルボン酸 0.73 g, テオニルクロリド 13 ml 及び 5-アミノテトラゾール 0.37 g を用い実施例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール・水溶液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-5-ニトロ-2-ピリジンカルボキサミド 0.51 g を得る。

M.p. 274℃ ~ 275℃ (分解)

実施例 16

4-ニトロ-5-メチル-2-ピリジンカルボン酸 1.44 g, テオニルクロリド 27 ml 及び 5-アミノテトラゾール 0.79 g を実施例 1 と同様に処理し、得られる粗製物をエタノールで洗浄することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-ニトロ-5-メチル-2-ピリジンカルボキサミド 0.79 g を得る。

M.p. 300℃ 以上

本品のナトリウム塩：

M.p. 約 200℃ から分解

実施例 17

4-エチル-2-ピリジンカルボン酸 0.46 g, N,N-カルボニルジイミダゾール 0.5 g 及び 5-アミノテトラゾール 0.23 g を用い実施例 2 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・水溶液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-エチル-2-ピリジンカルボキサミド 0.16 g を得る。

M.p. 217℃ ~ 218℃ (分解)

本品のナトリウム塩：

M.p. 190℃ より分解

実施例 18

4-イソプロピル-2-ピリジンカルボン酸 0.43 g, N,N-カルボニルジイミダゾール 0.42 g 及び 5-アミノテトラゾール 0.24 g を用い実施例 2 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・水溶液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-イソプロピ

ル-2-ピリジンカルボキサミド 0.17g を得る。
M.p. 198℃ ~ 203℃ (分解)

本品のナトリウム塩:

M.p. 205℃ ~ 209℃ (分解)

実施例 19

4-エ-プテル-2-ピリジンカルボン酸 0.5g, N,N'-カルボニルジイミダゾール 0.45g 及び 5-アミノテトラゾール 0.27g を用い実施例 2 と同様処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・水・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-エ-プテル-2-ピリジンカルボキサミド 0.45g を得る。

M.p. 218℃ ~ 219℃ (分解)

本品のナトリウム塩:

M.p. 275℃ ~ 276℃ (分解)

実施例 20

3-メチル-2-ピリジンカルボン酸 1.49g, N,N'-カルボニルジイミダゾール 1.5g 及び 5-アミノテトラゾール 1.2g を用い実施例 2 と同

より処理)

実施例 21

3, 6-ジメチル-2-ピリジンカルボン酸 0.76g, N,N'-カルボニルジイミダゾール 0.52g 及び 5-アミノテトラゾール 0.51g を用い実施例 2 と同様処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-3, 6-ジメチル-2-ピリジンカルボキサミド 0.58g を得る。

M.p. 269℃ ~ 272℃ (分解)

本品のナトリウム塩:

M.p. 295℃ ~ 297℃ (分解) (210℃より加熱)

特開57-95984(8)

様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-2-メチル-2-ピリジンカルボキサミド 0.2g を得る。

M.p. 227℃ ~ 230℃ (分解)

本品のナトリウム塩:

M.p. 285℃ ~ 295℃ (分解)

実施例 21

4,6-ジメチル-2-ピリジンカルボン酸 0.52g, N,N'-カルボニルジイミダゾール 0.56g 及び 5-アミノテトラゾール 0.54g を用い実施例 2 と同様処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-4,6-ジメチル-2-ピリジンカルボキサミド 0.47g を得る。

M.p. 247℃ ~ 248℃ (分解) (230℃より加熱)

本品のナトリウム塩:

M.p. 241℃ ~ 265℃ (分解) (210℃より加熱)

~~2-5-11-3-1~~

実施例 22

5,8-ジメチル-2-ピリジンカルボン酸 0.52g, N,N'-カルボニルジイミダゾール 0.48g を用い実施例 2 と同様処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-5,8-ジメチル-2-ピリジンカルボキサミド 0.44g を得る。

M.p. 240℃ ~ 242℃ (分解)

本品のナトリウム塩:

M.p. 300℃ 以上

実施例 23

4-プロポ-2-ピリジンカルボン酸 0.3g, N,N'-カルボニルジイミダゾール 0.25g 及び 5-アミノテトラゾール 0.14g を用い実施例 2 と同様処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-プロポ-2-ピリジンカルボキサミド 0.24g を得る。

M.p. 250℃～280℃（分解）（約240℃でより赤化）

本品のナトリウム塩：

M.p. 180℃～220℃（分解）

実施例 25

6-ブロモ-2-ビリジンカルボン酸 0.89g、N,N'-カルボニルジイミダゾール 0.71g 及び 5-アミノテトラゾール 0.41g を用い実施例 2 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・水混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-6-ブロモ-2-ビリジンカルボキサミド 0.67g を得る。

M.p. 230℃～231.5℃（分解）

本品のナトリウム塩：

M.p. 300℃以上

実施例 26

6-メトキシ-2-ビリジンカルボン酸 0.48g、N,N'-カルボニルジイミダゾール 0.51g 及び 5-アミノテトラゾール 0.29g を用い実施例 2 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・水混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-6-メトキシ-2-ビリジンカルボキサミド 0.38g を得る。

実施例 28

4-ニトロ-2-ビリジンカルボン酸 0.48g、N,N'-カルボニルジイミダゾール 0.48g 及び 5-アミノテトラゾール 0.27g を用い実施例 2 と同様に処理し、得られる粗製物をエタノールで洗浄することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-ニトロ-2-ビリジンカルボキサミド 0.38g を得る。

M.p. 250℃～270℃（分解）

本品のナトリウム塩：

M.p. 260℃～280℃（分解）

実施例 29

4-クロロ-6-メチル-2-ビリジンカルボン酸 0.68g、N,N'-カルボニルジイミダゾール 0.67g 及び 5-アミノテトラゾール 0.37g を用い実施例 2 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-クロロ-6-メチル-2-ビリジンカルボキサミド 0.65g を得る。

特開昭57-95984(9)

ルムアミド・水・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-6-メトキシ-2-ビリジンカルボキサミド 0.32g を得る。

M.p. 252℃～253℃（分解）

本品のナトリウム塩：

M.p. 288℃～290℃（分解）

実施例 27

6-フェノキシ-2-ビリジンカルボン酸 0.25g、N,N'-カルボニルジイミダゾール 0.2g 及び 5-アミノテトラゾール 0.11g を用い実施例 2 と同様に処理し、得られる粗製物をエタノールから再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-6-フェノキシ-2-ビリジンカルボキサミド 0.13g を得る。

M.p. 212℃～218℃（分解）（190℃より濃濁）

本品のナトリウム塩：

M.p. 290℃～296℃（分解）

M.p. 240℃～250℃（分解）（約150℃でより濃濁）

本品のナトリウム塩：

M.p. 305℃～310℃（分解）

実施例 30

4-メトキシ-6-メチル-2-ビリジンカルボン酸 0.8g、N,N'-カルボニルジイミダゾール 0.82g 及び 5-アミノテトラゾール 0.45g を用い実施例 2 と同様に処理し、得られる粗製物をジメチルホルムアミド・エタノール混液から再結晶することにより、N-(5-テトラゾリル)-4-メトキシ-6-メチル-2-ビリジンカルボキサミド 0.82g を得る。

M.p. 252℃～258℃（分解）

本品のナトリウム塩：

M.p. 200℃～210℃（分解）

代理人 弁理士 中 嶋 正



2-Pyridinecarboxamide derivatives compositions containing same and method of using same

Patent number: US4404214
Publication date: 1983-09-13
Inventor: HONMA YASUSHI (JP); TAKEDA MIKIO (JP); TSUZURAHARA KEI (JP)
Applicant: TANABE SEIYAKU CO (JP)
Classification:
- international: C07D401/12; A61K31/455
- european: C07D401/12
Application number: US19810323289 19811120
Priority number(s): JP19800172246 19801205

Also published as:

	EP0053789 (A1)
	JP57095984 (A)
	ES8303398 (A)
	EP0053789 (B1)

Abstract of US4404214

A 2-pyridinecarboxamide derivative of the formula: (I) wherein R1 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, lower alkyl-thio or nitro and is in the 3rd-, 4th- or 5th-position of the pyridyl group, and R2 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, phenoxy, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl, or halogen. Said 2-pyridinecarboxamide derivative (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof is useful as an anti-allergic agent.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

[54] 2-PYRIDINECARBOXAMIDE DERIVATIVES
COMPOSITIONS CONTAINING SAME AND
METHOD OF USING SAME

[75] Inventors: Mikio Takeda, Urawa; Yasushi
Honma, Ageo; Kei Tamarahara,
Omiya, all of Japan

[73] Assignee: Tsumoto Sanyaku Co., Ltd., Osaka,
Japan

[21] Appl. No.: 323,289

[22] Filed: Nov. 20, 1981

[30] Foreign Application Priority Data

Dec. 5, 1980 [JP] Japan 55-172246

[51] Int. Cl.³ C07D 401/12; A61K 31/455

[52] U.S. Cl. 424/266; 546/276;
542/458

[58] Field of Search 542/458; 546/276;
424/266

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,129,735 12/1978 Sellstedt et al. 546/276
4,332,809 6/1982 Honma et al. 424/266

OTHER PUBLICATIONS

Brande et al., Chem. Abstracts, vol. 49, No.
19,13,149a-13,151-g, Oct. 10, 1955.

Rinderknecht, Helvetica Chimica Acta, vol. 42, pp.-13-
24-1327 (1959) in German.

Rinderknecht, Chem. Abstracts, vol. 54, No. 1, pp.-52-
6h-527-e Jan. 10, 1960.

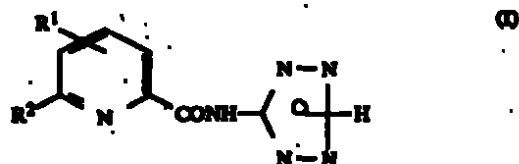
Klingsberg, Pyridine and its Derivatives, Part 3, Inter-
science Publishers, pp. 218-219, (1962).

Primary Examiner—Alan L. Rotman

Attorney, Agent, or Firm—Jordan B. Bierman; Linda
Bierman

[57] ABSTRACT

A 2-pyridinecarboxamide derivative of the formula:

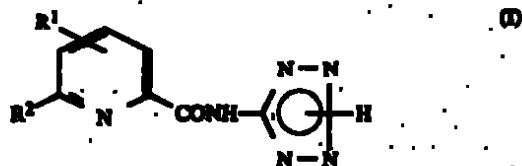


wherein R¹ is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy,
halogen, lower alkyl-thio or nitro and is in the 3rd-, 4th-
or 5th-position of the pyridyl group, and R² is hydro-
gen, lower alkyl, lower alkoxy, phenoxy, phenyl-lower
alkyl, phenyl-lower alkenyl, or halogen. Said 2-
pyridinecarboxamide derivative (I) or a pharmaceuti-
cally acceptable salt thereof is useful as an anti-allergic
agent.

24 Claims, No Drawings

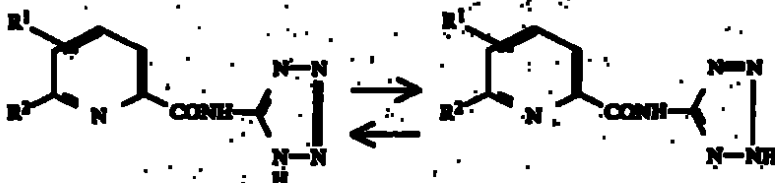
2-PYRIDINECARBOXAMIDE DERIVATIVES COMPOSITIONS CONTAINING SAME AND METHOD OF USING SAME

This invention relates to a novel 2-pyridinecarboxamide derivative and a process for preparing same. More particularly, it relates to a compound of the general formula:



wherein R^1 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, lower alkyl-thio or nitro and is in the 3rd-, 4th- or 5th-position of the pyridyl group, and R^2 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, phenoxy, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or halogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The 2-pyridinecarboxamide derivative (I) of the present invention has two isomeric structures; 1H-isomer and 2H-isomer. In the tetrazole ring as shown in the following formulae, which are mutually converted from one to another. These isomers are both included within the scope of the present invention.



wherein R^1 and R^2 are the same as defined above.

Helv. Chim. Acta, Vol. 42, pp. 1324-1327 (1959) discloses that nicotinoylamino-tetrazole (i.e., N-(5-tetrazolyl)-3-pyridinecarboxamide) is prepared by condensing nicotinic acid with 5-aminotetrazole. However, the above-mentioned literature teaches nothing but the synthesis of nicotinoylamino-tetrazole and makes no mention of an anti-allergic activity of said compound.

As a result of various investigations, we have now found that the novel 2-pyridinecarboxamide derivative (I) of the present invention shows potent anti-allergic activity and is useful as an anti-allergic agent.

Representative examples of the 2-pyridinecarboxamide derivative of the invention include those of the formula (I) in which R^1 is hydrogen; lower alkyl such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl or n-butyl; lower alkoxy such as methoxy, ethoxy, n-propoxy or n-butoxy; halogen such as chlorine or bromine; lower alkyl-thio such as methylthio, ethylthio, n-propylthio or n-butylthio; or nitro, and R^2 is hydrogen; lower alkyl such as methyl, ethyl, n-propyl or n-butyl; lower alkoxy such as methoxy, ethoxy, n-propoxy or n-butoxy; phenoxy; phenyl-lower alkyl such as benzyl or phenethyl; phenyl-lower alkenyl such as styryl; or halogen such as chlorine or bromine. Among them, a preferred subgenus includes the compound of the formula (I) in which R^1 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy or halogen, and R^2 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy or phenyl-lower alkenyl. Another preferred subgenus includes the compound of the formula (I) in which R^1 is hydro-

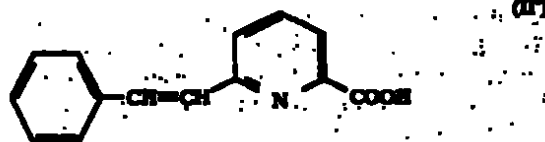
gen, lower alkyl or halogen and is in the 3rd- or 4th-position of the pyridyl group, and R^2 is hydrogen, lower alkyl or phenyl-lower alkenyl. Another preferred subgenus includes the compound of the formula (I) in which R^1 is hydrogen, methyl, ethyl, n-butyl, methoxy, chloro or bromo and is in the 3rd- or 4th-position of the pyridyl group, and R^2 is hydrogen, methyl, methoxy or styryl. A further preferred subgenus includes the compound of the formula (I) in which R^1 is hydrogen, methyl, ethyl, chloro or bromo and is in the 3rd- or 4th-position of the pyridyl group, and R^2 is hydrogen, methyl or styryl. A still further preferred subgenus includes the compound of the formula (I) in which R^1 is hydrogen, methyl or chloro and is in the 3rd- or 4th-position of the pyridyl group, and R^2 is methyl.

According to the present invention, the 2-pyridinecarboxamide derivative (I) can be prepared by condensing a 2-pyridinecarboxylic acid of the formula:

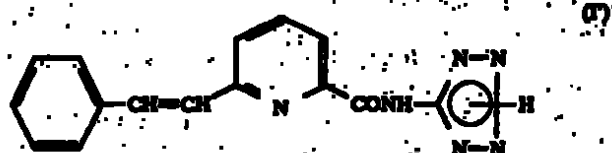


wherein R^1 and R^2 are the same as defined above, or a reactive derivative thereof with 5-aminotetrazole. Alternatively, the compound (I) in which R^1 is hydrogen

and R^2 is phenethyl can be prepared by condensing a 2-pyridinecarboxylic acid of the formula:



or a reactive derivative thereof with 5-aminotetrazole to give a 2-pyridinecarboxamide derivative of the formula:



and then subjecting the compound (I') to catalytic hydrogenation.

The condensation reaction of the 2-pyridinecarboxylic acid (II) or (II') with 5-aminotetrazole can be readily accomplished. For example, said condensation reaction is preferably carried out in the presence of a dehydrating agent in a solvent. Suitable examples of the dehydrating agent include N,N' -dicyclohexylcarbodiimide,

N,N'-carbonyldiimidazole, or the like. Tetrahydrofuran, dioxane, dimethylformamide and a mixture thereof are suitable as the solvent. It is preferred to carry out the reaction at a temperature between -10°C . and 100°C .

Alternatively, the 2-pyridinecarboxylic acid (II) or (II') may be converted to the reactive derivative thereof prior to the condensation reaction mentioned above. Suitable examples of the reactive derivative of the 2-pyridinecarboxylic acid (II) or (II') include the corresponding halide and mixed anhydride. The halide of the 2-pyridinecarboxylic acid (II) or (II') may be prepared in conventional manners, for example, by reacting said acid with a halogenating agent such as thionyl chloride, phosphorus oxychloride or phosphorus pentachloride. The reaction may be preferably carried out at a temperature between 0°C . and the reflux temperature of the halogenating agent in a solvent. Benzene, toluene or pyridine are suitable as the solvent. When an excess of the halogenating agent is used, it is not always necessary to use the solvent because said halogenating agent serves as the solvent. On the other hand, the mixed anhydride may be prepared by reacting the 2-pyridinecarboxylic acid (II) or (II') with alkyl chloro-carbonate (e.g., ethyl chloro-carbonate, isobutyl chloro-carbonate) at a temperature of -30° to 20°C . in the presence of an acid acceptor (e.g., triethylamine, *N*-methylmorpholine) in a solvent (e.g., tetrahydrofuran, dioxane, methylene chloride). The condensation reaction of the halide of the 2-pyridinecarboxylic acid (II) or (II') with 5-aminotetrazole is carried out in the presence of an acid acceptor in a solvent. Suitable examples of the acid acceptor include an organic base such as triethylamine or pyridine, and an alkali metal carbonate such as sodium bicarbonate or sodium carbonate. Dimethylformamide, methylene chloride, dioxane and the like are suitable as the solvent. When an excess of the organic base is employed as the acid acceptor, it is not always necessary to use the solvent because said organic base serves as the solvent. It is preferable to carry out the reaction at a temperature between 0°C . and 120°C . On the other hand, the condensation reaction of the mixed anhydride of the 2-pyridinecarboxylic acid (II) or (II') with 5-aminotetrazole is carried out in a solvent. Tetrahydrofuran, dioxane, dimethylformamide or a mixture thereof are suitable as the solvent. It is preferable to carry out the reaction at a temperature between -30°C . and 20°C .

The catalytic hydrogenation of the compound (I') can be readily accomplished. For example, said catalytic hydrogenation is preferably carried out in the presence of a catalyst in a hydrogen atmosphere. Suitable examples of the catalyst include palladium-carbon, palladium-black and so forth. A mixture of water and alcohol (e.g., methanol, ethanol) is suitable as the solvent. It is also preferable to carry out the reaction under a pressure of 1-10 atmospheres.

As described hereinbefore, the 2-pyridinecarboxamide derivative (I) of the present invention shows anti-allergic activity. Especially, said derivative (I) shows a potent inhibiting activity against immediate-type allergic response. For example, the 2-pyridinecarboxamide derivative (I) inhibits passive cutaneous anaphylaxis, systemic anaphylaxis, anaphylactic (or antigen-induced) broncho-constriction, allergic skin hypersensitivity and anaphylactic histamine release. When the anti-allergic activity is estimated by passive cutaneous anaphylaxis (PCA) reaction in rats using anti-*Ascaris suum* antise-

rum, the 2-pyridinecarboxamide derivative (I) shows the PCA inhibition more than 10 times stronger than that of *N*-(5-tetrazolyl)-3-pyridinecarboxamide disclosed in *Helv. Chim. Acta*, 42, 1324-1327 (1959).

Moreover, the 2-pyridinecarboxamide derivative (I) is low in toxicity and has a great margin of safety for use as an anti-allergic agent. For example, the 50% lethal dose (LD_{50}) of *N*-(5-tetrazolyl)-6-methyl-2-pyridinecarboxamide sodium salt which is estimated by oral administration thereof to mice is about 800 mg/kg. Further, the 2-pyridinecarboxamide derivative (I) shows no substantial decrease in its anti-allergic activity (i.e., no substantial tolerance) even after repeated use thereof and can be used without undesirable side effects. Therefore, the 2-pyridinecarboxamide derivative (I) is useful for the treatment and/or prophylaxis of various allergic symptoms such as allergic bronchial asthma, urticaria, allergic eczema, hay fever, allergic rhinitis and the like.

The 2-pyridinecarboxamide derivative (I) can be used for pharmaceutical use as the free form or a salt thereof. Pharmaceutically acceptable salts of the 2-pyridinecarboxamide (I) include, for example, alkali metal salts such as sodium, potassium and lithium salts, organic amine salts such as triethanolamine and tris(hydroxymethyl)aminomethane salts, and basic amino acid salts such as lysine salt. These salts can be readily prepared by treating the 2-pyridinecarboxamide (I) with an alkali metal hydroxide (e.g., sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide), an alkali metal carbonate (e.g., sodium carbonate, potassium carbonate, sodium bicarbonate), an organic amine (e.g., triethanolamine, tris(hydroxymethyl)aminomethane) or a basic amino acid (e.g., lysine). The 2-pyridinecarboxamide derivative (I) or a salt thereof can be administered either orally or parenterally. A daily dose of the 2-pyridinecarboxamide derivative (I) or a salt thereof may be about 0.1 mg to about 300 mg, especially about 0.3 mg to about 30 mg, per kilogram of body weight. Further, the 2-pyridinecarboxamide derivative (I) or its salt may be used in the form of a pharmaceutical preparation containing the same derivative in conjunction or admixture with a pharmaceutical excipient suitable for oral or parenteral administration. Suitable excipients include, for example, arabic gum, gelatine, sorbitol, tragacanth gum, polyvinylpyrrolidone, lactose, sucrose, potassium phosphate, magnesium stearate, talc, potato starch and other known medicinal excipients. The pharmaceutical preparation may be in solid form such as tablets, powder, capsules or granules; or in liquid form such as solutions or suspensions. Further, when administered parenterally, the pharmaceutical preparation may be employed in the form of injections.

Practical and presently preferred embodiments of the present invention are illustratively shown in the following Examples. Throughout the specification and claims, the terms "lower alkyl," "lower alkoxy" and "lower alkenyl" should be interpreted as referring to alkyl of one to four carbon atoms, alkoxy of one to four carbon atoms and alkenyl of two to four carbon atoms, respectively.

EXAMPLE 1

5 g of α -picolinic acid are dissolved in 40 ml of thionyl chloride, and the solution is refluxed for 2 hours. After the reaction, the solution is concentrated under reduced pressure to remove excess thionyl chloride. The residue is dissolved in 30 ml of dimethylformamide, and a solution of 4.07 g of 5-aminotetrazole and 8.14 g of

triethylamine in 10 ml of dimethylformamide is added thereto under cooling. The mixture is stirred at 70° C. for one hour. Then, the reaction mixture is concentrated under reduced pressure to remove dimethylformamide. Water is added to the residue, and the aqueous mixture is adjusted to pH 2-3 with 10% hydrochloric acid. The crystalline precipitates are collected by filtration, and then recrystallized from a mixture of dimethylformamide and ethyl acetate. 4.22 g of N-(5-tetrazolyl)-2-pyridinecarboxamide are thereby obtained.

M.p. 268.5°-269° C. (decomp.)

2.11 g of N-(5-tetrazolyl)-2-pyridinecarboxamide are dissolved in 11 ml of an aqueous 1 N sodium hydroxide solution, and the aqueous mixture is filtered through activated charcoal. The filtrate is concentrated under reduced pressure to remove solvent. Ethanol is added to the residue, and the crystalline precipitates are collected by filtration. 2.26 g of N-(5-tetrazolyl)-2-pyridinecarboxamide sodium salt are thereby obtained.

M.p. 278°-280° C. (decomp.)

EXAMPLE 2

A mixture of 1.06 g of 4-methyl-2-pyridinecarboxylic acid, 1.28 g of N,N'-carbonyldiimidazole, 25 ml of dimethylformamide and 12 ml of tetrahydrofuran is stirred at room temperature for 3 hours. 0.72 g of 5-aminotetrazole is added to the mixture and said mixture is stirred at 80° C. for 3 hours. Then, the reaction mixture is concentrated under reduced pressure to remove solvent. Water is added to the residue, and the aqueous mixture is adjusted to pH 2 with 10% hydrochloric acid. The crystalline precipitates are collected by filtration, washed with water and then recrystallized from a mixture of dimethylformamide and water. 0.52 g of N-(5-tetrazolyl)-4-methyl-2-pyridinecarboxamide is thereby obtained.

M.p. 241.5°-242.5° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. 210°-215° C. (decomp.)

EXAMPLE 3

(1) 4 g of 6-styryl-2-pyridinecarboxylic acid are dissolved in 60 ml of thionyl chloride, and the solution is refluxed for 2 hours. After the reaction, the mixture is concentrated under reduced pressure to remove excess thionyl chloride. The residue is dissolved in 10 ml of dimethylformamide, and a solution of 1.78 g of 5-aminotetrazole and 9 g of triethylamine in 9 ml of dimethylformamide is added thereto under cooling. The mixture is stirred at 70° C. for 2 hours. After the reaction, the mixture is concentrated under reduced pressure to remove dimethylformamide. Water is added to the residue, and the aqueous mixture is adjusted to pH 2 with 10% hydrochloric acid. The crystalline precipitates are collected by filtration and then recrystallized from a mixture of dimethylformamide and ethanol. 3.0 g of N-(5-tetrazolyl)-6-styryl-2-pyridinecarboxamide are thereby obtained.

M.p. 261.5°-262° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. >300° C.

(2) A mixture of 2 g of N-(5-tetrazolyl)-6-styryl-2-pyridinecarboxamide, 30 ml of water, 15 ml of ethanol, 5 ml of an aqueous 10% sodium hydroxide solution and 0.18 g of 10% palladium-on-carbon is shaken at 40° C. for 2 hours and then at room temperature for 15 hours in hydrogen gas stream under atmospheric pressure. After the reaction, ethanol is added to the mixture to dissolve the precipitates therein. Insoluble materials are filtered off, and the filtrate is adjusted to pH 3 with 10%

hydrochloric acid. The crystalline precipitates are collected by filtration, washed with water, dried and then recrystallized from a mixture of dimethylformamide and ethanol. 1.34 g of N-(5-tetrazolyl)-6-phenethyl-2-pyridinecarboxamide are thereby obtained.

M.p. 220°-221° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. 288°-289° C. (decomp.)

EXAMPLE 4

2.82 g of 5-methyl-2-pyridinecarboxylic acid, 20 ml of thionyl chloride and 2.3 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 1. The crude product thus obtained is recrystallized from dimethylformamide, whereby 1.5 g of N-(5-tetrazolyl)-5-methyl-2-pyridinecarboxamide are obtained.

M.p. 275°-277° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. >300° C.

EXAMPLE 5

2.3 g of 6-methyl-2-pyridinecarboxylic acid, 20 ml of thionyl chloride and 1.33 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 1. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide and ethanol, whereby 1.31 g of N-(5-tetrazolyl)-6-methyl-2-pyridinecarboxamide are obtained.

M.p. 248°-249° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. 295°-297° C. (decomp.)

EXAMPLE 6

1.9 g of 6-n-propyl-2-pyridinecarboxylic acid, 12 ml of thionyl chloride and 0.96 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 1. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide and water, whereby 0.26 g of N-(5-tetrazolyl)-6-n-propyl-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 218°-220° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. 300°-303° C. (decomp.)

EXAMPLE 7

2.4 g of 6-n-butyl-2-pyridinecarboxylic acid, 15 ml of thionyl chloride and 0.97 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 1. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide and ethanol, whereby 0.97 g of N-(5-tetrazolyl)-6-n-butyl-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 194°-197° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. 296°-297° C. (decomp.)

EXAMPLE 8

1.16 g of 4-chloro-2-pyridinecarboxylic acid, 25 ml of thionyl chloride and 0.82 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 1. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide and ethanol, whereby 1.0 g of N-(5-tetrazolyl)-4-chloro-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 240°-250° C. (decomp.)

Sodium salt: The product begins to decompose at about 260° C.

EXAMPLE 9

0.53 g of 3-chloro-2-pyridinecarboxylic acid, 10 ml of thionyl chloride and 0.27 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 1. The crude product thus obtained is recrystallized from

a mixture of dimethylformamide and ethanol, whereby 0.28 g of N-(5-tetrazolyl)-3-chloro-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 252°-254° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. 210°-218° C. (decomp.) (The product begins to darken at about 70° C.).

EXAMPLE 10

0.46 g of 6-chloro-2-pyridinecarboxylic acid, 15 ml of thionyl chloride and 0.29 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 1. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide and water, whereby 0.17 g of N-(5-tetrazolyl)-6-chloro-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 240°-247° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. >300° C.

EXAMPLE 11

1.45 g of 3-methoxy-2-pyridinecarboxylic acid, 30 ml of thionyl chloride and 0.95 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 1. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide and water, whereby 0.18 g of N-(5-tetrazolyl)-3-methoxy-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 213.5°-215.5° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. 269°-271° C. (decomp.)

EXAMPLE 12

1.67 g of 4-methoxy-2-pyridinecarboxylic acid, 20 ml of thionyl chloride and 1.2 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 1. The crude product thus obtained is recrystallized from ethanol, whereby 0.28 g of N-(5-tetrazolyl)-4-methoxy-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 235°-250° C. (decomp.)

Analysis calculated for $C_9H_{10}O_2N_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C, 41.92; H, 3.96; N, 36.67. Found: C, 42.30; H, 3.66; N, 37.96.

Sodium salt: M.p. 205°-235° C. (decomp.)

EXAMPLE 13

0.94 g of 6-n-butoxy-2-pyridinecarboxylic acid, 10 ml of thionyl chloride and 0.48 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 1. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide, water and ethanol, whereby 0.77 g of N-(5-tetrazolyl)-6-n-butoxy-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 203°-204° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. 311°-312° C. (decomp.)

EXAMPLE 14

0.36 g of 5-methylthio-2-pyridinecarboxylic acid, 6 ml of thionyl chloride and 0.18 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 1. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide and ethanol, whereby 0.17 g of N-(5-tetrazolyl)-5-methylthio-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 275°-276° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. 215°-218° C. (decomp.)

EXAMPLE 15

0.72 g of 5-nitro-2-pyridinecarboxylic acid, 13 ml of thionyl chloride and 0.37 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 1. The crude product thus obtained is recrystallized from

a mixture of dimethylformamide, ethanol and water, whereby 0.51 g of N-(5-tetrazolyl)-5-nitro-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 274°-275° C. (decomp.)

EXAMPLE 16

1.44 g of 4-nitro-6-methyl-2-pyridinecarboxylic acid, 27 ml of thionyl chloride and 0.79 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 1. The crude product thus obtained is washed with ethanol, whereby 0.79 g of N-(5-tetrazolyl)-4-nitro-6-methyl-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. >300° C.

Sodium salt: The product begins to decompose at about 200° C.

EXAMPLE 17

0.46 g of 4-ethyl-2-pyridinecarboxylic acid, 0.5 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.28 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 2. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide and water, whereby 0.16 g of N-(5-tetrazolyl)-4-ethyl-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 217°-218° C. (decomp.)

Sodium salt: The product begins to decompose at about 190° C.

EXAMPLE 18

0.42 g of 4-isopropyl-2-pyridinecarboxylic acid, 0.42 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.24 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 2. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide and water, whereby 0.17 g of N-(5-tetrazolyl)-4-isopropyl-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 198°-203° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. 205°-209° C. (decomp.)

EXAMPLE 19

0.52 g of 4-n-butyl-2-pyridinecarboxylic acid, 0.48 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.27 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 2. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide, water and ethanol, whereby 0.45 g of N-(5-tetrazolyl)-4-n-butyl-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 218°-219° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. 275°-278° C. (decomp.)

EXAMPLE 20

1.49 g of 3-methyl-2-pyridinecarboxylic acid, 1.8 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 1.2 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 2. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide and ethanol, whereby 0.2 g of N-(5-tetrazolyl)-3-methyl-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 227°-230° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. 285°-295° C. (decomp.)

EXAMPLE 21

0.81 g of 4,6-dimethyl-2-pyridinecarboxylic acid, 0.86 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.54 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 2. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide and etha-

nol, whereby 0.47 g of N-(5-tetrazolyl)-4,6-dimethyl-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 247°-248° C. (decomp.) (The product begins to become moistened at 230° C.)

Sodium salt: M.p. 241°-265° C. (decomp.) (The product begins to become moistened at 210° C.)

EXAMPLE 22

0.76 g of 3,6-dimethyl-2-pyridinecarboxylic acid, 0.82 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.51 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 2. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide and ethanol, whereby 0.68 g of N-(5-tetrazolyl)-3,6-dimethyl-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 269°-272° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. 295°-297° C. (decomp.) (The product begins to become moistened at 210° C.)

EXAMPLE 23

0.55 g of 3,6-dimethyl-2-pyridinecarboxylic acid, 0.77 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.48 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 2. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide and ethanol, whereby 0.44 g of N-(5-tetrazolyl)-3,6-dimethyl-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 240°-242° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. >300° C.

EXAMPLE 24

0.3 g of 4-bromo-2-pyridinecarboxylic acid, 0.25 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.14 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 2. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide and ethanol, whereby 0.24 g of N-(5-tetrazolyl)-4-bromo-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 250°-280° C. (decomp.) (The product begins to turn red at about 240° C.)

Sodium salt: M.p. 180°-220° C. (decomp.)

EXAMPLE 25

0.89 g of 6-bromo-2-pyridinecarboxylic acid, 0.71 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.41 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 2. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide and water, whereby 0.67 g of N-(5-tetrazolyl)-6-bromo-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 230°-231.5° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. >300° C.

EXAMPLE 26

0.48 g of 6-methoxy-2-pyridinecarboxylic acid, 0.51 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.29 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 2. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide, water and ethanol, whereby 0.32 g of N-(5-tetrazolyl)-6-methoxy-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 252°-253° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. 288°-290° C. (decomp.)

EXAMPLE 27

0.25 g of 6-phenoxy-2-pyridinecarboxylic acid, 0.2 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.11 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in

Example 2. The crude product thus obtained is recrystallized from ethanol, whereby 0.13 g of N-(5-tetrazolyl)-6-phenoxy-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 212°-218° C. (decomp.) (The product begins to become moistened at 190° C.)

Sodium salt: M.p. 290°-296° C. (decomp.)

EXAMPLE 28

0.48 g of 4-nitro-2-pyridinecarboxylic acid, 0.48 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.27 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 2. The crude product thus obtained is recrystallized from ethanol, whereby 0.38 g of N-(5-tetrazolyl)-4-nitro-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 250°-270° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. 260°-280° C. (decomp.)

EXAMPLE 29

0.68 g of 4-chloro-6-methyl-2-pyridinecarboxylic acid, 0.67 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.37 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 2. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide and ethanol, whereby 0.65 g of N-(5-tetrazolyl)-4-chloro-6-methyl-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 240°-250° C. (decomp.) (The product begins to become moistened at about 190° C.)

Sodium salt: M.p. 305°-310° C. (decomp.)

EXAMPLE 30

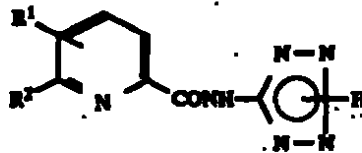
0.8 g of 4-methoxy-6-methyl-2-pyridinecarboxylic acid, 0.82 g of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.45 g of 5-aminotetrazole are treated in the same manner as described in Example 2. The crude product thus obtained is recrystallized from a mixture of dimethylformamide and ethanol, whereby 0.82 g of N-(5-tetrazolyl)-4-methoxy-6-methyl-2-pyridinecarboxamide is obtained.

M.p. 257°-258° C. (decomp.)

Sodium salt: M.p. 200°-210° C. (decomp.)

What we claim is:

1. A 2-pyridinecarboxamide derivative of the formula:



wherein R¹ is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy or halogen and is in the 3rd-, 4th- or 5th-position of the pyridyl group, and R² is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or halogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The 2-pyridinecarboxamide derivative claimed in claim 1, in which R¹ is hydrogen, lower alkyl or halogen and is in the 3rd- or 4th-position of the pyridyl group, and R² is hydrogen, lower alkyl or phenyl-lower alkenyl.

3. The 2-pyridinecarboxamide derivative claimed in claim 2, in which R¹ is hydrogen, methyl, ethyl, chloro or bromo, and R² is hydrogen, methyl or styryl.

4. The 2-pyridinecarboxamide derivative claimed in claim 3, in which R¹ is methyl, ethyl, chloro or bromo, and R² is hydrogen.

5. The 2-pyridinecarboxamide derivative claimed in claim 3, in which R¹ is hydrogen, methyl or chloro, and R² is methyl or styryl.

6. The 2-pyridinecarboxamide derivative claimed in claim 5, in which R² is methyl.

7. The compound claimed in claim 4, which is N-(5-tetrazolyl)-4-chloro-2-pyridinecarboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The compound claimed in claim 5 which is N-(5-tetrazolyl)-6-styryl-2-pyridinecarboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. The compound of claim 6 which is N-(5-tetrazolyl)-6-methyl-2-pyridinecarboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. The compound claimed in claim 6 which is N-(5-tetrazolyl)-3,6-dimethyl-2-pyridinecarboxamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. The compound claimed in claim 6 which is N-(5-tetrazolyl)-4-chloro-6-methyl-2-pyridinecarboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. An anti-allergic pharmaceutical composition which comprises a therapeutically effective amount of a derivative of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

13. A method of treatment of allergic symptoms in a warm-blooded animal which comprises administering thereto a therapeutically effective amount of a derivative of claim 1.

14. The method according to claim 13 wherein R¹ is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy or halogen and is in the 3rd-, 4th- or 5th-position of the pyridyl group,

and R² is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, phenyl-lower alkyl, phenyl-lower alkenyl or halogen.

15. The method according to claim 14, wherein R¹ is hydrogen, lower alkyl or halogen and is in the 3rd- or 4th- position of the pyridyl group, and R² is hydrogen, lower alkyl or phenyl-lower alkenyl.

16. The method according to claim 15 wherein R¹ is hydrogen, methyl, ethyl, chloro or bromo, and R² is hydrogen, methyl or styryl.

17. The method according to claim 16, wherein R¹ is methyl, ethyl, chloro or bromo, and R² is hydrogen.

18. The method according to claim 16, wherein R¹ is hydrogen, methyl or chloro, and R² is methyl or styryl.

19. The method according to claim 18, wherein R² is methyl.

20. The method according to claim 17, wherein N-(5-tetrazolyl)-4-chloro-2-pyridinecarboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered.

21. The method according to claim 18, wherein N-(5-tetrazolyl)-6-styryl-2-pyridinecarboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered.

22. The method according to claim 19, wherein N-(5-tetrazolyl)-6-methyl-2-pyridinecarboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered.

23. The method according to claim 19, wherein N-(5-tetrazolyl)-3,6-dimethyl-2-pyridinecarboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered.

24. The method according to claim 19, wherein N-(5-tetrazolyl)-4-chloro-6-methyl-2-pyridinecarboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered.

* * * * *

35

40

45

50

55

60

65

(12) UK Patent Application (18) GB (11) 2 277 930 (13) A

(43) Date of A Publication 18.11.1994

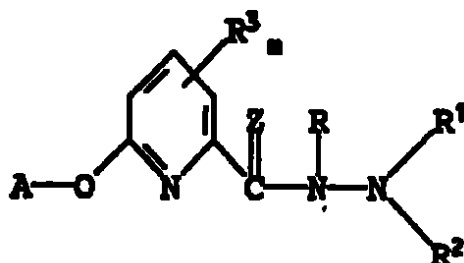
(21) Application No 9409134.5
 (22) Date of Filing 08.05.1994
 (30) Priority Data
 (31) 93107611 (32) 11.05.1993 (33) EP

(71) Applicant(s)
 Shell Internationale Research Maatschappij B.V.
 (Incorporated in the Netherlands)
 Carol van Bylandtlaan 30, NL-2596 HR, The Hague,
 Netherlands
 (72) Inventor(s)
 Axel Klemann
 Herbert Grief
 (74) Agent and/or Address for Service
 Lloyd Wise, Tregear & Co
 Norman House, 105-106 Strand, LONDON, WC2R 0AE,
 United Kingdom

(51) INT CL⁵
 C07D 401/00, A01N 43/40 43/58, C07D 413/00
 (52) UK CL (Edition M)
 C2C CAA C1P C1400 C1530 C1532 C1582 C1628 C215
 C22Y C220 C228 C247 C25Y C250 C251 C252 C255
 C28X C280 C281 C30Y C31Y C311 C313 C337 C34Y
 C342 C38Y C384 C804 C82X C824 C882 C872 C894
 C80Y C805
 U18 S1306
 (56) Documents Cited
 EP 0488474 A1
 (56) Field of Search
 UK CL (Edition M) C2C C1P
 INT CL⁵ C07D
 Online databases: CAS ONLINE

(54) Herbicidal picolinamide derivatives

(57) Compounds of the general formula



(I)

wherein

A is an optionally substituted phenyl, pyridyl or pyrazolyl group;

Z represents an oxygen or sulphur atom;

R represents a hydrogen atom or an alkyl group;

R¹ and R² together represent an optionally substituted alkylene chain which is optionally interrupted by an oxygen or sulphur atom or by a group -NR⁷ in which R⁷ represents a hydrogen atom or an alkyl group;

the or each R³ independently represents a halogen atom or an alkyl, alkoxy, alkylthio, dialkylamino or haloalkyl group;

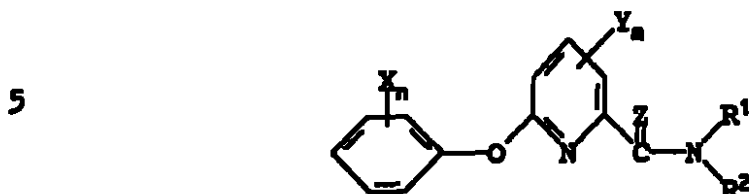
and m is 0 or an integer from 1 to 3, have herbicidal activity.

GB 2 277 930 A

HERBICIDAL PICOLINAMIDE DERIVATIVES

The present invention relates to picolinamide derivatives, their preparation and their use as herbicides.

European Patent Specification No. 0 488 474 A1 describes and claims phenoxypicolinamides of the general formula



wherein .

- n is an integer from 1 to 5 and the or each X independently represents a hydrogen or halogen atom, an alkyl or alkoxy group optionally substituted by one or more of the same or different substituents selected from halogen atoms and cyano, hydroxy and alkoxy groups, or a cyano, nitro, alkenyloxy, alkynyloxy, alkylthio, haloalkylthio, alkenylthio or alkynylthio group;
- m is 0 or an integer from 1 to 3 and the or each Y independently represents a halogen atom or an alkyl or haloalkyl group;
- Z represents an oxygen atom or a sulphur atom;
- and
- R¹ and R² each, independently, represents a hydrogen atom, an alkyl group optionally substituted by one or more of the same or different substituents selected from halogen atoms or hydroxy, cyano, alkoxy, alkylthio, alkoxycarbonyl, or mono- or di-alkylamino groups, an alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, or optionally substituted cycloalkylalkyl group, or a hydroxy, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkoxycarbonyl, amino, mono- or di-alkylamino, alkoxycarbonylamino group, an arylamino
- 10
- 15
- 20
- 25

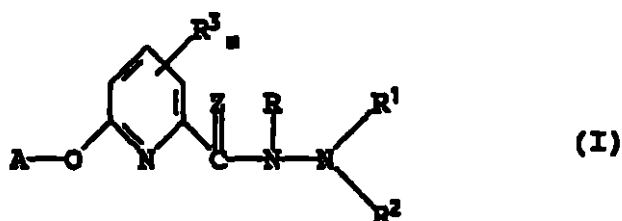
group optionally substituted by a halogen atom, or a dialkylcarbamoyl group;

or
 R^1 and R^2 together represent an alkylene chain which is optionally interrupted by an oxygen or sulphur atom or by a group -NR- in which R represents a hydrogen atom or an alkyl group.

These compounds are shown to have herbicidal properties.

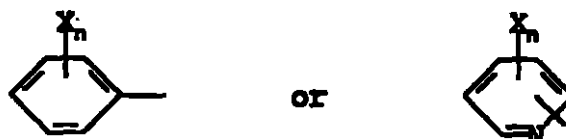
Phenoxy-, pyridyloxy- and pyrazolyloxy- picolyl hydrazine derivatives in which the second nitrogen of the hydrazide is involved in a ring system, have now been found to show a surprisingly high herbicidal activity.

The present invention accordingly provides a compound of the general formula



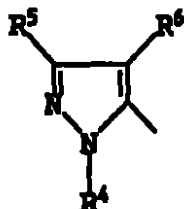
wherein

A represents a group of the general formula



in which the or each X independently represents a halogen atom or an optionally substituted alkyl, alkoxy, aryl or aryloxy group, or an alkenyloxy, alkynyloxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulphinyl, alkylsulphonyl or cyano group; and
 n is 0, an integer from 1 to 4, or, for the phenyl group, 5;

or A represents a group of the general formula



in which each of R^4 , R^5 and R^6 independently represents a hydrogen
or halogen atom, an optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl,
cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, alkaryl, alkoxy, amino,
mono- or di-alkylamino, alkoxycarbonylamino, arylamino,
dialkylcarbamoyl, acyl or acylamido group or a cyano group, with
the proviso that R^5 and R^6 do not represent an acyl, acylamido or
cyano group;

Z represents an oxygen or sulphur atom;

R represents a hydrogen atom or an alkyl group;

R^1 and R^2 together represent an optionally substituted alkylene
chain which is optionally interrupted by an oxygen or sulphur atom
or by a group $-NR^7$ in which R^7 represents a hydrogen atom or an
alkyl group;

the or each R^3 independently represents a halogen atom or an alkyl,
alkoxy, alkylthio, dialkylamino or haloalkyl group;
and m is 0 or an integer from 1 to 3.

Generally, herein, any alkyl, alkenyl or alkynyl moiety which
is or forms part of a group represented by X, R^3 , R^4 , R^5 or R^6 ,
suitably contains up to 12 carbon atoms, conveniently up to 6 and
preferably up to 4 carbon atoms. Such moieties may be linear or
branched chain moieties. As part of a larger group, alkyl moieties
are especially methyl or ethyl.

A cycloalkyl moiety suitably contains from 3 to 10, preferably
from 3 to 8, carbon atoms. An aryl group is usefully a single ring
or fused ring system having from 6 to 14 ring members, preferably 6
or 10 ring atoms; a preferred aryl group is phenyl.

Halogen is used to denote fluorine, chlorine, bromine or

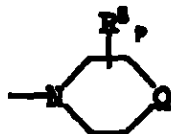
iodine, especially chlorine or fluorine. A preferred haloalkyl moiety is trifluoromethyl.

An acyl group is the group formed by the removal of hydroxyl from a carboxyl group, and is used herein to include formyl and optionally substituted alkylcarbonyl and arylcarbonyl groups.

An alkylene chain suitably has from 3 to 6, preferably 4 or 5 chain members.

Optional substituents may be any of those customarily employed in the development of biocidal compounds, and/or the modification of such compounds to influence their activity, persistence, penetration or any other property. Specific examples of such substituents include halogen, especially fluorine, chlorine or bromine atoms, and phenyl, nitro, cyano, amino, hydroxy, alkyl, alkoxy, mono- or di-alkylamino groups, haloalkyl, haloalkoxy, formyl, alkoxycarbonyl, carboxy, and halophenyl groups. Alkyl moieties of such optional substituents usefully have from 1 to 6 carbon atoms, preferably 1 or 2 carbon atoms.

Preferably the optionally interrupted alkylene chain represented by R^1 together with R^2 has 5 chain members such that the group $-NR^1R^2$ can be represented by the group



in which Q represents an oxygen atom or a group $-CHR^7-$ or $-NR^7-$, R^7 being hydrogen or a C_{1-4} alkyl group, the or each R^8 independently represents a C_{1-2} alkyl group, and p is 0 or an integer from 1 to 4. That is to say, R^1 together with R^2 preferably represents an optionally C_{1-2} alkyl-substituted chain of formula $-(CH_2)_2Q(CH_2)_2-$. More preferably Q represents an oxygen atom, a group $-CH_2-$ or a group $-NR^7-$, R^7 being hydrogen or methyl, and p is 0. Particularly preferred are such groups in which Q is oxygen or $-CH_2-$, especially groups in which Q is oxygen.

Preferably Z represents an oxygen atom.

Preferably R represents a hydrogen atom, a methyl group or an ethyl group, especially a hydrogen atom.

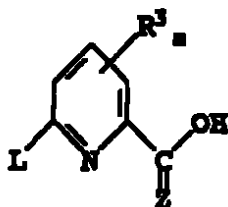
The central pyridine ring may be unsubstituted or substituted by up to three groups R^3 . R^3 may, for example, be a methyl, methoxy, methylthio or dimethylamino group. Preferably the ring is unsubstituted, i.e. m is 0.

When A represents a phenyl or pyridyl ring, the substituent(s) X, if present, may be at any of the free positions on the ring.

Preferably a substituent X is present meta to the bond to the oxygen atom of formula I. Especially useful examples of the substituent(s) X include halogen atoms and haloalkyl groups. Preferably X represents a chlorine atom or a trifluoromethyl group. There are usefully either no X substituents or, preferably, only 1 X substituent.

Where A represents a pyrazolyl group, preferably R^6 represents a hydrogen atom, and each of R^4 and R^5 independently represents an alkyl, cycloalkyl, haloalkyl or an aryl group, more preferably a C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, halo(C_{1-2}) alkyl or phenyl group, especially a methyl, propyl, butyl, cyclopropyl, trifluoroalkyl or phenyl group. Preferably, R^4 represents a phenyl or, more especially, a methyl group and R^5 represents a methyl, trifluoromethyl, propyl, tert.-butyl, cyclopropyl or phenyl group.

The present invention further provides a process for the preparation of a compound of general formula I, which comprises reacting a compound of the general formula II



(II)

in which m, R^3 and Z are as defined above, and L represents a leaving group or a group A-O- in which A is as defined above,

or an activated derivative thereof,
with a compound of the general formula III



in which R, R¹ and R² are as defined above, and, where L represents
a leaving group, reacting the resulting product with a compound of
the general formula IV



in which A is as defined above.

A leaving group is any group that will, under the reaction
conditions, cleave from the starting material, thus enabling
substitution at that specific site. The leaving group L may
suitably be a halogen atom, for example a bromine atom or,
especially a chlorine atom, an alkoxy group, suitably C₁₋₄ alkoxy,
especially methoxy, an alkyl- or aryl-sulphonium group, especially
a C₁₋₆ alkyl-, phenyl- or tolyl-sulphonium group, or an alkyl- or
aryl-sulphonic acid group, especially a C₁₋₆ alkyl-, phenyl- or
tolyl-sulphonic acid group.

Activated derivatives of the compounds of the general formula
II are compounds in which the hydroxy group of the acid function
has been replaced by a suitable leaving group, for instance a
halogen atom, for example a bromine atom, or especially, a chlorine
atom, an alkoxy group, suitably C₁₋₄ alkoxy, especially methoxy, or
an imidazole group. Preparation of an activated derivative may be
effected by conventional means, for example the acid chloride may
be prepared using thionyl chloride.

The process of the invention is suitably carried out in the
presence of an inert organic solvent, for example dimethylformamide
or dimethylsulphoxide, or an aromatic hydrocarbon, for example
benzene or toluene, or a halogenated hydrocarbon, for example
dichloromethane, or an ether, for example diethyl ether, or an

ester, for example ethyl acetate. The process is suitably carried out at a temperature in the range of from 0 to 100°C, preferably at the reflux temperature of the reaction mixture, and suitably in the presence of a base, for example potassium hydroxide, and a copper catalyst, such as cuprous chloride.

Suitably the reaction is carried out using substantially equimolar amounts of the reactants. However, it can be expedient to use one reactant in excess.

When the compounds of formula I are prepared from an acid halide derivative of the compound of formula II, the reaction is conveniently carried out at a temperature in the range of from 0 to 50°C, preferably at ambient temperature, and suitably in the presence of a base, for example potassium carbonate or, preferably, an amine base, such as triethylamine.

Other activated derivatives may require different reaction conditions which will be within the knowledge of the skilled person in the art, or easily ascertainable by such by routine experimentation. For an ester derivative (where the hydroxy function has been replaced by an alkoxy group), the reaction is suitably carried out at a temperature in the range of from 0 to 100°C, preferably at ambient temperature, and in the absence of an added base.

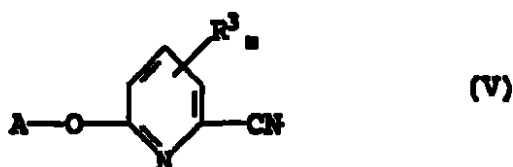
The further reaction with compound of formula IV of compounds prepared from compounds of formula II in which L represents a leaving group, is suitably carried out under the same reaction conditions as specified above for the reaction of compounds of formulae II and III. Thus, suitably an inert organic solvent, e.g. dimethylformamide or dimethyl sulphoxide, an aromatic hydrocarbon, e.g. benzene or toluene, a halogenated hydrocarbon, e.g. dichloromethane, an ether e.g. dimethyl ether, or an ester, e.g. ethyl acetate, is used as solvent, and the process is carried out at a temperature in the range of from 0 to 100°C, preferably at reflux, and in the presence of a base, e.g. potassium hydroxide, and a copper catalyst, e.g. cuprous chloride.

Compounds of formula I in which Z represents a sulphur atom may be prepared from a compound of formula I in which Z represents an oxygen atom by reaction with phosphorous pentasulphide under standard conditions, for example by heating, suitably under reflux, in the presence of an inert aromatic solvent, for example benzene, toluene, pyridine or quinoline.

The compounds of the present invention may be isolated and purified by conventional techniques, for example by solvent extraction, evaporation followed by recrystallisation, or by chromatography on silica or alumina.

The acid compounds of formula II may be prepared by standard techniques from chloropicolinic acid, or a suitable ester thereof, which itself may be prepared by methods described in J. Pharm. Belg. (1980), 35 1, 5-11.

The compounds of formula II in which L represents A-O- and A is an optionally substituted pyridyl or pyrazolyl group may be prepared by hydrolysis of cyano analogues of general formula V



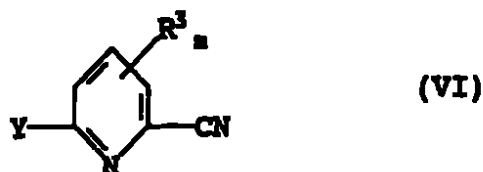
(R³ and m being as defined above and A being an optionally substituted pyridyl or pyrazolyl group as specified above). This reaction is suitably carried out in the presence of a solvent which is inert with respect to the reaction components, for example water or ethylene glycol, using as hydrolysis reactants acids such as hydrochloric acid, sulphuric acid and, for the pyridyloxy compounds of formula V, phosphoric acid, or bases such as potassium hydroxide and sodium hydroxide, at a temperature in the range of from 0 to 150°C, suitably at reflux.

The cyclic hydrazines of general formula III, are either known or can be prepared by standard techniques.

Compounds of general formula IV also are either known or

preparable by conventional or literature methods, such as J. Het. Chem. 28 (1991), 1971 ff, and J. Het Chem. 27 (1990), 243ff.

Compounds of formula V may suitably be prepared by reacting a compound of the general formula VI



10

in which R^3 and m are as defined above and Y is a leaving group as defined above, especially a halogen atom, with a compound of formula IV in which A represents an optionally substituted pyridyl or pyrazolyl group. Suitable reaction conditions are the same as those specified above for the reaction of compounds of formulae II and III.

15

Compounds of formula VI are either known or can be prepared by conventional techniques, for example by methods described by T. Sakamoto et al., in Chem. Pharm. Bull., 33 (1985), 565-571, or by Björn Elman in Tetrahedron, 41 (1985), 4941-4948.

20

The compounds of formula I have been found to have useful herbicidal activity. Accordingly, the present invention further provides a herbicidal composition which comprises a compound of formula I in association with a carrier, and a method of making such a composition which comprises bringing a compound of formula I into association with a carrier.

25

The invention further provides the use of a compound of formula I or of a composition of the invention, as a herbicide. Also provided is a method of combating undesired plant growth at a locus by treating the locus with a compound of formula I or a composition of the invention. The locus may be, for example, the soil or plants in a crop area. The dosage of active ingredient used may, for example, be in the range of from 0.01 to 10 kg/ha.

30

A carrier in a composition according to the invention is any material with which the active ingredient is formulated to

35

facilitate application to the locus to be treated, which may for example be a plant, seed or soil, or to facilitate storage, transport or handling. A carrier may be a solid or a liquid, including a material which is normally gaseous but which has been compressed to form a liquid, and any of the carriers normally used in formulating herbicidal compositions may be used. Preferably compositions according to the invention contain 0.5 to 95% by weight of active ingredient.

Suitable solid carriers include natural and synthetic clays and silicates, for example natural silicas such as diatomaceous earths; magnesium silicates, for example talcs; magnesium aluminium silicates, for example attapulgites and vermiculites; aluminium silicates, for example kaolinites, montmorillonites and micas; calcium carbonate; calcium sulphate; ammonium sulphate; synthetic hydrated silicon oxides and synthetic calcium or aluminium silicates; elements, for example carbon and sulphur; natural and synthetic resins, for example coumarone resins, polyvinyl chloride, and styrene polymers and copolymers; solid polychlorophenols; bitumen; waxes; and solid fertilisers, for example superphosphates.

Suitable liquid carriers include water; alcohols, for example isopropanol and glycols; ketones, for example acetone, methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone and cyclohexanone; ethers; aromatic or araliphatic hydrocarbons, for example benzene, toluene and xylene; petroleum fractions, for example kerosene and light mineral oils; chlorinated hydrocarbons, for example carbon tetrachloride, perchloroethylene and trichloro-ethane. Mixtures of different liquids are often suitable.

Agricultural compositions are often formulated and transported in a concentrated form which is subsequently diluted by the user before application. The presence of small amounts of a carrier which is a surface-active agent facilitates this process of dilution. Thus preferably at least one carrier in a composition according to the invention is a surface-active agent. For example the composition may contain at least two carriers, at least one of which is a surface-active agent.

5 A surface-active agent may be an emulsifying agent, a
dispersing agent or a wetting agent; it may be nonionic or ionic.
Examples of suitable surface-active agents include the sodium or
calcium salts of polyacrylic acids and lignin sulphonic acids; the
condensation products of fatty acids or aliphatic amines or amides
10 containing at least 12 carbon atoms in the molecule with ethylene
oxide and/or propylene oxide; fatty acid esters of glycerol,
sorbitol, sucrose or pentaerythritol; condensates of these with
ethylene oxide and/or propylene oxide; condensation products of
fatty alcohol or alkyl phenols, for example p-octylphenol or
15 p-octylcresol, with ethylene oxide and/or propylene oxide;
sulphates or sulphonates of these condensation products; alkali or
alkaline earth metal salts, preferably sodium salts, of sulphuric
or sulphonic acid esters containing at least 10 carbon atoms in the
molecule, for example sodium lauryl sulphate, sodium secondary
20 alkyl sulphates, sodium salts of sulphonated castor oil, and sodium
alkylaryl sulphonates such as dodecylbenzene sulphonate; and
polymers of ethylene oxide and copolymers of ethylene oxide and
propylene oxide.

20 The compositions of the invention may for example be
formulated as wettable powders, dusts, granules, solutions,
emulsifiable concentrates, emulsions, suspension concentrates and
aerosols. Wettable powders usually contain 25, 50 or 75% w of
25 active ingredient and usually contain in addition to solid inert
carrier, 3-10% w of a dispersing agent and, where necessary,
0-10% w of stabiliser(s) and/or other additives such as penetrants
or stickers. Dusts are usually formulated as a dust concentrate
having a similar composition to that of a wettable powder but
30 without a dispersant, and are diluted in the field with further
solid carrier to give a composition usually containing 4-10% w of
active ingredient. Granules are usually prepared to have a size
between 10 and 100 BS mesh (1.676 - 0.152 mm), and may be
manufactured by agglomeration or impregnation techniques.
35 Generally, granules will contain 4-75% w active ingredient and
0-10% w of additives such as stabilisers, surfactants, slow release

modifiers and binding agents. The so-called "dry flowable powders" consist of relatively small granules having a relatively high concentration of active ingredient. Emulsifiable concentrates usually contain, in addition to a solvent and, when necessary, co-solvent, 10-50% w/v active ingredient, 2-20% w/v emulsifiers and 0-20% w/v of other additives such as stabilisers, penetrants and corrosion inhibitors. Suspension concentrates are usually compounded so as to obtain a stable, non-sedimenting flowable product and usually contain 10-75% w active ingredient, 0.5-15% w of dispersing agents, 0.1-10% w of suspending agents such as protective colloids and thixotropic agents, 0-10% w of other additives such as defoamers, corrosion inhibitors, stabilisers, penetrants and stickers, and water or an organic liquid in which the active ingredient is substantially insoluble; certain organic solids or inorganic salts may be present dissolved in the formulation to assist in preventing sedimentation or as anti-freeze agents for water.

Aqueous dispersions and emulsions, for example compositions obtained by diluting a wettable powder or a concentrate according to the invention with water, also lie within the scope of the invention. The said emulsions may be of the water-in-oil or of the oil-in-water type, and may have a thick 'mayonnaise'-like consistency.

The composition of the invention may also contain other ingredients, for example compounds possessing insecticidal or fungicidal properties or other herbicides.

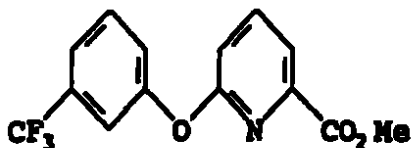
The following examples illustrate the invention. All structures were confirmed by mass spectroscopy and/or ^{300}H nmr. Examples 3 to 5 and 24 to 42 are concerned with the preparation of compounds of general formula I, Examples 1, 2 and 6 to 23 concern the preparation of intermediates.

82

Example 1

Preparation of Methyl-6-(3-trifluoromethylphenoxy)picolinate

5



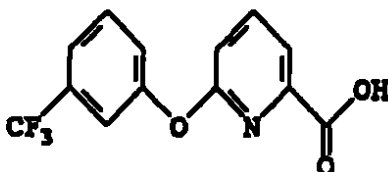
To a solution of sodium methoxide, which was prepared from 7.6 g sodium and 200 ml methanol, a solution of 51 g 3-trifluorophenol in 260 ml xylene was added. The solvents were evaporated in vacuo to give the dry sodium phenolate. After the addition of 130 ml pyridine, 260 ml xylene and 8 g cuprous chloride, the mixture was heated to reflux. A solution of 46 g methyl-6-chloropicolinate in 100 ml xylene was added dropwise. The mixture was refluxed for 10 hours. After cooling, the mixture was poured into 500 ml water and acidified with dilute sulphuric acid. The organic layer was separated and the aqueous layer further extracted with diethyl ether. The combined extracts were washed with brine, dried with anhydrous magnesium sulphate and the solvent evaporated. The residue was purified by flash silica gel column chromatography using ethyl acetate/hexane 7/3. The title compound (24 g) was obtained as a white solid of melting point 46°C.

Example 2

Preparation of 6-(3-trifluoromethylphenoxy)picolinic acid

25

30



A solution of 24 g methyl-6-(3-trifluoromethylphenoxy)-picolinate (prepared as described in Example 1) in a mixture of 200 ml methanol and 200 ml water containing 12 g sodium hydroxide was refluxed for 4 hours. After cooling, the methanol was

86

evaporated and the mixture acidified with dilute sulphuric acid to precipitate the title compound (23 g) as a white solid of melting point 91°C.

Example 3

Preparation of N-morpholino-2-(3-trifluoromethylphenoxy)pyridine-6-carboxamide

1.5 g of 6-(3-trifluoromethylphenoxy)picolinic acid (prepared as described in Example 2) in 30 ml thionyl chloride was refluxed for 30 minutes. The excess thionyl chloride was evaporated in vacuo and 30 ml of ethyl acetate added to the residual picolinoyl chloride. A solution of 0.6 g N-aminomorpholine and 5 ml triethylamine in 30 ml ethyl acetate was added dropwise with stirring at ambient temperature. After stirring for 10 hours, the reaction mixture was washed with water, the organic layer dried with anhydrous magnesium sulphate and the solvent evaporated off. The crude product was purified by flash silica gel column chromatography using ethyl acetate/hexane 7/3 to give the title compound (0.6 g, 33%) as an oil.

Example 4 and 5

By methods analogous to that of Example 3, further compounds of the general formula I were prepared by reaction of compounds of the general formula $H_2N-NR^1R^2$ with the specified compounds of the general formula III. Details of the prepared compounds of formula I are given in Table I below.

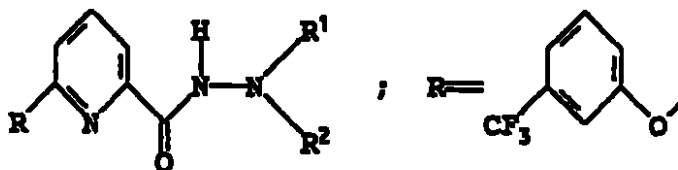


Table I

Compound of Example No.	R ¹	R ²	mp	yield
4	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ -		oil	54
5	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -		oil	84

10

Example 6

Preparation of 2-(3'-chloropyrid-5-yloxy)pyridine-6-carbonitrile

To a solution of 9.5 g 3-chloro-5-hydroxypyridine and 10 g of 2-chloropyridine-6-carbonitrile in 50 ml dimethyl formamide, 10 g of potassium carbonate were added. The mixture was heated to reflux for 4 hours. After cooling, the reaction mixture was poured in 500 ml water and extracted three times with ethyl acetate. The combined extracts were dried with anhydrous magnesium sulphate and the solvent removed in vacuo. The residue was purified by flash silica gel column chromatography using ethyl acetate/hexane 7/3 to give the title compound (11.1 g, 66%) as a solid of melting point 87°C.

15

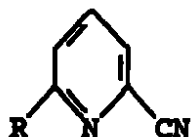
20

Examples 7 to 14

By methods analogous to that of Example 6, further compounds of the general formula V were prepared by reaction of compounds of the general formula VI with compounds of the general formula IV. Details of the compounds of formula V prepared are given in Table II below.

25

30



(V)

35

Table II

Compound of Example No.	R	mp	yield
7	pyrid-3-yloxy	104	34
8	2-chloropyrid-6-yloxy	143	24
9	2-chloropyrid-4-yloxy	121	70
10	3-chlorophenoxy	oil	91
11	1,3-dimethylpyrazol-5-yloxy	95	55
12	1-methyl-3-trifluoromethyl- pyrazol-5-yloxy	112	72
13	1-phenyl-3-methylpyrazol-5-yloxy	109	58
14	1-methyl-3-phenylpyrazol-5-yloxy	109	66

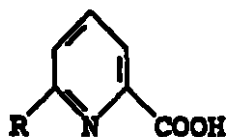
Example 15

Preparation of 2-(3'-chloropyrid-5'-yloxy)pyridine-6-carboxylic acid

5.0 g of 2-(3'-chloropyrid-5'-yloxy)pyridine-6-carbonitrile were suspended in 20 ml of concentrated hydrochloric acid and heated to reflux for 30 minutes. After cooling, water was added and the title compound precipitated as a white solid (3.8g, 71%) of melting point 250°C.

Examples 16 to 23

By methods analogous to that of Example 15, further compounds of the general formula II were prepared by hydrolysis of compounds of the general formula V. Details of the prepared compounds of formula II are given in Table III below.



(II)

Table III

5

Examples 24 to 42

20



30

35

Table IV

Comp. of Ex. No.	R	R ¹ /R ²	mp	yield
24	3-Cl-pyrid-5-yloxy	-(CH ₂) ₅ -	oil	10
25	pyrid-3-yloxy	-(CH ₂) ₅ -	104	78
26	2-Cl-pyrid-6-yloxy	-(CH ₂) ₅ -	oil	75
27	2-Cl-pyrid-4-yloxy	-(CH ₂) ₅ -	oil	75
28	2-Cl-pyrid-4-yloxy	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	oil	50
29	3-Cl-pyrid-5-yloxy	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -	120	47
30	3-Cl-pyrid-5-yloxy	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	127	71
31	3-Cl-phenoxy	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	113	39
32	3-Cl-phenoxy	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -	oil	36
33	3-Cl-phenoxy	-(CH ₂) ₅ -	oil	39
34	1,3-dimethyl-pyrazol- 5-yloxy	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	oil	84
35	1,3-dimethyl-pyrazol- 5-yloxy	-(CH ₂) ₅ -	oil	66
36	1-methyl-3-trifluoro- methyl-pyrazol-5-yloxy	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	184	90
37	1-methyl-3-trifluoro- methyl-pyrazol-5-yloxy	-(CH ₂) ₅ -	141	60
38	1-phenyl-3-methyl- pyrazol-5-yloxy	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	83	35
39	1-methyl-3-phenyl- pyrazol-5-yloxy	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	150	8
40	1-methyl-3-phenyl- pyrazol-5-yloxy	-(CH ₂) ₅ -	127	5
41	2-Cl-pyrid-4-yloxy	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -	oil	39
42	1-methyl-3-trifluoro- methyl-pyrazol-5-yloxy	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -	132	57

Elemental analyses of the compounds of Examples 1 to 42 are given in Table V following.

Table V
Elemental Analysis

Comp. of Ex. No.	C		H		N	
	Calc.	Found	Calc.	Found	Calc.	Found
1	56.8	57.0	3.1	3.2	4.7	4.9
2	55.3	55.3	2.5	2.6	5.0	4.9
3	55.6	55.2	4.4	4.5	11.4	11.2
4	59.2	59.3	5.0	4.7	11.5	11.3
5	56.8	56.8	5.0	4.9	14.7	14.3
6	57.0	56.7	2.6	2.7	18.1	17.6
7	67.0	66.8	3.6	3.6	21.3	21.5
8	57.0	56.9	2.6	2.6	18.1	18.0
9	57.0	57.0	2.6	2.7	18.1	17.4
10	62.5	62.3	3.1	2.9	12.1	11.7
11	61.7	62.0	4.7	4.9	26.1	26.5
12	49.3	49.0	2.6	2.6	20.9	20.8
13	69.6	69.4	4.4	4.4	20.3	20.0
14	69.6	70.0	4.4	4.5	20.3	20.3
15	52.7	52.3	2.8	2.9	11.2	10.9
16	61.2	61.6	3.7	3.7	13.0	13.1
17	52.7	52.3	2.8	3.1	11.2	11.6
18	52.7	52.3	2.8	2.7	11.2	11.2
19	72.7	72.4	4.1	4.0	7.1	7.2
20	56.6	56.1	4.7	4.4	18.0	17.8
21	46.0	46.2	2.8	2.7	14.6	14.6
22	65.1	64.7	4.4	4.6	14.2	13.9
23	65.1	64.7	4.4	5.0	14.2	14.4
24	57.8	57.9	5.2	5.2	16.8	17.0
25	64.4	62.6	6.1	6.0	18.8	19.1
26	57.7	57.5	5.1	5.3	16.8	16.1

Table V (cont'd)
Elemental Analysis

5	Comp. of Ex. No.	C		H		N	
		Calc.	Found	Calc.	Found	Calc.	Found
10	27	57.7	57.5	5.1	5.5	16.8	17.3
	28	53.8	53.7	4.5	4.4	16.7	16.6
	29	55.2	54.9	5.2	5.2	20.1	20.2
	30	53.8	53.6	4.5	4.5	16.7	16.6
	31	57.6	57.6	4.8	4.9	12.6	12.7
	32	58.9	59.0	5.5	5.5	16.1	16.3
	33	61.5	61.1	5.5	5.2	12.7	12.9
15	34	56.8	56.4	6.0	6.0	22.1	22.0
	35	60.9	61.2	6.7	6.8	22.2	22.0
	36	48.5	48.4	4.3	4.5	18.9	19.3
	37	52.0	52.0	4.9	5.1	18.9	18.8
	38	63.3	63.2	5.6	5.6	18.5	18.9
20	39	63.3	63.7	5.6	5.6	18.5	18.7
	40	66.8	67.0	6.1	6.0	18.5	18.7
	41	55.2	55.0	5.2	5.3	20.1	20.1
	42	50.0	49.8	5.0	5.1	21.9	21.7

25

Example 43

Herbicidal Activity

To evaluate their herbicidal activity, compounds according to the invention were tested using as representative range of plants: maize, Zea mays (Mz); rice, Oryza sativa (R); barnyard grass, Echinochloa crusgalli (BG); oat, Avena sativa (O); linseed, Linum usitatissimum (L); mustard, Sinapsis alba (M); sugar beet, Beta vulgaris (SB) and soya bean, Glycine max (S).

The tests fall into two categories, pre-emergence and post-emergence. The pre-emergence tests involved spraying a liquid formulation of the compound onto the soil in which the seeds of the

90

plant species mentioned above had recently been sown. The post-emergence tests involved two types of test, viz., soil drench and foliar spray tests. In the soil drench tests the soil in which the seedling plants of the above species were growing was drenched with a liquid formulation containing a compound of the invention, and in the foliar spray tests the seedling plants were sprayed with such a formulation.

The soil used in the tests was a prepared horticultural loam.

The formulations used in the tests were prepared from solutions of the test compounds in acetone containing 0.4% by weight of an alkylphenol/ethylene oxide condensate available under the trade mark TRITON X-155. These acetone solutions were diluted with water and the resulting formulations applied at dosage levels corresponding to 5 kg or 1 kg of active material per hectare in a volume equivalent to 600 litres per hectare in the soil spray and foliar spray test, and at a dosage of level equivalent to 10 kilograms of active material per hectare in a volume equivalent to approximately 3,000 litres per hectare in the soil drench tests.

In the pre-emergence tests untreated sown soil and in the post-emergence tests untreated soil bearing seedling plants were used as controls.

The herbicidal effects of the test compounds were assessed visually twelve days after spraying the foliage and the soil, and thirteen days after drenching the soil and were recorded on a 0-9 scale. A rating 0 indicates growth as untreated control, a rating 9 indicates death. An increase of 1 unit on the linear scale approximates to a 10% increase in the level of effect.

The results of the tests are set out in Table VI below, in which the compounds are identified by reference to the preceding Examples. Absence of a numeral in the Table indicates that no test was carried out; an asterisk indicates that no result was obtained.

TABLE VI

Compound of Ex. No.	Soil drench 10 kg/ha								Dosage kg/ha	Foliar spray								Pre-emergence							
	Mz	R	BG	O	L	M	SB	S		Mz	R	BG	O	L	M	SB	S	Mz	R	BG	O	L	M	SB	S
3	9	8	7	7	7	9	9	8	5	6	3	9	4	8	8	9	6	8	6	9	7	6	9	9	8
									1	3	2	8	2	7	8	9	6	7	4	6	5	4	9	8	7
4	6	4	7	2	5	8	6	2	5	6	6	9	6	8	9	9	7	5	3	9	5	7	9	8	6
									1	5	4	7	4	7	8	9	6	4	0	4	1	3	6	3	2
5	0	0	0	0	0	0	0	0	5	6	5	6	4	5	8	9	6	0	0	0	0	0	2	0	0
									1	4	3	4	2	4	8	8	6	0	0	0	0	0	1	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	2	1	0	3	6	6	4	0	0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0	0	0	5	4	2	5	0	4	6	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0
									1	0	0	2	0	2	5	3	5	0	0	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0	0	0	0	5	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
									1	3	1	2	0	4	7	7	8	4	0	0	0	0	3	0	0
26+									5	6	0	6	0	6	7	9	7	0	0	4	0	3	7	2	4
27	7	3	7	4	5	7	6	5	1	4	2	7	4	5	7	8	8	6	0	4	2	3	5	7	6

+ only screened at 5 kg/ha on foliar spray and pre-emergence tests.

TABLE VI (cont'd)

Compound of Ex. No.	Soil drench 10 kg/ha								Dosage kg/ha	Foliar spray								Pre-emergence							
	Mz	R	BG	O	L	M	SB	S		Mz	R	BG	O	L	M	SB	S	Mz	R	BG	O	L	M	SB	S
27+									5	7	0	9	6	7	8	9	8	8	0	4	0	5	8	8	7
28	8	9	9	8	8	9	9	6	5 1	6 5	2 0	8 4	5 2	8 7	9 8	9 8	8 8	8 6	7 5	9 8	9 5	9 4	9 8	9 8	8 4
29	0	0	0	0	0	0	0	0	5 1	3 0	0 0	4 0	0 0	2 0	5 2	3 0	4 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
30	6	0	7	6	4	7	6	5	5 1	2 0	0 0	8 2	6 2	6 5	8 8	9 8	7 6	4 0	0 0	6 0	0 0	5 2	8 6	7 5	6 2
31	6	0	6	2	4	7	9	6	5 1	6 5	0 0	9 8	4 2	7 6	7 7	9 9	8 7	5 2	0 0	6 4	0 0	4 3	7 6	7 5	6 2
32	0	0	0	0	0	0	0	0	5 1	2 0	0 0	6 0	0 0	2 0	5 4	6 0	4 3	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
33	4	0	6	0	2	4	3	0	5 1	6 5	0 0	9 8	5 4	7 5	7 6	9 8	8 7	0 0	0 0	4 2	3 0	4 2	0 0	0 0	0 0
34	0	0	0	0	2	5	0	0	5 1	3 1	0 0	4 0	2 0	4 3	8 6	8 6	5 4	0 0	0 0	0 0	0 0	2 0	5 2	6 2	0 0
35	0	0	0	0	2	3	0	0	5 1	3 0	0 0	6 2	3 0	5 2	7 6	8 7	6 5	0 0	0 0	5 2	0 0	2 0	6 2	4 0	0 0

TABLE VI (cont'd)

Compound of Ex. No.	Soil drench 10 kg/ha								Dosage kg/ha	Foliar spray								Pre-emergence							
	Mz	R	BG	O	L	M	SB	S		Mz	R	BG	O	L	M	SB	S	Mz	R	BG	O	L	M	SB	S
36	7	4	6	4	2	6	7	5	5	5	3	7	7	8	9	9	8	9	4	9	8	9	9	9	9
									1	4	0	7	6	7	9	9	8	7	2	8	8	6	9	9	7
36	.	*	*	*	*	*	*	*	5	8	6	9	8	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9	9
									1	6	5	7	4	7	9	9	7	8	7	8	8	5	8	9	7
37	4	0	7	4	5	6	5	0	5	6	4	7	7	8	9	9	8	9	7	9	6	6	9	9	8
									1	5	0	7	7	8	9	9	8	7	0	8	5	5	9	9	7
38	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	7	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0
									1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39	4	3	4	4	2	3	5	3	5	5	2	4	3	6	8	9	9	0	0	0	0	3	4	3	2
									1	4	0	2	0	5	8	9	8	0	0	0	0	0	2	0	0
40	4	0	3	4	0	0	2	0	1	4	0	6	2	7	7	8	7	3	0	4	0	4	7	8	4

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

23 de Septiembre de 2004 (10.09.2004) PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/081001 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 401/14, 413/14, 417/12, 417/14, 513/04, 471/04, A61K 31/4439, 31/444 31/497, 31/501, 31/506, 31/53, A61P 3/04, 3/10, 9/00, 9/10, 13/12, 25/00, 27/02, 43/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/JP2004/001568

(22) Fecha de Registro Internacional: 13 de Febrero de 2004 (13.02.2004)

(25) Idioma de registro: JAPONES

(26) Idioma de Publicación: JAPONES

(30) Información de Prioridad:
P2003-034987 13 de Febrero de 2003 (13.02.2003) JP
P2003-342860 01 de Octubre de 2003 (01.10.2003) JP
P2004-014799 22 de Enero de 2004 (22.01.2004) JP

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto Estados Unidos de América): BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. [JP/JP]; 2-3, Nihombashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokio 103-8416 (JP).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de América únicamente): Morihito Mitsuura [JP/JP]; c/o Tsukuba Research Institute of BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). Makoto Bamba [JP/JP]; c/o Tsukuba Research Institute of BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). Fumiko Sakai [JP/JP]; c/o Tsukuba Research Institute of BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). Hironori Watanabe [JP/JP]; c/o Tsukuba Research Institute of BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). Yasuhiko Sasaki [JP/JP];

c/o Tsukuba Research Institute of BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). Teruyuki Nishimura [JP/JP]; c/o Tsukuba Research Institute of BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). Jun-ichi Eiki [JP/JP]; c/o Tsukuba Research Institute of BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP).

(74) Agente: (HIROTA, Masanori); Wakabayashi Building 3F, 8-5, Akasaka 2-chome, Minato-ku, Tokio 1070052 (JP).

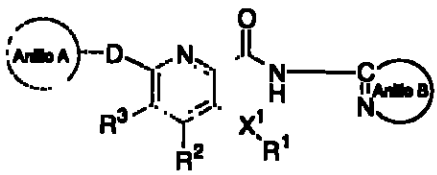
(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
— con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Gúlas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "NOVEDOSOS DERIVADOS DE 2-PIRIDINCARBOXAMIDA"

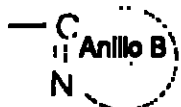


(I)

(57) Resumen: Compuestos representados por la fórmula general (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los cuales tienen un efecto activador de glucoquinasa y son útiles como medicamento de la diabetes: (I) en donde X1 es nitrógeno, azufre, oxígeno, o similares; R¹ es arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 7 miembros o similares; D es oxígeno o azufre; R² y R³ son cada uno independiente hidrógeno, alquilo inferior, o similares; el anillo A de la fórmula general (II): (II) es heteroarilo de 5 a 7 miembros



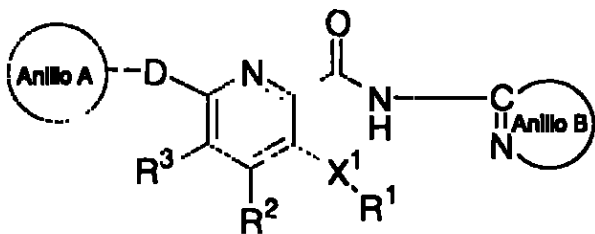
(II)



(III)

(57) Resumen:

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene un efecto activador de glucoquinasa y es útil como un agente terapéutico para la diabetes mellitus, siendo representado por una fórmula (I):



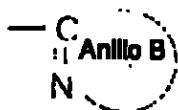
(I)

[en donde X¹ representa un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o similares; R¹ representa un grupo arilo de 6 a 10 miembros, un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros o similares; D representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; R² y R³ son iguales o diferentes, representando cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o similares; una fórmula (II)



(II)

representa un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido o similares; una fórmula (III)



(III)

representa un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 9 月 23 日 (23.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/081001 A1

(51) 国際特許分類: C07D 401/14,
413/14, 417/12, 417/14, 513/04, 471/04, A61K 31/4439,
31/444, 31/497, 31/501, 31/506, 31/53, A61P 3/04, 3/10,
9/00, 9/10, 13/12, 25/00, 27/02, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/001568

(22) 国際出願日: 2004 年 2 月 13 日 (13.02.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-034987 2003 年 2 月 13 日 (13.02.2003) JP
特願2003-342860 2003 年 10 月 1 日 (01.10.2003) JP
特願2004-014799 2004 年 1 月 22 日 (22.01.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1030023 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): ミツ谷 守弘 (MITSUYA, Morihiko) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 香場 誠 (KAMBA, Makoto) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 坂井 富美子 (SAKAI, Fumiko) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 渡辺 ひとみ (WATANABE, Hitomi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 佐々木 康裕 (SASAKI, Yasuhiro)

[JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 西村 輝之 (NISHIMURA, Teruyuki) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 永木 淳一 (EIKI, Jun-ichi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 廣田 雅紀 (HIROTA, Masanori); 〒1070052 東京都港区赤坂 2 丁目 8 番 5 号 若林ビル 3 階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AR, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HK, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KH, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

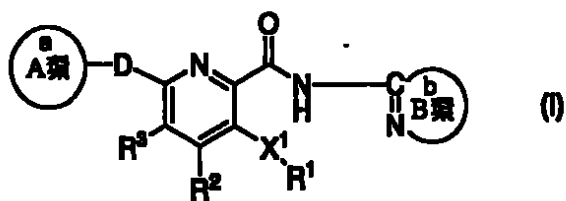
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL 2-PYRIDINECARBOXAMIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規 2-ピリジンカルボキサミド誘導体



a...RING A
b...RING B

(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, which have a glucokinase activating effect and are useful as diabetes remedies: (I) wherein X1 is nitrogen, sulfur, oxygen, or the like; R1 is 6- to 10-membered aryl, 5- to 7-membered heteroaryl, or the like; D is oxygen or sulfur; R2 and R3 are each independently hydrogen, lower alkyl, or the like; the ring A of the general formula (II): (II) is optionally substituted 5- to 7-membered heteroaryl or the like; and the ring B of the general formula (III): (III) is a mono- or bi-cyclic heteroaryl group.

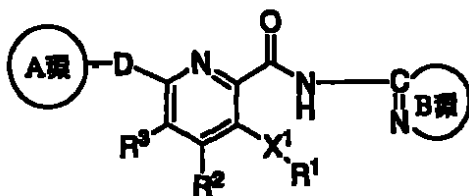
/続き有/

WO 2004/081001 A1

(57) 要約:

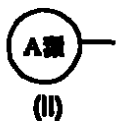
本発明は、グルコキナーゼ活性化作用を有し、糖尿病の治療剤として
有用な

式 (I)



(I)

〔式中、 X^1 は、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子等を示し、 R^1 は、6
乃至10員のアリール基又は5乃至7員のヘテロアリール基等を示し、
Dは酸素原子又は硫黄原子を示し、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、
水素原子又は低級アルキル基等を示し、式 (I I)



(II)

は、置換基を有していてもよい5乃至7員のヘテロアリール基等を示し、
式 (I I I)



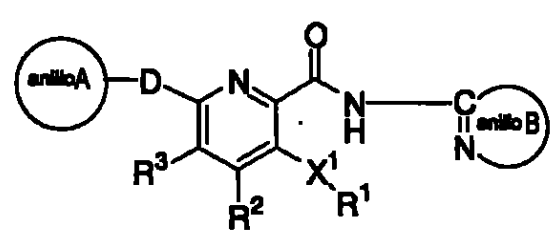
(III)

は、単環の又は双環のヘテロアリール基を示す] で表される化合物又は
その薬学的に許容される塩に関する。

NOVEDOSOS DERIVADOS DE 2-PIRIDINCARBOXAMIDA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un compuesto que tiene un efecto activador de glucoquinasa y es útil como un agente terapéutico para la diabetes mellitus, siendo representado por una fórmula (I):



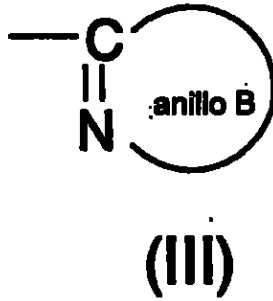
(I)

10 [en donde X¹ representa un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o similares; R¹ representa un grupo anillo de 6 a 10 miembros, un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros o similares; D representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; R² y R³ son iguales o diferentes, representando cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o similares; una
15 fórmula (II)



(II)

representa un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido o similares; una fórmula (III)



- 5 representa un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN

TÍTULO DE LA INVENCION

NOVEDOSOS DERIVADOS DE 2-PIRIDINCARBOXAMIDA

5

Campo Técnico

La presente invención se relaciona con un agente activante de la glucoquinasa que contiera un derivado de piridin-2-carboxamida como un componente efectivo. Además, se relaciona con novedosos derivados 2-piridin carboxamida y sus sales.

10

Antecedentes del Estado de la Técnica

La Glucoquinasa (GK) (ATP: D-hexosa-6-fosfotransferasa, EC 2.7.1.1) es uno de 4 tipos de hexoquinasa (hexoquinasa IV) en mamíferos. La hexonasa es una enzima que actúa en el primer estado de una trayectoria glicolítica que cataliza la reacción desde glucosa hasta glucosa-6-fosfato. La ocurrencia de la glucoquinasa está localizada principalmente en el hígado y las células beta del páncreas, en los cuales la glucoquinasa controla la etapa de determinación de la tasa del metabolismo de la glucosa, de aquí que juegue un papel importante en el sacarometabolismo generalizado. La Glucoquinasa en el hígado y en las células beta del páncreas es la misma en sus propiedades enzimáticas, aunque las secuencias de los 15 amino ácidos N-terminal difieren una de otra debido a la diferencia de escisión. En 3 tipos de hexoquinasa (I, II y III) diferentes de la glucoquinasa, las actividades enzimáticas son saturadas a una concentración de 1M o por debajo de la concentración de la giucosa, mientras que el Km de la glucoquinasa para la glucosa es 8 mM, valor que es aproximado al nivel fisiológico de azúcar en la sangre. Por lo tanto, el

metabolismo intracelular de la glucosa es acelerado a través de la glucoquinasa como respuesta al cambio de nivel de azúcar en la sangre desde normal (5 mM) hasta elevación postprandial (10-15 mM).

- 5 Hace aproximadamente 10 años, se había propuesto una hipótesis de que la glucoquinasa trabaja como un sensor de la glucosa en las células beta del páncreas o el hígado (Garfinkel D, et al., "Modelo por computadora identifica glucoquinasa como sensor de la glucosa de células beta-pancreáticas", American Journal physiology, 247, 3Pt2, 1984, p 527-536). A
- 10 partir de los resultados recientes en ratones, en los cuales se ha construido genéticamente la glucoquinasa, se ha encontrado que en efecto la glucoquinasa tiene un papel importante en la homeostasis generalizada de la glucosa. Aunque ratones, en los cuales se ha destruido el gen glucoquinasa resultan muertos poco después del nacimiento (Grupe A, et al., " transgénica
- 15 revela un requerimiento crítico para la glucoquinasa de células beta pancreáticas en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa", Cell, 83, 1995, P 69-78), el nivel de azúcar en la sangre es reducido en ratones normales y diabéticos en los cuales la glucoquinasa ha sido generada en exceso (Ferre T, et al, "Corrección de alteraciones diabéticas mediante
- 20 glucoquinasa", Proceedings of the National Academy of Sciences of the U. S. A., 93, 1996, P. 7225-72330). Con el incremento en la concentración de glucosa, las reacciones de las células-beta pancreáticas y los hepatocitos se mueven hacia la reducción del nivel de azúcar en la sangre aunque el grado es diferente, respectivamente. Las células beta pancreáticas trabajan para
- 25 secretar mucha más insulina, y por otra parte, el hígado retoma azúcar y la

almacena como glicógeno, resultando así en una disminución de la liberación de azúcar.

Así, el cambio de la actividad enzimática de la glucoquinasa juega un papel importante en la homeostasis de la glucosa de mamíferos a través del hígado y las células beta del páncreas. En el caso de causar diabetes juvenil, la cual es llamada MODY2 (Diabetes al Inicio de la madurez de los Jóvenes), se ha encontrado que ocurre una mutación en el gen glucoquinasa y la disminución de la actividad de la glucoquinasa incrementa el nivel de azúcar en la sangre (Vionnet N, et al., "Mutación sin sentido en el gen de la glucoquinasa causa diabetes mellitus de inicio temprano no-dependiente de la insulina", Nature Genetics, 356, 1992, P. 721-722). Además se ha encontrado que existe un grado de consanguinidad que tiene una mutación que incrementa la actividad de la glucoquinasa y muestra hipoglicemia (Glaser B, et al., "Hiperinsulinismo familiar causado por una mutación de la glucoquinasa activante", New england Journal medicine, 338, 1998, P. 226-230).

Esto significa que la glucoquinasa trabaja como un sensor de la glucosa en humanos y juega un papel importante en la homeostasis de la glucosa. De otra parte, se ha considerado que en un gran número de los pacientes diabéticos del Tipo II será posible regular el nivel de azúcar en la sangre utilizando un sistema de sensor de glucoquinasa. Se espera que las sustancias activantes de la glucoquinasa tengan un efecto de aceleración de la secreción de la insulina en las células beta pancreáticas y un efecto en la aceleración en la recaptación del azúcar y en la inhibición de la liberación del azúcar en el

hígado, y son consideradas útiles como agentes terapéuticos en los pacientes diabéticos del Tipo II.

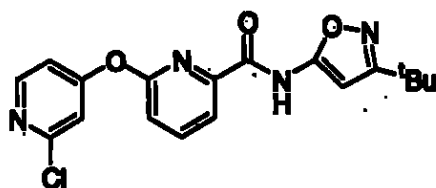
En años recientes, se ha elucidado que la ocurrencia de la glucoquinasa del tipo célula beta pancreática está localizada en el cerebro de las ratas, particularmente en el centro de alimentación (hipotálamo ventromedial; VMH). Ha sido ampliamente considerado que aproximadamente el 20% de los neurocitos en el VMH, llamados las neuronas de respuesta a la glucosa, tienen un papel importante en el control del peso corporal. La alimentación de las ratas se disminuye cuando la glucosa es administrada al cerebro, mientras que la inhibición del metabolismo de la glucosa por la administración intracerebral de un análogo de la glucosa, la glucosamina, causa hiperfagia. A partir de experimentos electrofisiológicos, se ha reconocido que la neurona de respuesta a la glucosa es activada como respuesta al cambio fisiológico de la concentración de glucosa (5-20 mM), pero su actividad es inhibida al inhibir el metabolismo de la glucosa con glucosamina. Se ha asumido el mismo mecanismo a través de glucoquinasa en el sistema sensor para la concentración de glucosa en VHM como en la secreción de la insulina en las células pancreáticas. Por consiguiente, adicionalmente a la acción en el hígado y las células beta pancreáticas, se espera que una sustancia activante de la glucoquinasa en VHM mejore no solamente el nivel de azúcar en la sangre, sino también la obesidad que es un problema en un gran número de pacientes diabéticos Tipo II.

Como se ha visto de la anterior descripción, los compuestos activantes de la glucoquinasa son útiles como agentes terapéuticos y/o agentes

preventivos de la diabetes mellitus o para complicaciones diabéticas crónicas tales como retinopatía, nefropatía, neurosis, enfermedad isquémica del corazón o arterioesclerosis, como también para la obesidad.

- 5 Como para un compuesto que tiene un esqueleto piridina y un enlace amida enlazado al esqueleto piridina los cuales están contenidos en los compuestos (I) de la invención, ha sido descrito el siguiente compuesto representado por la fórmula estructural (IV) (ver por ejemplo, Solicitud de Patente Japonesa No. 5-213382).

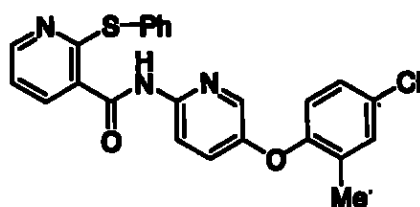
10



(IV)

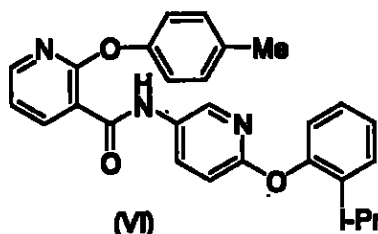
- En el compuesto (IV) descrito en la Solicitud de Patente Japonesa Revelada No. 5-213382, sin embargo, la localización del enlace C=N y amida en el grupo isoxazol es diferente de aquel de los compuestos de la invención.
- 15 Adicionalmente, también es diferente que mientras la utilidad de los compuestos de la invención incluye diabetes mellitus, la utilidad descrita en la Solicitud de Patente Japonesa Revelada No. 5-213382 se relaciona con un herbicida.

- 20 Al igual que los compuestos estructuralmente análogos que tienen utilidad para la diabetes mellitus, los siguientes compuestos representados por la fórmula (V):



(V)

y (VI):



(VI)

5 han sido descritos (ver, por ejemplo, Traducción Japonesa Publicada de la
Publicación Internacional PCT No. 2001-522834).

Una de las utilidades de los compuestos descritos en la Traducción
Japonesa Publicada de la Publicación Internacional PCT No. 2001-522834, es
10 para la diabetes mellitus, al igual que los compuestos (I) de la presente
invención.

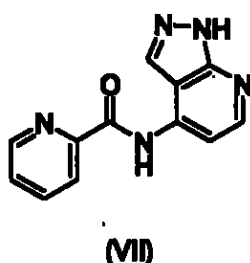
Los compuestos (V) o (VI) descritos en la Traducción Japonesa
Publicada de la Publicación Internacional PCT No. 2001-522834 y los
15 compuestos (I) de la presente invención tienen en común un esqueleto piridina
como el esqueleto fundamental y un enlace amida sobre el anillo piridina.

Es diferente, sin embargo, que los compuestos (I) de la presente
invención tengan un sustituyente en la posición 6 del anillo piridina, mientras

que los compuestos (V) o (VI) no tienen sustituyente en la posición 6 del anillo piridina.

Adicionalmente, también es diferente que los compuestos (I) de la
5 invención tienen un enlace amida adyacente al átomo de nitrógeno que
constituye el anillo piridina, mientras que el compuesto (VI) descrito en la
Traducción Japonesa Publicada de la Publicación Internacional PCT No. 2001-
522834 tiene un enlace amida en la posición separada por un carbono del átomo
de nitrógeno que constituye el anillo piridina. Además, la localización del
10 enlace amida con respecto a la mitad C=N del anillo piridina correspondiente al
anillo B en los compuestos (I) de la presente invención son diferentes de
aquella del compuesto (VI) de la Traducción Japonesa Publicada de la
Publicación Internacional PCT No. 2001-522834

15 Al igual que para un compuesto que tiene el mismo esqueleto piridin-2-
carboxamida como los compuestos (I) de la presente invención, el compuesto
de la fórmula (VII):



20 han sido descritos (ver, por ejemplo, WO 01/81345). Sin embargo, la
localización del enlace amida con respecto al átomo de nitrógeno del 1H-
pirazol[3,4-b]piridin-4-il, el cual está enlazado al átomo de nitrógeno del enlace
amida en el compuesto (VII), es diferente de la localización del enlace amida

con respecto al C=N en el anillo B de los Compuestos (I) de la presente invención. Adicionalmente, es diferente que, mientras las posiciones 3 y 6 del esqueleto piridina en la fórmula (VII) son ocupados por átomos de hidrógeno, aquellas de los compuestos (I) son ocupados por grupos diferentes a los átomos de hidrógeno. Así, el compuesto de la fórmula (VII) es diferente de los compuestos (I) de la presente invención en toda la estructura.

Por lo tanto, los compuestos (I) de la presente invención son diferentes de los compuestos descritos en WO 01/81345 en el aspecto del sustituyente enlazado al esqueleto de piridina, aunque ambos compuestos tienen la piridin-2-carboxamida como esqueleto fundamental. Así, los compuestos (I) son diferentes del compuesto (VII) en su totalidad.

El propósito de la invención es proporcionar un agente terapéutico y/o agente preventivo para diabetes mellitus que puede enlazar a la glucoquinasa para incrementar la actividad glucoquinasa, como también un agente anti-obesidad que activa la glucoquinasa para estimular el centro de saciedad.

Como se menciona anteriormente, es ventajoso que los compuestos de la invención tengan un mejor efecto de fármaco que los agentes diabéticos existentes y proporciona una posibilidad de resultar en el desarrollo de nuevos efectos de fármaco que no han poseído los agentes diabéticos existentes.

Por consiguiente, los inventores de la presente trabajaron duramente para desarrollar un nuevo agente diabético que tenga un mejor efecto de fármaco nuevo que los agentes diabéticos existentes con base en el

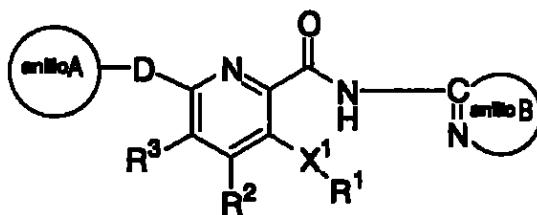
mecanismo diferente de aquellos de los fármacos existentes. Como resultado, ellos han encontrado que los compuestos representados por la fórmula (I) tienen un efecto activante de la glucoquinasa. Así, se ha llegado a la invención.

5

Revelación de la invención

Es decir, la invención proporciona lo siguiente.

10 (1) Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde X^1 representa N, S u O, o un grupo hidrocarburo divalente saturado de 1 a 6 átomos de carbono (cuando el número de carbonos del grupo hidrocarburo divalente saturado es 2 o más, uno de los átomos de carbono del mismo puede ser reemplazado por un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre); R^1 representa un grupo arilo de 6- a 10- miembros, un grupo heteroarilo de 5- a 10- miembros, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o un grupo alquilo inferior (en donde R^1 puede ser sustituido sobre R^1 por 1 o 2 grupos seleccionados de amino, un grupo alquilo inferior (el átomo de hidrógeno del grupo alquilo inferior puede ser sustituido por un grupo comprendido del grupo hidroxilo, grupo alcoxi inferior, átomo de halógeno,

grupo carbamoilo, grupo carbamoilo mono- o di-alquilo inferior, grupo carboxilo, grupo alcoxi carbonilo, grupo alcanilo, grupo amino, grupo mono- o di-alquilamino), grupo alcoxi inferior (el átomo de hidrógeno del grupo metileno o metilo que constituye el grupo alcoxi inferior puede ser sustituido por un grupo

5 hidroxilo, átomo de halógeno, grupo carbamoilo, grupo carbamoilo mono- o di-alquilo inferior, grupo carboxilo, grupo alcoxi carbonilo, grupo alcanilo, grupo amino, grupo mono- o di-alquilamino inferior), grupo carbamoilo, grupo alquilcarbamoilo inferior, grupo di-alquilcarbamoilo inferior, grupo carbamoilamino, grupo carbamoiloxi, grupo carboxilo, grupo ciano, grupo

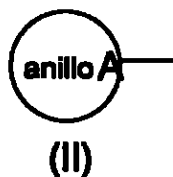
10 sulfamoilo, grupo trifluorometilo, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo formilo, grupo alcanilo C_2-C_6 , grupo $N-C_2-C_6$ alcanilamino, grupo alquiltio C_1-C_6 , grupo $N-C_1-C_6$ alquilsulfamoilo, grupo N,N -di- C_1-C_6 alquilsulfamoilo, grupo alquilsulfinilo C_1-C_6 , grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , grupo $N-C_1-C_6$ alquilsulfonilamino, grupo alcóxicarbonilo C_1-C_6 , grupo $N-C_1-C_6$ alquilamino,

15 grupo N,N -di- C_1-C_6 alquilamino, grupo aro de 6- a 1- miembros y grupo heteroarilo de 5- a 10- miembros);

D representa O u S; R^2 y R^3 son el mismo o diferentes, representando cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un átomo de halógeno;

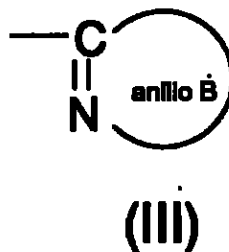
20

la fórmula (II):



representa un grupo heteroarilo de 5- a 7-miembros o un grupo arilo de 6- a 10-miembros, el cual puede tener sobre el anillo 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo alquilo inferior, grupo alcoxi inferior, grupo hidroxilo, grupo hidroxialquilo (el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo del grupo hidroxialquilo puede estar sustituido adicionalmente por un grupo alquilo inferior) y un átomo de halógeno;

La fórmula (III)



10 representa un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico en el cual el átomo de carbono enlazado al nitrógeno de la amida contenido en la fórmula (I) forma C=N junto con el átomo de nitrógeno en el anillo (en donde el grupo heteroarilo puede tener en el anillo B, 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de grupo alquilo inferior, grupo alcoxi inferior, átomo de halógeno, grupo trifluorometilo, grupo hidroxialquilo (el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo en el grupo hidroxialquilo puede estar sustituido adicionalmente por un grupo alquilo inferior)', grupo aminoalquilo (el grupo amino en el grupo puede estar sustituido por un grupo alquilo inferior), grupo alcanilo, grupo carboxilo, grupo alcóxicarbonilo y grupo ciano)] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(2) El compuesto de acuerdo con (1), en donde D es S.

(3) El compuesto de acuerdo con (1) o (2), en donde tanto R² y R³ son átomos de hidrógeno.

(4) El compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (3), en donde el anillo A es un grupo fenilo, un grupo isotiazoleilo, grupo imidazolilo, grupo oxazolilo, grupo tiadiazolilo, grupo tienilo, grupo triazoleilo, grupo tetrazolilo, grupo piridilo, grupo pirimidinilo, grupo furilo, grupo tiazoleilo, grupo isoxazolilo o grupo pirazolilo, los cuales pueden contener sobre el anillo 1 o 2, grupos seleccionados del grupo que consiste del grupo alquilo inferior, grupo alcoxi inferior, grupo hidroxilo, grupo hidroxialquilo (el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo en el grupo hidroxialquilo puede estar sustituido adicionalmente por un grupo alquilo inferior) y un átomo de halógeno.

10

(5) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores ítems (1) a (4), en donde X^1 es un grupo seleccionado del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, átomo de azufre, átomo de oxígeno, $-CH_2-$, $-N-CH_2-$, $-S-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-N-$, $-CH_2-O$ y $-CH_2-S$.

15

(6) El compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (5), en donde el anillo B es un grupo heteroarilo de 5- o 6-miembros, el cual contiene al menos un átomo de nitrógeno de $C=N$ que constituye el anillo como un heteroátomo, o un grupo heteroarilo de 9- o 10- miembros, el cual es formado mediante condensación del primer grupo heteroarilo con un grupo fenilo o un grupo piridilo.

20

(7) El compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (6), en donde R^1 es un grupo arilo de 6- a 10- miembros, un grupo heteroarilo de 5- a 10- miembros, o un grupo cicloalquilo de 3 a 7 carbonos.

25

(8) El compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (6), en donde R¹ es un grupo anillo de 6- a 10- miembros o un grupo heteroarilo de 5- a 10- miembros.

5 (9) El compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (6), en donde R¹ es un grupo anillo de 6- a 10- miembros.

(10) El compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (6), en donde R¹ es un grupo heteroarilo de 5- a 10- miembros.

10

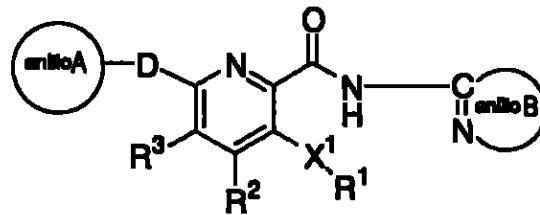
(11) El compuesto de acuerdo con (9) o (10), en donde el sustituyente del anillo A es un átomo de hidrógeno, grupo alquilo inferior, grupo alcoxi inferior, grupo hidroxilo, o grupo hidroxil alquilo inferior (el átomo de hidrógeno del grupo hidroxil en el grupo hidroxil alquilo inferior puede estar sustituido
15 adicionalmente por un grupo alquilo inferior).

(12) El compuesto de acuerdo con cualquiera de (9) a (11), en donde el anillo B es un grupo tiazoleilo, grupo imidazolilo, grupo isotiazoleilo, grupo tiadiazolilo, grupo triazoleilo, grupo oxazolilo, grupo isoxazolilo, grupo pirazinilo,
20 grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirazolilo, grupo pirimidinilo, grupo piridotiazoleilo, o grupo benzotiazoleilo.

(13) El compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (10), en donde el sustituyente del anillo B es un átomo de hidrógeno, grupo alquilo inferior,
25 átomo de halógeno, grupo hidroxialquilo, grupo aminoalquilo, o grupo alcanilo.

(14) El compuesto de acuerdo con cualquiera de (9) a (12), en donde el sustituyente en R¹ es un átomo de hidrógeno, grupo hidroxialquilo, grupo alquilo inferior, grupo alcoxi inferior, grupo carbamoilo, grupo alquilcarbamoilo, grupo dialquilcarbamoilo, grupo ciano, grupo trifluorometilo, átomo de halógeno, grupo alcanoilo C₂-C₆, grupo N-C₂-C₆ alcanoilamino, grupo C₁-C₆ alquilsulfonilo, grupo C₁-C₆ alquilamino, o grupo aminoalquilo.

(15) El compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (14), en donde el compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

(en donde los símbolos respectivos tienen los mismos significados como se definieron anteriormente) es:

15

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

20

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

- 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(1-metil-imidazol-2-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(1-metil-1H-terazol-5-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 5 3-(ciclohexilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(tiazol-2-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
- 10 carboxamida,
- 3-(tiazol-2-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(2-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-tiazol-2-il-piridin carboxamida,
- 15 3-fenilsulfanil-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-fluoro-feniloxi)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoxi-fenilmetilsulfanil)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-
- 20 2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(2,4-difluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 25 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-cianofenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

3-(piridin-4-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

5 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-tiazoleo[5,4-
b]piridin-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-
2-il)-2-piridin carboxamida,

10 3-(4-acetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

3-(tiofen-2-il-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

3-(4-metoximetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-
piridin carboxamida,

15 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazoleo[5,4-
b]piridin-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-
2-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-(4-cloro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-
2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(3H-[1,2,3]triazol-4-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

3-(4-metilsulfonil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-
piridin carboxamida,

25 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-hidroximetil-tiazol-
2-il)-2-piridin carboxamida,

- 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(5-metoximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 5 3-(4-dimetilcarbamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metilcarbamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 10 2-piridin carboxamida,
- 3-(hidroxietiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-dimetilaminometil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 15 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-hidroxietil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metilsulfamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 20 2-piridin carboxamida,
- 3-(4-dimetilcarbamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-hidroxi-ciclohexilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 25 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(piridazin-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(pirazin-2-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(pirazin-2-il)-2-piridin carboxamida,

5 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-[4-(1-hidroxietil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

10 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(2-metil-tiazol-4-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-dimetilcarbamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(2-metil-tiazol-4-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

15 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-hidroxietiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4] triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-(4-dimetilaminoetiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-fenoksi-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin-carboxamida,

3-(2-cloro-fenilmetil-amino)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3,6-bis-(piridin-2-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

25 3,6-bis-(4-fluoro-fenilsulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3,6-bis-(tiazol-2-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

- 3,6-bis-(5-metil-[1,3,4] tiadiazol-2-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-2-
 piridin carboxamida,
 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-2-
 5 piridin carboxamida,
 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,3,4]tiadiazol-2-il)-
 2-piridin carboxamida,
 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-
 2-piridin carboxamida,
 10 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metilcarbonil-
 tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(pirimidin-4-il)-2-
 piridin carboxamida,
 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(pirimidin-2-il)-2-
 15 piridin carboxamida,
 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-etoxilcarbonil-
 tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
 3-(piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
 carboxamida,
 20 3-(6-metoxi-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-
 piridin carboxamida,
 3-(piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-
 il)-2-piridin carboxamida,
 3-feniloximetil-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
 25 carboxamida,

3-fenilsulfanilmetil-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-fenilmetil-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilmetil-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-

5 piridin carboxamida,

3-(4-dimetilaminoetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-dimetilaminometil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

10 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-4-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-dimetilcarbamoilmetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

15 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-hidroxietil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(5-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metoxicarbonil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]triadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(pirimidin-5-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

25 3-(6-hidroximetil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

- 3-[4-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)-fenilsulfanil]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 5 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(1-oxi-6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-diethylaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 10 3-(4-pirrolidinoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-dimetilaminoetiloxi-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 15 3-(pirazol-4-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-carbamoilmetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 20 3-(5-bromo-6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-[4-(2-hidroxietyl-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 25 3-[4-(2-hidroxietyl-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

- 3-(piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 5 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,5]tiadiazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 10 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metoxi-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 15 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(2-fluoro-piridin-4-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-
- 20 piridin carboxamida,
- 3-(2-metoxi-pirimidin-5-ilsulfanil)-6-(2H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 25 3-(4-hidroxi-etiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

- 3-(4-dietilcarbamoilmetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-ciclopropil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 5 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(pirazol-4-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-etoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 10 3-(4-dimetilaminosulfonil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(5-fluoro-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 15 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadizol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,4]triazin-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-carboxi-fenilsulfanil)-6-(5-metil-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 20 3-(6-etoxi-pi.idin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(pirazin-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(imidazo-[1,2-a]piridin-6-ilsulfanil)-6-(4H[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 25 3-(2-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

- 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazoleo[4,5-b]piridin-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(5-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 5 3-(4,4-difluorometiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(piradin-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metil-piridin-3-ilfenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-hidroxietyl-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 10 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(2-metil-imidazo-[1,2-a]piridin-6-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 15 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-hidroximetil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-[4-(2-hidroxietyl-fenilsulfanil)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(5-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 20 3-(1-metil-1H-indazol-5-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(3-metil-[1,2,4]-tiazoleo-[4,3-a]piridin-7-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 25 3-(1-oxi-6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

- 3-(6-hidroximetil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 5 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metoksi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-[4-(1H-imidazol-1-il)-fenilsulfanil]-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 10 3-(4-metoksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metoksi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 15 3-(6-etoksi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoximetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 20 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-[4-(1-metoxietil)-fenilsulfanil]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 25 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

- 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-trifluorometiltiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-trifluorometiltiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 5 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-[4-(1,1-dimetil-1-hidroxi-metil)-fenilsulfanil]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(3,4-difluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 10 3-(3,5-difluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 15 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]triazoleopiridin-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-etoximetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 20 3-(6-metoxi-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(1H-[1,2]pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-hidroxietiloksi-fenilsulfanil)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

(17) Un compuesto el cual es 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 (18) Un compuesto el cual es 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 (19) Un compuesto el cual es 3-(4-metoximetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 (20) Un compuesto el cual es 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(21) Un compuesto el cual es 3-(hidroxietiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

(22) Un compuesto el cual es 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(23) Un compuesto el cual es 3-(4-hidroxietil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 (24) Un compuesto el cual es 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 (25) Un compuesto el cual es 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 (26) Un compuesto el cual es 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(27) Un compuesto el cual es 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

(28) Un compuesto el cual es 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(29) Un compuesto el cual es 3-[4-(2-hidroxietil-fenilsulfanil)]-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 (30) Un compuesto el cual es 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 (31) Un compuesto el cual es 3-(6-etoxi-piridin-3-ilsulfanil)]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 (32) Un compuesto el cual es 3-(6-etoxi-piridin-3-ilsulfanil)]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(pirazin-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(33) Un compuesto el cual es 3-(6-metoxi-piridin-3-ilsulfanil)]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

(34) Un compuesto el cual es 3-(4-metoximetil-fenilsulfanil)]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(35) Una composición farmacéutica que comprende los siguientes (1) a (3) empleados para el tratamiento, prevención y/o retardación del inicio de diabetes mellitus Tipo II

5 (1) un compuesto representado por (I);

(2) uno o más compuesto(s) seleccionados del grupo que consiste de los siguientes (a) a (g):

10 (a) otro activador de la glucoquinasa,

(b) bisguanidina,

(c) un agonista PPAR,

(d) insulina,

(e) somatostatina,

15 (f) un inhibidor de α -glucosidasa y

(g) secretadores de insulina; y

(3) un portador farmacéuticamente aceptable.

20 (36) un agente activante de la glucoquinasa que comprende como un componente efectivo el compuesto de acuerdo a cualquiera de acuerdo con cualquiera de (1) a (34).

**(37) Un agente terapéutico y/o agente preventivo para diabetes
25 mellitus el cual comprende como un componente efectivo el compuesto de acuerdo a cualquiera de (1) a (34).**

(38) Un agente terapéutico y/o preventivo para la obesidad el cual comprende como un componente efectivo el compuesto de acuerdo a cualquiera de (1) a (34).

5

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Los siguientes ilustrarán los significados de los términos empleados en la presente descripción para explicar los compuestos de la invención en más detalle.

10

EL "grupo arilo" incluye grupos arilo de hidrocarburos cíclicos de 6 a 14 carbonos, por ejemplo, grupo fenilo, grupo naftilo, grupo bifenilo, grupo antrilo, y similares.

15

El "grupo alquilo inferior" significa de manera preferible un grupo alquilo de cadena recta o ramificada de 1 a 6 carbonos, que incluye, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo ter-butilo, grupo pentilo, grupo isoamilo, grupo neopentilo, grupo isopentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo 1-metilbutilo, grupo 2-metilbutilo, grupo 1,2-dimetilpropilo, grupo hexilo, grupo isohexilo, grupo 1-

20

metilpentilo, grupo 2-metilpentilo, grupo 3-metilpentilo, grupo 1,1-dimetilbutilo, grupo 1,2-dimetilbutilo, grupo 2,2-dimetilbutilo, grupo 1,3-dimetilbutilo, grupo 2,3-dimetilbutilo, grupo 3,3-dimetilbutilo, grupo 1-etilbutilo, grupo 2-etilbutilo, grupo 1,2,2-trimetilpropilo, grupo 1-etil-2-metilpropilo, y similares.

El grupo "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 7 carbonos, que incluye, por ejemplo, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, y similares.

5 El grupo "alcoxi inferior" significa un grupo en donde el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo está sustituido por el grupo alquilo mencionado anteriormente, que incluye, por ejemplo, grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi, grupo butoxi, grupo sec-butoxi, grupo ter-butoxi, grupo pentiloxi, grupo isopentiloxi, grupo hexiloxi, grupo isohexiloxi, y similares.

10

El grupo "alquilsulfamoilo" significa un grupo en donde el átomo de hidrógeno del grupo sulfamoilo es mono-sustituido por el grupo alquilo mencionado anteriormente, que incluye preferiblemente, por ejemplo, grupo metilsulfamoilo, grupo etilsulfamoilo, grupo isopropilsulfamoilo, y similares.

15

El grupo "dialquilsulfamoilo" significa un grupo en donde los átomos de hidrógeno de NH₂ del grupo alquilsulfamoilo están di-sustituido por el mismo o diferente grupo alquilo mencionado anteriormente, que incluye, por ejemplo, grupo dimetilsulfamoilo, grupo dietilsulfamoilo, grupo metiletilsulfamoilo, y
20 similares.

El "grupo heteroarilo" significa un grupo heteroarilo monocíclico de 4- a 7-miembros el cual tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno en el
25 grupo heteroarilo, o alternativamente grupos heteroarilo bicíclicos que son formados mediante condensación del grupo heteroarilo monocíclico con un

anillo benceno o anillo piridina, que incluye, por ejemplo, grupo furilo, grupo tienilo, grupo pirrolilo, grupo imidazolilo, grupo pirazolilo, grupo tiazolilo, grupo tiadiazolilo, grupo isotiazoleilo, grupo oxazolilo, grupo isoxazolilo, grupo piridilo, grupo pirimidinilo, grupo piridazinilo, grupo pirazolilo, grupo piradinilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolilo, grupo quinazolinilo, grupo quinolizinilo, grupo quinoxalinilo, grupo cinolinilo, grupo benzimidazolilo, grupo imidazopiridilo, grupo benzofuranilo, grupo naftilidinilo, grupo 1,2-bencisoxazolilo, grupo benzoxazolilo, grupo benzotiazoleilo, grupo oxazolopiridilo, grupo piridotiazoleilo, grupo isotiazolopiridilo, grupo benzotienilo, y similares.

10

El "átomo de halógeno" incluye, por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo.

El grupo "alquilcarbamoilo inferior" significa el grupo carbamoilo monosustituido por el grupo alquilo inferior mencionado anteriormente, que incluye, por ejemplo, grupo metilcarbamoilo, grupo etilcarbamoilo, grupo propilcarbamoilo, grupo isopropilcarbamoilo, grupo butilcarbamoilo, grupo sec-butilcarbamoilo, grupo ter-butilcarbamoilo y similares.

El grupo "di-alquilcarbamoilo inferior" significa el grupo carbamoilo disustituido por el mismo o diferente grupo alquilo inferior mencionado anteriormente, que incluye, por ejemplo, grupo dimetilcarbamoilo, grupo dietilcarbamoilo, grupo etilmetilcarbamoilo, grupo dipropilcarbamoilo, grupo metilpropilcarbamoilo, grupo diisopropilcarbamoilo, y similares.

25

El grupo "alquilamino inferior" significa el grupo amino mono-sustituido por el grupo alquilo inferior mencionado anteriormente, que incluye, por ejemplo, grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, grupo sec-butilamino o grupo ter-butilamino.

5

El grupo "di-alquilamino inferior" significa el grupo amino di-sustituido por el mismo o diferente grupo alquilo inferior mencionado anteriormente, que incluye, por ejemplo, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo dipropilamino, grupo metilpropilamino, o grupo diisopropilamino.

10

El grupo "alcanoilo" significa el grupo carbonilo al cual se une el grupo alquilo inferior mencionado anteriormente, que incluye, por ejemplo, grupo metilcarbonilo, grupo etilcarbonilo, grupo propilcarbonilo, grupo isopropilcarbonilo, y similares.

15

El grupo "alcanoilamino" significa el grupo en donde el grupo alcanoilo mencionado anteriormente es enlazado a un grupo amino, que incluye, por ejemplo, grupo metilcarbonilamino, grupo etilcarbonilamino, grupo isopropilcarbonilamino, y similares.

20

El grupo "alquiltio" significa un grupo en donde el grupo alquilo inferior mencionado anteriormente es enlazado a un átomo de azufre, que incluye, por ejemplo, grupo metiltio, grupo etiltio, grupo propiltio, grupo isopropiltio, y similares.

25

El grupo "alquilsulfinilo" significa un grupo en donde el grupo alquilo inferior mencionado anteriormente es enlazado a un grupo sulfinilo, que incluye, por ejemplo, grupo metilsulfinilo, grupo etilsulfinilo, grupo isopropilsulfinilo, y similares.

5

El grupo "alquilsulfonilo" significa un grupo en donde el grupo alquilo inferior mencionado anteriormente es enlazado a un grupo sulfonilo, que incluye, por ejemplo, grupo metilsulfonilo, grupo etilsulfonilo, grupo propilsulfonilo, grupo isopropilsulfonilo, y similares.

10

El grupo "alquilsulfonilamino" significa un grupo en donde el átomo de hidrógeno del grupo amino es mono-sustituido por el grupo alquilsulfonilo mencionado anteriormente, que incluye, por ejemplo, grupo metilsulfonilamino, grupo etilsulfonilamino, grupo propilsulfonilamino, o grupo isopropilsulfonilamino, y similares.

15

El grupo "alcoxicarbonilo" significa un grupo en donde el átomo de hidrógeno del grupo carboxilo es sustituido por el grupo alquilo mencionado anteriormente, que incluye, por ejemplo, grupo metoxycarbonilo, grupo etoxycarbonilo, grupo propiloxycarbonilo, o grupo isopropiloxycarbonilo, y similares.

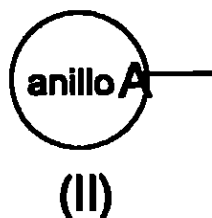
20

El "grupo hidrocarbano divalente saturado de 1 a 6 carbonos" significa un grupo hidrocarbano saturado divalente de cadena recta o ramificada de 1 a 6 carbonos, que incluye específicamente, por ejemplo, grupo metileno, grupo etileno, grupo propileno, grupo isopropileno, grupo butileno, y similares.

25

Con el fin de mostrar adicionalmente ejemplos específicos de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, los símbolos respectivos empleados en la fórmula (I) serán explicados mediante los siguientes ejemplos.

5 El anillo A representado por la fórmula (II):



[en donde los símbolos respectivos tienen los mismos significados como se definió anteriormente]

representa un grupo heteroarilo de 5- a 7- miembros o un grupo arilo de 6- a
 10 10- miembros que puede tener sobre el anillo A, 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste de grupo alquilo inferior, grupo alcoxi inferior, grupo hidroxilo inferior, grupo hidroxialquilo (el átomo de hidrógeno del grupo hidroxialquilo puede estar sustituido adicionalmente por un grupo alquilo inferior) y un átomo de halógeno.

15

El "grupo heteroarilo de 5- a 7- miembros o grupo arilo de 6- a 10- miembros" representado por el anillo A es preferiblemente un grupo heteroarilo de 5- a 6- miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo.

20

El anillo A incluye específicamente, por ejemplo, grupo fenilo, grupo isotiazoleilo, grupo imidazolilo, grupo oxazolilo, grupo tiadiazolilo, grupo tienilo, grupo triazoleilo, grupo tetrazolilo, grupo pirídilo, grupo pirimidinilo, grupo furilo, grupo tiazoleilo, grupo isoxazolilo o grupo pirazolilo, siendo preferidos el grupo

triazoleilo, grupo imidazolilo, grupo tiazoleilo, y el grupo grupo piridilo, y siendo más preferido el grupo triazoleilo.

Lo siguiente explicará el sustituyente enlazado al anillo A.

5

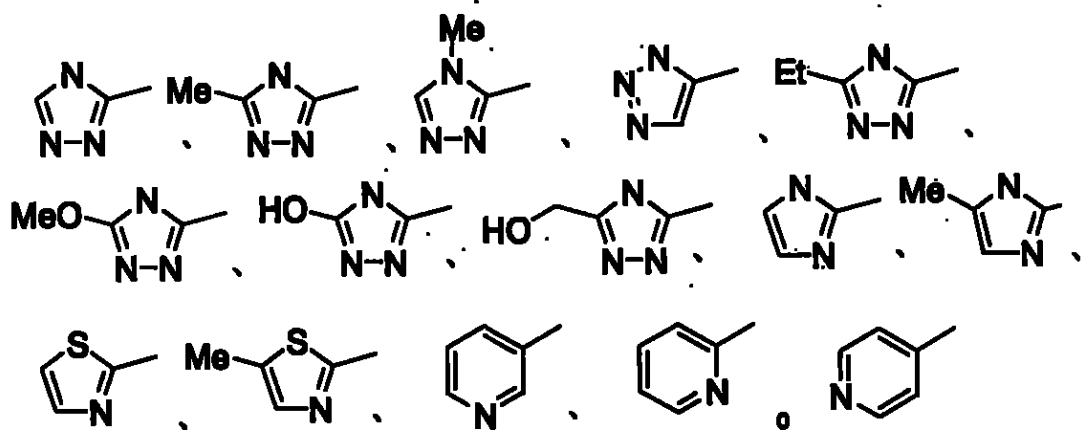
El anillo A en la fórmula (I) puede tener un sustituyente o sustituyentes sobre el anillo.

El sustituyente sobre el anillo A incluye alquilo inferior, alcoxi, átomo de
10 halógeno, hidroxilo, grupo hidroxialquilo (el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo puede estar sustituido adicionalmente por un grupo alquilo). Entre estos sustituyentes, son preferidos el grupo alquilo inferior, el grupo alcoxi inferior, el grupo hidroxilo y el grupo hidroxialquilo, y es más preferido el grupo alquilo inferior.

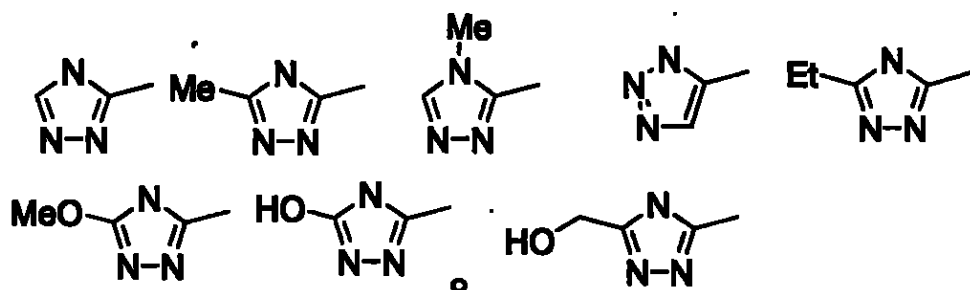
15

El sustituyente sobre el anillo A, incluye más específicamente, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo metoxi, grupo etoxi, grupo hidroxilo, grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo, grupo metoximetilo, átomo de flúor, y átomo de cloro, siendo preferido con un grupo metilo y un grupo
20 etilo, y siendo más preferido con un grupo metilo.

En consecuencia, como el anillo A preferido en total, los grupos representados por la siguiente fórmula (VIII):



son preferibles. Los grupos representados por la fórmula (IX):

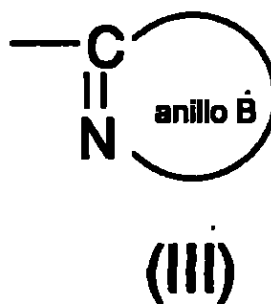


5 son más preferidos.

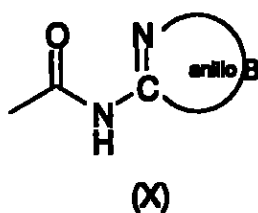
D representa un átomo de oxígeno o átomo de azufre, siendo preferido con un átomo de azufre.

El anillo B se explicará por lo siguiente.

10 El anillo B representado por la fórmula (III):



significa un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico que tiene una ubicación relativa como la que se muestra en la siguiente fórmula (X):



en el cual el C=N en el anillo está enlazado al átomo de nitrógeno del grupo amida en la anterior fórmula (I).

- 5 El "grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico" representado por el anillo B tiene los mismos significados como los definidos anteriormente para el "grupo heteroarilo".

- El anillo B incluye, por ejemplo, el grupo tiazoleilo, grupo imidazolilo, grupo isotiazoleilo, grupo tiadiazolilo, grupo triazoleilo, grupo oxazolilo, grupo isoxazolilo, grupo pirazinilo, grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirazolilo, grupo pirimidinilo, grupo piridotiazoleilo y grupo benzotiazoleilo. Entre estos grupos, son más preferidos el grupo tiazoleilo, grupo tiadiazolilo, grupo isoxazolilo, grupo pirazinilo, grupo piridotiazoleilo y grupo piridilo, y aún más preferidos son el grupo tiazoleilo, grupo piridotiazoleilo y grupo isoxazolilo.
- 10
- 15

- El anillo B puede tener en el anillo 1 o 2 sustituyentes, preferiblemente 1 sustituyente, seleccionado del grupo que consiste del grupo alquilo inferior, grupo alcoxi inferior, átomo de halógeno, grupo trifluorometilo, grupo hidroxilo, grupo hidroxialquilo (el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo del grupo hidroxialquilo puede estar sustituido por un grupo alquilo inferior), grupo aminoalquilo, grupo alcanilo, grupo carboxilo, grupo alcóxicarbonilo y grupo ciano.
- 20

Entre ellos, como el sustituyente sobre el anillo B, son preferidos el grupo alquilo inferior, grupo alcoxi inferior, átomo de halógeno, grupo hidroxialquilo (el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo del grupo hidroxialquilo puede estar sustituido por un grupo alquilo inferior), grupo aminoalquilo y grupo alcanoilo, y son más preferidos el grupo alquilo inferior, grupo hidroxialquilo (el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo del grupo hidroxialquilo puede estar sustituido por un grupo alquilo inferior), y grupo alcanoilo.

El sustituyente sobre el anillo B incluye específicamente, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi, grupo butoxi, átomo de cloro, átomo de flúor, átomo de bromo, grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo, grupo metoximetilo, grupo etoxietilo, grupo metoxietilo, grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo, grupo propoxicarbonilo, grupo aminometilo, grupo aminoetilo, grupo aminopropilo, grupo metilcarbonilo, grupo etilcarbonilo, grupo propilcarbonilo, y similares. Entre ellos, se prefieren el grupo metilo, grupo etilo, átomo de cloro, átomo de flúor, grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo, grupo metoximetilo, grupo metoxietilo, grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo, grupo aminometilo, grupo aminoetilo, grupo metilcarbonilo, y grupo etilcarbonilo; y son más preferidos el grupo metilo, grupo hidroximetilo, grupo metoximetilo, y grupo metilcarbonilo.

Por lo tanto, como el anillo B en total, por ejemplo, son preferidos el grupo tiazol-2-il, grupo 4-metil-tiazol-2-il, grupo 4-hidroximetil-tiazol-2-il, grupo 4-metoxicarbonil-tiazol-2-il, grupo 4-metoximetil-tiazol-2-il, grupo 4-aminometil-tiazol-2-il, grupo 4-ciano-tiazol-2-il, grupo 4-ciano-tiazol-2-il, grupo 4-fluoro-

tiazol-2-il, grupo imidazo-2-il, grupo 4-metil-imidazo-2-il, grupo 4-metoxicarbonil-
 imidazo-2-il, grupo isotiazol-3-il, grupo 4-hidroximetil-isotiazol-3-il, grupo
 [1,3,4]tiadiazol-2-il, grupo 5-metilcarbonil[1,3,4]tiadiazol-2-il, grupo
 [1,2,4]tiadiazol-5-il, grupo 3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il, grupo [1,2,4]triazol-2-il,
 5 grupo 5-hidroximetil [1,2,4]triazol-3-il, grupo pirazin-2-il, grupo piridin-2-il, grupo
 4-metil-piridin-2-il, grupo 4-metoximetil-imidazol-2-il, grupo 4-metilcarbonil-
 imidazol-2-il, grupo 5-hidroximetil-imidazo-2-il, grupo 5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il,
 grupo 5-fluoro-[1,3,4]tiadiazol-2-il, grupo 5-metil-[1,2,4]triazol-2-il, grupo 5-
 metilcarbonil-[1,2,4]triazol-3-il, grupo isoxazol-3-il, grupo 4-metoximetil-
 10 isoxazol-2-il, grupo 5-metil-isoxazol-3-il, grupo 5-hidroximetil-isoxazol-3-il, grupo
 5-metoximetil-isoxazol-3-il, grupo metilcarbonil-isoxazol-3-il, grupo 5-
 cloroisoxazol-3-il, grupo 5-aminometil-isoxazol-3-il, grupo 4-metil-1H-pirazol-3-il,
 grupo 1-metil-pirazol-3-il, grupo 6-metil-piridazin-3-il, grupo tiazol-4-il, grupo 2-
 metil-tiazol-4-il, grupo isoxazol-3-il, grupo piridotiazol, y similares.

15

X^1 representa un átomo de nitrógeno, átomo de azufre o átomo de
 oxígeno, o un grupo hidrocarburo saturado divalente de 1 a 6 carbonos.

El "grupo hidrocarburo divalente saturado de 1 a 6 carbonos" significa un
 20 grupo alquilino de 1 a 6 carbonos como se definió anteriormente, incluye, por
 ejemplo, grupo metileno, grupo propileno, grupo isopropileno, grupo butileno, y
 similares. Cuando el número de carbonos del grupo hidrocarburo saturado
 divalente es 2 a 6, un átomo de carbono opcional en el grupo hidrocarburo
 saturado divalente puede ser reemplazado por un átomo de nitrógeno, átomo
 25 de azufre o átomo de oxígeno.

X^1 incluye específicamente, por ejemplo, átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno, átomo de azufre, $-CH_2$, $-N-CH_2-$, $-S-CH_2$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-N$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-O-$ y similares. Entre ellos, son preferidos el átomo de nitrógeno, átomo de azufre, átomo de oxígeno, $-N-CH_2-$, y $-CH_2-$, siendo más preferido el átomo de azufre.

R^2 y R^3 son el mismo o diferente, representando cada uno un átomo de hidrógeno, grupo alquilo inferior, grupo alcoxi o un átomo de halógeno.

10 Los "grupos alquilo inferior" representados por R^2 y R^3 son el mismo o diferente, siendo cada uno preferiblemente grupo metilo o grupo etilo, más preferiblemente, ambos de R^2 y R^3 son grupo metilo.

15 Los "grupos alcoxi inferior" representados por R^2 y R^3 son el mismo o diferente, siendo cada uno preferiblemente grupo metoxi o grupo etoxi, más preferiblemente, ambos de R^2 y R^3 son grupo metoxi.

20 El "átomo de halógeno" representado por R^2 y R^3 es preferiblemente átomo de flúor, átomo de cloro o átomo de bromo, siendo más preferido un átomo de flúor o de cloro.

Como para R^2 y R^3 , ambos de R^2 y R^3 son preferiblemente átomos de hidrógeno.

R^1 representa un grupo arilo de 6- a 10- miembros, grupo heteroarilo de 5- a 10- miembros, grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o un grupo alquilo inferior.

5 El "grupo arilo de 6- a 10- miembros" representado por R^1 indica un grupo arilo de anillo hidrocarbano de 6 a 10 átomos de carbono, o un grupo arilo bicíclico de 9- o 10- miembros, el cual está formado por condensación de un anillo benceno con un heterociclo alifático de 5- o 6- miembros (el anillo heterociclo alifático puede estar sustituido por un grupo oxi) que tiene allí 1 o 2
10 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de átomo de nitrógeno, átomo de azufre o átomo de oxígeno.

El grupo arilo de 6- a 10- miembros de anillo hidrocarbano incluye más específicamente, por ejemplo, grupo fenilo, grupo naftilo, grupo bifenilo, y
15 similares, siendo el grupo fenilo el preferido.

El grupo arilo bicíclico de 9- o 10- miembros incluye más específicamente, por ejemplo, grupo etilendioxifenilo, grupo metilendioxifenilo, grupo tetrahydroquinolinil, grupo tetrahydroisoquinolinil, grupo dihydroindolil,
20 grupo 2,3-dihydrobenzofuranil, grupo 1,3-dihydroisobenzofuranil, grupo oxiindolil o grupo isoindolil, y similares, siendo preferidos el grupo etilendioxifenil o el grupo tetrahydroisoquinolinil.

El "grupo heteroarilo de 5- a 10- miembros" representado por R^1 significa
25 un grupo heteroarilo monocíclico de 5- a 7- miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de 9- o 10- miembros el cual contiene allí 1 a 3 heteroátomos

seleccionados del grupos consistentes del átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno y átomo de azufre.

El grupo heteroarilo monocíclico de 5- a 7- miembros incluye más específicamente, por ejemplo, el grupo isoxazolilo, grupo isotiazoleilo, grupo imidazolilo, grupo oxazolilo, grupo tiazoleilo, grupo tiadiazolilo, grupo tienilo, grupo triazoleilo, , grupo tetrazolilo, grupo piridilo, grupo pirazinilo, grupo pirimidinilo, grupo piridazinilo, grupo pirazolilo, grupo pirrolilo, grupo piranilo, grupo furilo, grupo furazanilo, grupo imidazolidinilo y similares.

10

El grupo heteroarilo bicíclico de 9- o 10- miembros incluye más específicamente, por ejemplo, el grupo isoquinolilo, grupo isoindolilo, grupo indolilo, grupo quinolilo, grupo piridotiazoleilo, grupo benzoimidazolilo, grupo benzoxazolilo, grupo benzotiazoleilo, grupo benzotriazoleilo, grup benzofuranilo, grupo imidazo-piridineilo, grupo triazopirdineilo y similares.

15

Como el grupo heteroarilo de 5- a 10- miembros, se prefiere un grupo heteroarilo monocíclico de 5- a 7- miembros, más específicamente, se prefiere el grupo piridilo, grupo imidazolilo, grupo tiazoleilo, o grupo tienilo.

20

El "grupo cicloalquilo de 3 a 7 carbonos" representado por R^1 incluye los mismos grupos como se definieron anteriormente, y particularmente se prefiere el grupo ciclopentilo o grupo ciclohexilo.

El "grupo alquilo inferior" representado por R^1 incluye los mismos grupos definidos anteriormente, particularmente son preferidos el grupo propilo y el grupo butilo.

5 Como para R^1 , son preferidos un grupo aro de 6- a 10- miembros, grupo heteroarilo de 5- a 10- miembros, grupo cicloalquilo de 3- a 7- miembros, y son más preferidos el grupo aro de 6- a 10- miembros, grupo heteroarilo 5- a 10- miembros.

10 Ejemplos específicos incluyen el grupo fenilo, grupo naftilo, grupo bifenilo, grupo isoxazolilo, isotiazoleilo, grupo imidazolilo, grupo oxazolilo, grupo tiazoleilo, grupo tiadiazolilo, grupo tienilo, grupo triazoleilo, grupo tetrazolilo, grupo piridilo, grupo pirazinilo, grupo pirimidinilo, grupo piridazinilo, grupo pirazolilo, grupo pirrolilo, grupo piranilo, grupo furilo, grupo furazanilo, grupo
15 imidazolidinilo, grupo isoquinolil, grupo isoindolil, grupo indolil, grupo etilendioxifenilo, grupo metilendioxifenilo, grupo quinolilo, grupo piridotiazoleilo, grupo dihidroindolilo, grupo tetrahydroquinolinilo, grupo tetrahydroisoquinolinilo, grupo benzoimidazolilo, grupo benzoxazolilo, grupo benzotiazoleilo, grupo benzotriazoleilo, grupo benzofuranilo, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo,
20 grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo pentilo, y similares. Entre ellos, se prefieren el grupo fenilo, grupo naftilo, grupo piridilo, grupo imidazolilo, grupo tiazoleilo, grupo tienilo, grupo ciclopentilo y grupo ciclohexilo; y son más preferidos el grupo fenilo, grupo piridilo, grupo imidazolilo, grupo
25 tiazoleilo y grupo tienilo, siendo particularmente preferidos el grupo fenilo o grupo piridilo.

Lo siguiente ilustrará los sustituyentes contenidos en R^1 .

Los sustituyentes contenidos en R^1 incluye átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo hidroxilo, grupo hidroxialquilo (el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo puede ser sustituido por un grupo alquilo), grupo alquilo inferior (el átomo de hidrógeno del grupo alquilo inferior puede ser sustituido por grupo hidroxilo, grupo alcoxi, grupo amino, grupo alquilamino, grupo dialquilamino, átomo de halógeno, grupo carbamoilo, grupo mono-o di-alquil carbamoilo, grupo carboxilo, grupo alcoxi carbonilo, o grupo alcanilo, grupo alcoxi inferior (el átomo de hidrógeno del grupo metileno o grupo metilo que constituye el grupo alcoxi inferior puede estar sustituido por grupo hidroxilo, átomo de halógeno, grupo carbamoilo, grupo mono- o di-alquilo inferior carbamoilo, grupo carboxilo, grupo alcoxi carbonilo, o grupo alcanilo, grupo carbamoilo, grupo alquilcarbamoilo, grupo di-alquilcarbamoilo, grupo carbamoiloxi, grupo carbamoilamino, grupo ciano, grupo sulfamoilo, grupo trifluorometilo, átomo de halógeno, formilo, grupo alcanilo C_2-C_6 , grupo alcanilamino $N-C_2-C_6$, grupo alquiltio C_1-C_6 , grupo alquilsulfamoilo $N-C_1-C_6$, grupo N,N -di- C_1-C_6 alquilsulfamoilo, grupo alquilsulfinilo C_1-C_6 , grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , grupo $N-C_1-C_6$ alquilsulfonilamino, grupo alcoxycarbonilo C_1-C_6 , grupo alquilamino C_1-C_6 y grupo N,N - C_1-C_6 di-alquilamino.

R^1 puede tener un grupo hidroxialquilo como sustituyente. El grupo hidroxialquilo preferido incluye, por ejemplo, grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo, grupo hidroxipropilo, grupo hidroisopropilo, grupo hidroxibutilo, grupo hidroxipentilo, y similares, siendo más preferidos el grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo, grupo hidroxipropilo, o grupo hidroxiisopropilo.

El átomo de hidrógeno del grupo hidroxí puede estar sustituido por un grupo alquilo inferior de 1 a 6 carbonos. El grupo hidroxí alquilo sustituido incluye, por ejemplo, grupo metoximetilo, grupo 1-metoxietilo, grupo etoximetilo, grupo metoxietilo, grupo propiloximetilo y similares. Entre ellos, se prefiere el grupo metoximetilo o el grupo metoxietilo, siendo más preferido el grupo metoximetilo.

R¹ puede tener un grupo alquilo inferior como sustituyente. El grupo alquilo inferior representado incluye los mismos grupos como se definieron anteriormente; entre ellos, se prefieren el grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo butilo, grupo isopropilo, y similares, siendo más preferido el grupo metilo o el grupo etilo.

Cuando R¹ tiene un grupo alquilo inferior como sustituyente, el átomo de hidrógeno del grupo alquilo inferior puede estar sustituido por un grupo hidroxilo, grupo alcoxi inferior, grupo amino, grupo monoalquilamino, o grupo dialquil amino. El grupo alquilo inferior incluye, por ejemplo, grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo, grupo metoximetilo, grupo etoximetilo, grupo metoxietilo, grupo aminometilo, grupo aminoetilo, grupo aminopropilo, grupo metilaminometilo, grupo etilaminometilo, grupo dimetilaminometilo, grupo etilmetilaminometilo, grupo aminometilo, grupo 2-amino-etilo, grupo 1-amino-etilo, grupo 3-amino-propilo, grupo 2-amino-1-metil-etilo, grupo 2-amino-propilo, grupo 4-amino-butilo, grupo 2-amino-1-metil-propilo, grupo 2-amino butilo, grupo 5-amino-pentilo, grupo 3-amino-1,2-dimetil-propil, grupo 6-amino-hexilo, y similares. Entre ellos, son preferidos el grupo aminometilo, grupo 2-amino-etilo, grupo 1-amino-etilo, grupo 3-amino-propilo, grupo 3-amino-1-metil-etilo, y

grupo 2-amino-propilo, siendo más preferido el grupo 2-amino-etilo o el grupo 3-aminopropilo.

R¹ puede tener un grupo alcoxi inferior (en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior puede estar sustituido por un grupo hidroxilo o un grupo amino) como sustituyente.

El grupo alcoxi incluye los mismos grupos como se definió anteriormente; entre ellos, se prefieren el grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi y similares, siendo más preferido el grupo metoxi o el grupo etoxi.

Cuando el átomo de hidrógeno del grupo alcoxi está sustituido por un grupo hidroxilo, por ejemplo, grupo 2-hidroxi-etoxi, grupo 3-hidroxi-propoxi, grupo 4-hidroxi-butoxi, grupo 2-hidroxi-1-metil-etoxi, grupo 2-hidroxi-propoxi, grupo 3-hidroxi-2-metil-propoxi, grupo 3-hidroxi-butoxi y similares; entre ellos, son preferidos el grupo 2-hidroxi-etoxi, grupo 3-hidroxi-propoxi, y 2-hidroxi-1-metil-etoxi, siendo más preferido el grupo 2-hidroxi-etoxi.

Cuando el átomo de hidrógeno del grupo alcoxi está sustituido por un grupo amino, el grupo amino puede estar adicionalmente sustituido 1 o 2 grupos alquilo inferior. Cuando el grupo amino está sustituido por 2 grupos alquilo inferior, los grupos alquilo pueden ser el mismo o diferente, preferiblemente incluyendo un grupo alquilaminoalcoxi o grupo dialquilaminoalcoxi, y más preferiblemente un grupo dialquilaminoetoxi.

Más específicamente, por ejemplo, grupo aminoetoxi, grupo metilaminoetoxi, grupo dimetilaminoetoxi, grupo dimetilaminopropoxi, y similares. Entre ellos, se prefiere el grupo metilaminoetoxi o grupo dimetilaminoetoxi, siendo más preferido el grupo dimetilaminoetoxi.

5

R^1 puede tener un grupo alquilcarbamoilo inferior como un sustituyente. El grupo alquilcarbamoilo inferior incluye los mismos grupos como se definieron anteriormente, preferiblemente grupos alquilcarbamoilo inferior de 1 a 5 carbonos, más preferiblemente grupos alquilcarbamoilo inferior de 1 a 3 carbonos. El grupo alquilcarbamoilo inferior preferido específicamente incluye grupo metilcarbamoilo, grupo etilcarbamoilo, grupo propilcarbamoilo y similares, siendo más preferido el grupo metilcarbamoilo.

R^1 puede tener un grupo di-alquilcarbamoilo inferior como un sustituyente. El grupo alquilcarbamoilo inferior incluye los mismos grupos como se definieron anteriormente, y por ejemplo, son preferidos el grupo dimetilcarbamoilo, grupo dietilcarbamoilo, grupo etilmetilcarbamoilo y similares, siendo más preferido el grupo dimetilcarbamoilo.

R^1 puede tener un átomo de halógeno como un sustituyente. El átomo de halógeno incluye los mismos definidos anteriormente, por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, y similares, siendo preferidos el átomo de flúor o el átomo de cloro.

R^1 puede tener un grupo alcanoilo C_2-C_6 como un sustituyente. El grupo alcanoilo C_2-C_6 incluye los mismos grupos como se definieron anteriormente,

más específicamente, por ejemplo, grupo metilcarbonilo, grupo etilcarbonilo, grupo propilcarbonilo o grupo isopropilcarbonilo, siendo más preferidos el grupo metilcarbonilo o el grupo etilcarbonilo.

5 R^1 puede tener un grupo alcanoilamino $N-C_2-C_6$ como un sustituyente. El grupo alcanoilo $N-C_2-C_6$ preferido incluye preferiblemente, por ejemplo, grupo etilcarbonilamino, grupo propilcarbonilamino, grupo isopropilcarbonilamino, y similares, siendo más preferidos el grupo metilcarbonilamino o el grupo etilcarbonilamino.

10

R^1 puede tener un grupo alquiltio C_1-C_6 como un sustituyente. El grupo alquiltio incluye los mismos grupos como se definieron anteriormente. El grupo alquiltio preferido específicamente incluye de manera preferible, por ejemplo, grupo metiltio, grupo etiltio, grupo propiltio, grupo isopropiltio, y similares, siendo más preferidos el grupo metiltio o el grupo etiltio.

15

R^1 puede tener un grupo alquilsulfamoilo como un sustituyente. El grupo alquilsulfamoilo incluye los mismos grupos como se definieron anteriormente. El grupo alquilsulfamoilo preferido incluye preferiblemente, por ejemplo, grupo metilsulfamoilo, grupo etilsulfamoilo, grupo propilsulfamoilo y similares, siendo más preferidos el grupo metilsulfamoilo o el grupo etilsulfamoilo.

20

R^1 puede tener un grupo dialquilsulfamoilo como un sustituyente. El grupo dialquilsulfamoilo incluye los mismos grupos como se definieron anteriormente. El grupo dialquilsulfamoilo preferido incluye específicamente,

25

por ejemplo, grupo dimetilsulfamoilo, grupo dietilsulfamoilo y similares, siendo más preferido el grupo dimetilsulfamoilo.

R¹ puede tener un grupo alquilsulfinilo como un sustituyente. El grupo
5 alquilsulfinilo incluye los mismos grupos como se definieron anteriormente. El
grupo alquilsulfinilo preferido incluye específicamente, por ejemplo, grupo
metilsulfinilo, grupo etilsulfinilo, grupo propilsulfinilo, grupo isopropilsulfinilo, y
similares, siendo más preferidos el grupo metilsulfinilo o el grupo etilsulfinilo.

10 R¹ puede tener un grupo alquilsulfonilo como un sustituyente. El grupo
alquilsulfonilo incluye los mismos grupos como se definieron anteriormente. El
grupo alquilsulfonilo preferido incluye específicamente, por ejemplo, grupo
metilsulfonilo, grupo etilsulfonilo, grupo propilsulfonilo, grupo isopropilsulfonilo,
y similares, siendo más preferidos el grupo metilsulfonilo o el grupo etilsulfonilo.

15

R¹ puede tener un grupo alquilsulfonilamino como un sustituyente. El
grupo alquilsulfonilamino incluye los mismos grupos como se definieron
anteriormente. El grupo alquilsulfonilamino preferido incluye específicamente,
por ejemplo, grupo metilsulfonilamino, grupo etilsulfonilamino, grupo
20 propilsulfonilamino, grupo isopropilsulfonilamino, y similares, siendo más
preferidos el grupo metilsulfonilamino o el grupo etilsulfonilamino.

R¹ puede tener un grupo alcoxycarbonilo como un sustituyente. El grupo
alcoxycarbonilo incluye los mismos grupos como se definieron anteriormente.
25 El grupo alcoxycarbonilo preferido incluye específicamente, por ejemplo, grupo
metoxycarbonilo, grupo etoxycarbonilo, grupo isopropoxycarbonilo, grupo

propoxilcarbonilo, y similares, siendo más preferidos el grupo metoxicarbonilo o el grupo etoxicarbonilo.

R¹ puede tener un grupo alquilamino como un sustituyente. El grupo alquilamino incluye los mismos grupos como se definieron anteriormente. El grupo alquilamino preferido incluye específicamente, por ejemplo, grupo metilamino, grupo etilamino, y similares, siendo más preferido el grupo metilamino.

10 R¹ puede tener un grupo N,N-di-C₁-C₆ alquilamino como un sustituyente. El grupo N,N-di-C₁-C₆ alquilamino preferido incluye específicamente, por ejemplo, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo etil-metil-amino y similares, siendo más preferido el grupo dimetilamino.

15 R¹ puede tener un grupo amino cíclico de 5- o 6- miembros como un sustituyente. El grupo amino cíclico de 5- o 6- miembros incluye los mismos grupos como se definieron anteriormente "grupo amino cíclico". El "sustituyente contenido en R¹" preferido incluye específicamente, por ejemplo, grupo pirrolidinilo, grupo piperazinilo, grupo morfolinilo, y similares, siendo más preferidos el grupo piperidinilo o el grupo morfolinilo.

25 Con respecto al sustituyente en R¹, es preferido un átomo de hidrógeno, grupo alquilo inferior, grupo alcoxi inferior, grupo carbamoilo, grupo alquil carbamoilo, grupo ciano, grupo trifluorometilo, átomo de halógeno, grupo alcanoilo C₂-C₆, grupo alcanoilamino N-C₂-C₆, grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, grupo alquilamino C₁-C₆, o grupo aminoalquilo, y entre ellos es más preferido el grupo

alquilo inferior, grupo alcoxi inferior, grupo alquil carbamoilo, átomo de halógeno, grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, o grupo aminoalquilo,

Por lo tanto, con respecto a $-X^1R^1$, para ser más específicos, los

5 preferidos son el grupo fenilsulfanilo, grupo 4-hidroxietil-fenilsulfanilo, grupo 3-hidroximetil-fenilsulfanilo, grupo 2-hidroximetil-sulfanilo, grupo 4-metil-fenilsulfanilo, grupo 3-metil-fenilsulfanilo, grupo 2-metil-fenilsulfanilo, grupo 4-isopropil-fenilsulfanilo, grupo 4-metoxi-fenilsulfanilo, grupo 4-metoximetil-fenilsulfanilo, grupo 3-metoxi-fenilsulfanilo, grupo 2-etoxi-fenilsulfanilo, grupo 4-etoxi-fenilsulfanilo, grupo 4-hidroximetil-fenilsulfanilo, grupo 4-hidroxietiloxi-fenilsulfanilo, grupo 4-carbamoil-fenilsulfanilo, grupo 4-metilcarbamoil-fenilsulfanilo, grupo 4-dimetilcarbamoil-fenilsulfanilo, grupo 4-isopropilcarbamoil-fenilsulfanilo, grupo 4-ciano-fenilsulfanilo, grupo 4-trifluorometil-fenilsulfanilo, grupo 4-fluoro-fenilsulfanilo, grupo 3-cloro-fenilsulfanilo, grupo 2-fluoro-fenilsulfanilo, grupo 4-metilcarbamoil-fenilsulfanilo, grupo 4-etilcarbamoil-fenilsulfanilo, grupo 3-metilcarbonil-fenilsulfanilo, grupo 3-etilcarbonil-fenilsulfanilo, grupo 4-metilcarbonil-amino-fenilsulfanilo, grupo 4-etilcarbonil-fenilsulfanilo, grupo 4-isopropilcarbonil-fenilsulfanilo, grupo 4-metilsulfonil-fenilsulfanilo, grupo 3-etilsulfonil-fenilsulfanilo, grupo 4-metilsulfonil-fenilsulfanilo, grupo 4-isopropilsulfonil-fenilsulfanilo, grupo 4-metilamino-fenilsulfanilo, grupo 3-etilamino-fenilsulfanilo, grupo 2-metilamino-fenilsulfanilo, grupo 4-aminometil-fenilsulfanilo, grupo 3-aminometil-fenilsulfanilo, grupo 4-aminoetil-fenilsulfanilo, grupo 4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanilo, grupo tiazol-2-il-sulfanilo, grupo 4-hidroximetil-tiazol-2-il-sulfanilo, grupo 5-hidroximetil-tiazol-2-il-sulfanilo, grupo 4-hidroxietil-tiazol-2-il-sulfanilo, grupo 4-metil-tiazol-2-il-sulfanilo, grupo 5-metil-tiazol-2-il-sulfanilo, grupo 4-etil-tiazol-2-il-sulfanilo, grupo

10

15

20

25

4-metoxi-tiazol-2-il-sulfanilo, grupo 4-etoxi-tiazol-2-il-sulfanilo, grupo 4-
 carbamoil-tiazol-2-il-sulfanil, grupo 5-carbamoil-tiazol-2-il-sulfanil, grupo 4-
 metilcarbamoil-tiazol-2-il-sulfanil, grupo 4-etilcarbamoil-tiazol-2-il-sulfanil, grupo
 4-isopropil-tiazol-2-il-sulfanil, grupo 4-ciano-tiazol-2-il-sulfanil, grupo 4-cloro-
 5 tiazol-2-il-sulfanil, grupo 4-fluoro-tiazol-2-il-sulfanil, grupo 4-metilcarbonil-tiazol-
 2-il-sulfanil, grupo 4-etilcarbonil-tiazol-2-il-sulfanil, grupo 4-etilcarbonilamino-
 tiazol-2-il-sulfanil, grupo 4-metilcarbonilamino-tiazol-2-il-sulfanil, grupo 4-
 metilsulfonil-tiazol-2-il-sulfanil, grupo 4-etilsulfonil-tiazol-2-il-sulfanil, grupo 3-
 metilsulfonil-tiazol-2-il-sulfanil, grupo 4-isopropilsulfonil-tiazol-2-il-sulfanil, grupo
 10 4-metilamino-tiazol-2-il-sulfanil, grupo 3-metilamino-tiazol-2-il-sulfanil, grupo 4-
 etilamino-tiazol-2-il-sulfanil, grupo 4-aminometil-tiazol-2-il-sulfanil, grupo 4-
 aminoetil-tiazol-2-il-sulfanil, grupo piridin-2-il-sulfanil, grupo piridin-3-il-sulfanil,
 grupo piridin-4-il-sulfanil, grupo 6-hidroximetil-piridin-3-il-sulfanil, grupo 4-
 hidroximetil-piridin-5-il-sulfanil, grupo 4-hidroximetil-piridin-6-il-sulfanil, grupo 3-
 15 hidroximetil-piridin-6-il-sulfanil, grupo 4-metil-piridin-5-il-sulfanil, grupo 4-metil-
 piridin-6-il-sulfanil, grupo 6-metil-piridin-3-il-sulfanil, grupo 6-metoxi-piridin-3-il-
 sulfanil, grupo 6-etoxi-piridin-3-il-sulfanil, grupo 6-metil-piridin-6-il-sulfanil, grupo
 2-carbamoil-piridin-4-il-sulfanil, grupo 6-carbamoil-piridin-3-il-sulfanil, grupo 6-
 metilcarbamoil-piridin-3-il-sulfanil, grupo 2-metilcarbamoil-piridin-4-il-sulfanil,
 20 grupo 2-ciano-piridin-4-il-sulfanil, grupo 6-ciano-piridin-3-il-sulfanil, grupo 2-
 trifluorometil-piridin-4-il-sulfanil, grupo 6-trifluorometil-piridin-3-il-sulfanil, grupo
 2-cloro-piridin-4-il-sulfanil, grupo 6-cloro-piridin-3-il-sulfanil, grupo 2-fluoro-
 piridin-4-il-sulfanil, grupo 6-fluoro-piridin-3-il-sulfanil, grupo 2-metilcarbonil-
 piridin-4-il-sulfanil, grupo 6-metilcarbonil-piridin-3-il-sulfanil, grupo 2-etilcarbonil-
 25 piridin-4-il-sulfanil, grupo 6-etilcarbonil-piridin-3-il-sulfanil, grupo 2-metilsulfonil-
 piridin-4-il-sulfanil, grupo 6-metilsulfonil-piridin-3-il-sulfanil, grupo 2-etilsulfonil-

piridin-4-il-sulfanil, grupo 6-isopropilsulfonil-piridin-3-il-sulfanil, grupo 2-
 metilcarbonilamino-piridin-4-il-sulfanil, grupo 6-metilcarbonilamino-piridin-3-il-
 sulfanil, grupo 2-metilamino-piridin-4-il-sulfanil, grupo 6-metilamino-piridin-3-il-
 sulfanil, grupo 2-etilamino-piridin-4-il-sulfanil, grupo 6-etilamino-piridin-3-il-
 5 sulfanil, grupo 2-aminometil-piridin-4-il-sulfanil, grupo 6-aminometil-piridin-3-il-
 sulfanil, grupo 4-hidroxietil-fenilamino, grupo 3-hidroximetil-fenilamino, grupo 2-
 hidroximetil-fenilamino, grupo 4-metil-fenilamino, grupo 3-metil-fenilamino,
 grupo 2-metil-fenilamino, grupo 4-etil-fenilamino, grupo 4-isopropil-fenilamino,
 grupo 4-metoxi-fenilamino, grupo 3-metoxi-fenilamino, grupo 2-etoxi-fenilamino,
 10 grupo 4-etoxi-fenilamino, grupo 4-hidroximetil-fenilamino, grupo 4-carbamoil-
 fenilamino, grupo 4-metilcarbamoil-fenilamino, grupo 4-isopropilcarbamoil-
 fenilamino, grupo 4-ciano-fenilamino, grupo 4-trifluorometil-fenilamino, grupo 4-
 fluoro-fenilamino, grupo 3-cloro-fenilamino, grupo 2-fluoro-fenilamino, grupo 4-
 metilcarbonil-fenilamino, grupo 4-etilcarbonil-fenilamino, grupo 3-metilcarbonil-
 15 fenilamino, grupo 3-etilcarbonil-fenilamino, grupo 4-metilcarbonilamino-
 fenilamino, grupo 4-etilcarbonilamino-fenilamino, grupo 4-
 isopropilcarbonilamino-fenilamino, grupo 4-metilsulfonilo-fenilamino, grupo 3-
 etilsulfonilo-fenilamino, grupo 4-isopropilsulfonilo-fenilamino, grupo 4-
 metilamino-fenilamino, grupo 3-etilamino-fenilamino, grupo 4-aminometilo-
 20 fenilamino, grupo 3-aminometilo-fenilamino, grupo 4-aminoetilo-fenilamino,
 grupo 3-aminoetilo-fenilamino, grupo 4-metil-tiazol-2-il-amino, grupo 5-metil-
 tiazol-2-il-amino, grupo 4-etil-tiazol-2-il-amino, grupo 5-etil-tiazol-2-il-amino,
 grupo 4-etoxi-tiazol-2-il-amino, grupo 5-metoxi-tiazol-2-il-amino, grupo 4-
 carbamoil-tiazol-2-il-amino, grupo 5-carbamoil-tiazol-2-il-amino, grupo 4-
 25 metilcarbamoil-tiazol-2-il-amino, grupo 4-etilcarbamoil-tiazol-2-il-amino, grupo 4-
 metil-tiazol-2-il-amino, grupo 4-etil-tiazol-2-il-amino, grupo 4-ciano-tiazol-2-il-

amino, grupo 4-cloro-tiazol-2-il-amino, grupo 4-fluoro-tiazol-2-il-amino, grupo 4-metilcarbamoil-tiazol-2-il-amino, grupo 4-etilcarbamoil-tiazol-2-il-amino, grupo 4-isopropil-tiazol-2-il-amino, grupo 4-ciano-tiazol-2-il-amino, grupo 4-cloro-tiazol-2-il-amino, grupo 4-fluoro-tiazol-2-il-amino, grupo 4-metilcarbonil-tiazol-2-il-amino, grupo 4-etilcarbonil-tiazol-2-il-amino, grupo 4-cloro-tiazol-2-il-amino, grupo 4-fluoro-tiazol-2-il-amino, grupo 4-metilcarbamoil-tiazol-2-il-amino, grupo 4-etilcarbonilamino-tiazol-2-il-amino, grupo 4-cloro-tiazol-2-il-amino, grupo 4-fluoro-tiazol-2-il-amino, grupo 4-metilcarbamoil-tiazol-2-il-amino, grupo 4-metilcarbonilamino-tiazol-2-il-amino, grupo 4-metilsulfonil-tiazol-2-il-amino, grupo 4-etilsulfonil-tiazol-2-il-amino, grupo 3-metilsulfonil-tiazol-2-il-amino, grupo 4-isopropil-sulfonil-tiazol-2-il-amino, grupo 4-metilamino-tiazol-2-il-amino, grupo 3-metilamino-tiazol-2-il-amino, grupo 4-etilamino-tiazol-2-il-amino, grupo 4-aminometil-tiazol-2-il-amino, grupo 4-aminoetil-tiazol-2-il-amino, grupo 3-aminometil-tiazol-2-il-amino, grupo piridin-4-il-amino, grupo 6-hidroximetil-piridin-3-il-amino, grupo 3-hidroximetil-piridin-4-il-amino, grupo 4-hidroximetil-piridin-4-il-amino, grupo 5-hidroximetil-piridin-4-il-amino, grupo 3-metil-piridin-4-il-sulfanilo, grupo 4-metil-piridin-2-il-amino, grupo 6-metil-piridin-3-il-amino, grupo 6-metoxi-piridin-3-il-amino, grupo 6-metil-piridin-3-il-amino, grupo 2-carbamoil-piridin-4-il-amino, grupo 6-carbamoil-piridin-3-il-amino, grupo 6-metilcarbamoil-piridin-3-il-amino, grupo 2-metilcarbamoil-piridin-4-il-amino, grupo 2-ciano-piridin-4-il-amino, grupo 6-ciano-piridin-3-il-amino, grupo 2-trifluorometil-4-il-amino, grupo 6-trifluorometil-piridin-3-il-amino, grupo 2-cloro-piridin-4-il-amino, grupo 6-cloro-piridin-3-il-amino, grupo 2-fluoro-piridin-4-il-amino, grupo 6-fluoro-piridin-3-il-amino, grupo 2-metilcarbonil-piridin-4-il-amino, grupo 6-metilcarbonil-piridin-3-il-amino, grupo 2-etilcarbonil-piridin-4-il-amino, grupo 6-etilcarbonil-piridin-3-il-amino, grupo 2-metilsulfonil-piridin-4-il-amino, grupo 6-metilsulfonil-piridin-3-

- ilamino, grupo 2-etilsulfonil-piridin-4-ilamino, grupo 6-isopropilsulfonil-piridin-3-ilamino, grupo 2-metilcarbonil-amino-piridin-4-ilamino, grupo 6-metilcarbonilamino-piridin-3-ilamino, grupo 2-metilamino-piridin-4-ilamino, grupo 6-metilamino-piridin-3-ilamino, grupo 2-etilamino-piridin-4-ilamino, grupo 6-etilamino-piridin-3-ilamino, grupo 2-aminometil-piridin-4-ilamino, grupo 6-aminometil-piridin-3-ilamino, grupo 4-hidroximetil-fenoxi, grupo 4-hidroxietil-fenoxi, grupo 3-hidroximetil-fenoxi, grupo 3-hidroxietil-fenoxi, grupo 4-metil-fenoxi, grupo 3-etil-fenoxi, grupo 4-metoxi-fenoxi, grupo 3-metoxi-fenoxi, grupo 4-etoxi-fenoxi, grupo 4-carbamoil-fenoxi, grupo 3-carbamoil-fenoxi, grupo 4-metilcarbamoil-fenoxi, grupo 3-isopropilcarbamoil-fenoxi, grupo 4-ciano-fenoxi, grupo 3-ciano-fenoxi, grupo 4-trifluorometil-fenoxi, grupo 3-trifluorometil-fenoxi, grupo 4-cloro-fenoxi, grupo 3-cloro-fenoxi, grupo 4-fluoro-fenoxi, grupo 3-fluoro-fenoxi, grupo 4-metilcarbonil-fenoxi, grupo 3-metilcarbonil-fenoxi, grupo 4-etilcarbonil-fenoxi, grupo 4-metilcarbonilamino-fenoxi, grupo 3-metilcarbonilamino-fenoxi, grupo 4-metilsulfonil-fenoxi, grupo 3-metilsulfonil-fenoxi, grupo 4-etilsulfonil-fenoxi, grupo 3-etilsulfonil-fenoxi, grupo 4-metilamino-fenoxi, grupo 3-metilamino-fenoxi, grupo 4-etilamino-fenoxi, grupo 3-etilamino-fenoxi, grupo 4-aminometil-fenoxi, grupo 3-aminometil-fenoxi, grupo 4-aminoetil-fenoxi, grupo 3-aminoetil-fenoxi, grupo 4-hidroxietil-fenilmetilamino, grupo 3-hidroximetil-fenilmetilamino, grupo 2-hidroximetil-fenilmetilamino, grupo 4-metil-fenilmetilamino, grupo 3-metil-fenilmetilamino, grupo 2-metil-fenilmetilamino, grupo 4-etil-fenilmetilamino, grupo 4-isopropil-fenilmetilamino, grupo 4-metoxi-fenilmetilamino, grupo 3-metoxi-fenilmetilamino, grupo 2-etoxi-fenilmetilamino, grupo 4-etoxi-fenilmetilamino, grupo 4-hidroximetil-fenilmetilamino, grupo 4-carbamoil-fenilmetilamino, grupo 4-metilcarbamoil-fenilmetilamino, grupo 4-isopropilcarbamoilo-fenilmetilamino, grupo 4-ciano-

fenilmetilamino, grupo 4-trifluorometil-fenilmetilamino, grupo 4-fluoro-
 fenilmetilamino, grupo 3-cloro-fenilmetilamino, grupo 2-cloro-fenilmetilamino,
 grupo 2-fluoro-fenilmetilamino, grupo 4-metilcarbonil-fenilmetilamino, grupo 4-
 etilcarbonil-fenilmetilamino, grupo 3-metilcarbonil-fenilmetilamino, grupo 3-
 5 etilcarbonil-fenilmetilamino, grupo 4-metilcarbonilamino-fenilmetilamino, grupo
 4-etilcarbonilamino-fenilmetilamino, grupo 4-isopropilcarbonilamino-
 fenilmetilamino, grupo 4-metilsulfonil-fenilmetilamino, grupo 3-etilsulfonil-
 fenilmetilamino, grupo 4-isopropilsulfonil-fenilmetilamino, grupo 4-metilamino-
 fenilmetilamino, grupo 3-etilamino-fenilmetilamino, grupo 4-aminometil-
 10 fenilmetilamino, grupo 3-aminometil-fenilmetilamino, grupo 4-aminoetil-
 fenilmetilamino, grupo 3-aminoetil-fenilmetilamino, grupo 4-metil-tiazol-
 ilmetilamino, grupo 5-metil-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-etil-tiazol-2-
 ilmetilamino, grupo 5-etil-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-etoxi-tiazol-2-
 ilmetilamino. grupo 5-metoxi-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-carbamoil-tiazol-2-
 15 ilmetilamino, grupo 5-carbamoil-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-metilcarbamoil-
 tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-etilcarbamoil-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-metil-
 tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-etil-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-ciano-tiazol-2-
 ilmetilamino, grupo 4-cloro-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-fluoro-tiazol-2-
 ilmetilamino, grupo 4-metilcarbamoil-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-etilcarbamoil-
 20 tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-isopropil-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-ciano-
 tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-cloro-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-fluoro-tiazol-2-
 ilmetilamino, grupo 4-metilcarbonil-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-metil-tiazol-2-
 ilmetilamino, grupo 4-etilcarbonil-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-
 etilcarbonilamino-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-metilcarbonilamino-tiazol-2-
 25 ilmetilamino, grupo 4-metilsulfonil-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-etilsulfonil-
 tiazol-2-ilmetilamino, grupo 3-metilsulfonil-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-

isopropil-sulfonil-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-metilamino-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 3-metilamino-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-etilamino-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-aminometil-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 4-aminoetil-tiazol-2-ilmetilamino, grupo 3-aminometil-tiazol-2-ilmetilamino, grupo piridin-4-ilmetilamino, grupo 6-hidroximetil-piridin-3-ilmetilamino, grupo 3-hidroximetil-piridin-4-ilmetilamino, grupo 4-hidroximetil-piridin-2-ilmetilamino, grupo 5-hidroximetil-piridin-2-ilmetilamino, grupo 3-metil-piridin-4-il-sulfanil, grupo 4-metil-piridin-2-ilmetilamino, grupo 6-metil-piridin-3-ilmetilamino, grupo 6-metoxi-piridin-3-ilmetilamino, grupo 6-metil-piridin-3-ilmetilamino, grupo 2-carbamoil-piridin-4-ilmetilamino, grupo 6-carbamoil-piridin-3-ilmetilamino, grupo 6-metilcarbamoil-piridin-3-ilmetilamino, grupo 2-metilcarbamoil-piridin-4-ilmetilamino, grupo 2-ciano-piridin-4-ilmetilamino, grupo 6-ciano-piridin-3-ilmetilamino, grupo 6-hidroximetil-piridin-3-ilmetilamino, grupo 2-trifluorometil-4-ilmetilamino, grupo 6-trifluorometil-piridin-3-ilmetilamino, grupo 2-cloro-piridin-4-ilmetilamino, grupo 6-cloro-piridin-3-ilmetilamino, grupo 2-fluoro-piridin-4-ilmetilamino, grupo 6-fluoro -piridin-3-ilmetilamino, grupo 2-metilcarbonil-piridin-4-ilmetilamino, grupo 6-metilcarbonil-piridin-3-ilmetilamino, grupo 2-etilcarbonil-piridin-4-ilmetilamino, grupo 6-etilcarbonil-piridin-3-ilmetilamino, grupo 2-metilsulfonil-piridin-4-ilmetilamino, grupo 6-metilsulfonil-piridin-3-ilmetilamino, grupo 2-etilsulfonil-piridin-4-ilmetilamino, grupo 6-isopropilsulfonil-piridin-3-ilmetilamino, grupo 2-metilcarbonilamino-piridin-4-ilmetilamino, grupo 6-metilcarbonilamino-piridin-3-ilmetilamino, grupo 2-metilamino-piridin-4-ilmetilamino, grupo 6-metilamino-piridin-3-ilamino, grupo 2-etilamino-piridin-4-ilamino, grupo 6-etilamino-piridin-3-ilamino, grupo 2-aminometil-piridin-4-ilamino, grupo 6-aminometil-piridin-3-ilmetilamino, grupo 3-hidroximetil-fenilmetilo, grupo 2-hidroximetil-fenilmetilo, grupo 4-metil-fenilmetilo grupo 3-

metil-fenilmetilo, grupo 2-metil-fenilmetilo, grupo 4-metil-fenilmetilo, grupo 4-
 isopropil-fenilmetilo, grupo 4-metoxi-fenilmetilo, grupo 3-metoxi-fenilmetilo,
 grupo 2-etoxi-fenilmetilo, grupo 4-etoxi-fenilmetilo, grupo 4-hidroximetil-
 fenilmetilo, grupo 4-carbamoil-fenilmetilo, grupo 4-metilcarbamoil-fenilmetilo,
 5 grupo 4-isopropilcarbamoil-fenilmetilo, grupo 4-ciano-fenilmetilo, grupo 4-
 trifluorometil-fenilmetilo, grupo 4-fluoro-fenilmetilo, grupo 3-cloro-fenilmetilo,
 grupo 2-fluoro-fenilmetilo, grupo 4-metilcarbonil-fenilmetilo, grupo 4-etilcarbonil-
 fenilmetilo, grupo 3-metilcarbonil-fenilmetilo, grupo 3-etilcarbonil-fenilmetilo,
 grupo 4-metilcarbonilamino-fenilmetilo, grupo 4-etilcarbonil-fenilmetilo, grupo 4-
 10 isopropilcarbonil-fenilmetilo, grupo 4-metilsulfonilo-fenilmetilo, grupo 3-
 etilsulfonilo-fenilmetilo, grupo 4-metilsulfonilo-fenilmetilo, grupo 4-
 isopropilsulfonilo-fenilmetilo, grupo 4-metilamino-fenilmetilo, grupo 3-etilamino-
 fenilmetilo, grupo 2-metilamino-fenilmetilo, grupo 4-aminometil-fenilmetilo,
 grupo 3-aminometil-fenilmetilo, grupo 4-aminoetil-fenilmetilo, grupo tiazol-2-
 15 ilmetilo, grupo 4-hidroximetil-tiazol-2-ilmetilo, grupo 5-hidroximetil-tiazol-2-ilmetilo,
 grupo 4-hidroxietil-tiazol-2-ilmetilo, grupo 4-metil-tiazol-2-ilmetilo, grupo 5-metil-
 tiazol-2-ilmetilo, grupo 4-etil-tiazol-2-ilmetilo, grupo 4-metoxi-tiazol-2-ilmetilo,
 grupo 4-etoxi-tiazol-2-ilmetilo, grupo 4-carbamoil-tiazol-2-ilmetilo, grupo 5-
 carbamoil-tiazol-2-ilmetilo, grupo 4-metilcarbamoil-tiazol-2-ilmetilo, grupo 4-
 20 etilcarbamoil-tiazol-2-ilmetilo, grupo 4-isopropil-tiazol-2-ilmetilo, grupo 4-ciano-
 tiazol-2-ilmetilo, grupo 4-cloro-tiazol-2-ilmetilo, grupo 4-fluoro-tiazol-2-ilmetilo,
 grupo 4-metilcarbonil-tiazol-2-ilmetilo, grupo 4-etilcarbonil-tiazol-2-ilmetilo,
 grupo 4-etilcarbonilamino-tiazol-2-ilmetilo, grupo 4-metilcarbonilamino-tiazol-2-
 ilmetilo, grupo 4-metilsulfonil-tiazol-2-ilmetilo, grupo 4-etilsulfonil-tiazol-2-
 25 ilmetilo, grupo 3-metilsulfonil-tiazol-2-ilmetilo, grupo 4-isopropilsulfonil-tiazol-2-
 ilmetilo, grupo 4-metilamino-tiazol-2-ilmetilo, grupo 3-metilamino-tiazol-2-

ilmetilo, grupo 4-etilamino-tiazol-2-ilmetilo, grupo 4-aminometil-tiazol-2-ilmetilo, grupo 4-aminoetil-tiazol-2-ilmetilo, grupo piridin-4-ilmetilo, grupo 6-hidroximetil-piridin-3-ilmetilo, grupo 3-hidroximetil-piridin-4-ilmetilo, grupo 4-hidroximetil-piridin-2-ilmetilo, grupo 6-hidroximetil-piridin-3-ilmetilo, grupo 3-metil-piridin-4-il-

5 sulfanilo, grupo 4-metil-piridin-2-ilmetilo, grupo 6-metil-piridin-3-ilmetilo, grupo 6-metoxi-piridin-3-ilmetilo, grupo 6-metil-piridin-3-ilmetilo, grupo 2-carbamoil-piridin-4-ilmetilo, grupo 6-carbamoil-piridin-3-ilmetilo, grupo 6-metilcarbamoil-piridin-3-ilmetilo, grupo 2-metilcarbamoil-piridin-4-ilmetilo, grupo 2-ciano-piridin-4-ilmetilo, grupo 6-ciano-piridin-3-ilmetilo, grupo grupo 2-trifluorometil-4-ilmetilo,

10 grupo 6-trifluorometil-piridin-3-ilmetilo, grupo 2-cloro-piridin-4-ilmetilo, grupo 6-cloro-piridin-3-ilmetilo, grupo 2-fluoro-piridin-4-ilmetilo, grupo 6-fluoro-piridin-3-ilmetilo, grupo 2-metilcarbonil-piridin-4-ilmetilo, grupo 6-metilcarbonil-piridin-3-ilmetilo, grupo 2-etilcarbonil-piridin-4-ilmetilo, grupo 6-etilcarbonil-piridin-3-ilmetilo, grupo 2-metilsulfonil-piridin-4-ilmetilo, grupo 6-metilsulfonil-piridin-3-

15 ilmetilo, grupo 2-etilsulfonil-piridin-4-ilmetilo, grupo 6-isopropilsulfonil-piridin-3-ilmetilo, grupo 2-metilcarbonilamino-piridin-4-ilmetilo, grupo 6-metilcarbonilamino-piridin-3-ilmetilo, grupo 2-metilamino-piridin-4-ilmetilo, grupo 6-metilamino-piridin-3-ilamino, grupo 2-etilamino-piridin-4-ilamino, grupo 2-etilamino-piridin-5-ilamino, grupo 2-aminometil-piridin-4-ilamino, grupo 6-

20 aminometil-piridin-3-ilmetilo, etc. Entre ellos, son preferidos el grupo fenilsulfanilo, grupo 4-hidroxietil-fenilsulfanilo, grupo 4-metil-fenilsulfanilo, grupo 3-metil-fenilsulfanilo, grupo 4-metoxi-fenilsulfanilo, grupo 3-metoxi-fenilsulfanilo, grupo 4-etoxi-fenilsulfanilo, grupo 4-hidroximetil-fenilsulfanilo, grupo 4-hidroxietiloxi-fenilsulfanilo, grupo 4-carbamoil-fenilsulfanilo, grupo 4-

25 metilcarbamoil-fenilsulfanilo, grupo 4-dimetilcarbamoil-fenilsulfanilo, grupo 4-ciano-fenilsulfanilo, grupo 4-trifluorometil-fenilsulfanilo, grupo 4-fluoro-

fenilsulfanilo, grupo 3-cloro-fenilsulfanilo, grupo 2-fluoro-fenilsulfanilo, grupo 4-metilcarbonil-fenilsulfanilo, grupo 4-etilcarbonil-fenilsulfanilo, grupo 4-metilcarbonilamino-fenilsulfanilo, grupo 4-metilsulfonil-fenilsulfanilo, grupo 4-metilamino-fenilsulfanilo, grupo 4-aminometil-fenilsulfanilo, grupo 4-aminoetil-

5 fenilsulfanilo, grupo 4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanilo, grupo tiazol-2-il-sulfanilo, grupo 4-metil-tiazol-2-il-sulfanilo, grupo 5-metil-tiazol-2-il-sulfanilo, grupo piridin-4-il-sulfanil, grupo piridin-3-il-sulfanil, grupo piridin-2-il-sulfanil, grupo 6-hidroximetil-piridin-3-il-sulfanil, grupo 6-metil-piridin-3-il-sulfanil, grupo 6-metoxi-piridin-3-il-sulfanil, grupo 6-metil-piridin-3-il-sulfanil, grupo 6-carbamoil-

10 piridin-3-il-sulfanil, grupo 6-metilcarbamoil-piridin-3-il-sulfanil, grupo 2-ciano-piridin-4-il-sulfanil, grupo 6-ciano-piridin-3-il-sulfanil, grupo 6-trifluorometil-piridin-3-il-sulfanil, grupo 2-cloro-piridin-4-il-sulfanil, grupo 6-cloro-piridin-3-il-sulfanil, grupo 2-fluoro-piridin-4-il-sulfanil, grupo 6-fluoro-piridin-3-il-sulfanil, grupo 6-metilcarbonil-piridin-3-il-sulfanil, grupo 6-etilcarbonil-piridin-3-il-sulfanil,

15 grupo 6-metilsulfonil-piridin-3-il-sulfanil, grupo 6-metilcarbonilamino-piridin-3-il-sulfanil, grupo 6-metilamino-piridin-3-il-sulfanil, grupo 6-etilamino-piridin-3-il-sulfanil, grupo 6-aminometil-piridin-3-il-sulfanil, grupo 4-metil-fenilamino, grupo 4-metoxi-fenilamino, grupo 4-fluoro-fenilamino, grupo 4-metil-tiazol-2-il-amino, grupo 5-metil-tiazol-2-il-amino, grupo piridin-4-il-amino, grupo 2-metil-piridin-5-

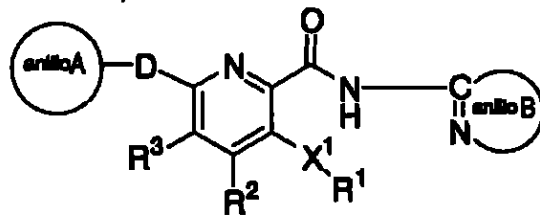
20 ilamino, grupo 4-metil-fenoxi, grupo 4-metoxi-fenoxi, grupo 4-fluoro-fenoxi, grupo 4-metil-fenilaminometil, grupo 3-metil-fenilaminometilo, grupo 2-metil-fenilaminometil, grupo 4-fluoro-fenilaminometil, grupo 2-cloro-fenilmetilamino, grupo 2-fluoro-fenilaminometilo, grupo 4-metil-tiazol-2-ilaminometilo, grupo 5-metil-tiazol-2-ilaminometilo, grupo piridin-4-ilaminometilo, grupo 6-metil-piridin-

25 3-ilaminometilo, grupo 2-metil-piridin-5-ilaminometilo, grupo 4-metil-fenilmetilo grupo 4-metoxi-fenilmetilo y grupo 4-fluoro-fenilmetilo; y son más preferidos el

grupo fenilsulfanilo, grupo 4-hidroxietil-fenilsulfanilo, grupo 4-metil-fenilsulfanilo, grupo 3-metil-fenilsulfanilo, grupo 4-metoxi-fenilsulfanilo, grupo 3-metoxi-fenilsulfanilo, grupo 4-etoxi-fenilsulfanilo, grupo 4-hidroximetil-fenilsulfanilo, grupo 4-hidroxietiloxi-fenilsulfanilo, grupo 4-carbamoil-fenilsulfanilo, grupo 4-metilcarbamoil-fenilsulfanilo, grupo 4-dimetilcarbamoil-fenilsulfanilo, grupo 4-ciano-fenilsulfanilo, grupo 4-trifluorometil-fenilsulfanilo, grupo 4-fluoro-fenilsulfanilo, grupo 3-cloro-fenilsulfanilo, grupo 2-fluoro-fenilsulfanilo, grupo 4-metilcarbonil-fenilsulfanilo, grupo 4-metilsulfonil-fenilsulfanilo, grupo 4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanilo, grupo piridin-4-il-sulfanil, grupo piridin-3-il-sulfanil, grupo 6-metoxi-piridin-3-il-sulfanil, grupo 6-metil-piridin-3-il-sulfanil, y el grupo 6-trifluorometil-piridin-3-il-sulfanil; y aún más preferidos son el grupo fenilsulfanilo, grupo 4-hidroxietil-fenilsulfanilo, grupo 4-metil-fenilsulfanilo, grupo 4-metoxi-fenilsulfanilo, grupo 4-etoxi-fenilsulfanilo, grupo 4-metilcarbamoil-fenilsulfanilo, grupo 4-dimetilcarbamoil-fenilsulfanilo, grupo 4-ciano-fenilsulfanilo, grupo 4-trifluorometil-fenilsulfanilo, grupo 4-fluoro-fenilsulfanilo, grupo 2-fluoro-fenilsulfanilo, grupo 4-metilcarbonil-fenilsulfanilo, grupo 4-metilsulfonil-fenilsulfanilo, grupo 4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanilo, grupo piridin-4-il-sulfanilo, grupo piridin-3-il-sulfanilo, grupo 6-metoxi-4-il-sulfanilo, grupo 6-metoxi-piridin-3-il-sulfanilo, y grupo 6-metil-piridin-3-il-sulfanilo.

20

Como se menciona anteriormente, los compuestos de la invención representados por la fórmula (I):



(I)

(en donde los símbolos respectivos tienen los mismos significados como se definieron anteriormente)

5

más específicamente incluyen:

por ejemplo,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

10 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

15 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(1-metil-imidazol-2-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(1-metil-1H-terazol-5-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(ciclohexilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(tiazol-2-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

3-(2-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-piridin
carboxamida,

5 3-fenilsulfanil-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilossi)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

10 3-(4-metossi-fenilmetilsulfanil)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-
2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

3-(2,4-difluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-
piridin carboxamida,

15 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-
piridin carboxamida,

3-(4-cianofenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

20 3-(piridin-4-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-tiazoleo[5,4-
b]piridin-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metossi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metossimetil-tiazol-
2-il)-2-piridin carboxamida,

25 3-(4-acetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

- 3-(tiofen-2-il-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,
- 3-(4-metoximetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-
piridin carboxamida,
- 5 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazoleo[5,4-
b]piridin-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-
2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-cloro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-
10 2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(3H-[1,2,3]triazol-4-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,
- 3-(4-metilsulfonil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-
piridin carboxamida,
- 15 3-(4-metoksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-hidroximetil-tiazol-
2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(5-metoximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-
2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-
20 piridin carboxamida,
- 3-(4-dimetilcarbamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-
2-piridin carboxamida,
- 3-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-
piridin carboxamida,
- 25 3-(4-metilcarbamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-
2-piridin carboxamida,

3-(hidroxi-etiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-dimetilaminometil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

5 3-(4-dimetilaminoetiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-hidroxi-etil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

10 3-(4-metilsulfamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-dimetilcarbamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-hidroxi-ciclohexilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

15 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(piridazin-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(pirazin-2-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(pirazin-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-[4-(1-hidroxi-etil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

25

- 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(2-metil-tiazol-4-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-dimetilcarbamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(2-metil-tiazol-4-il)-2-piridin carboxamida,
- 5 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-hidroxietiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4] triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-
- 10 2-piridin carboxamida,
- 3-(4-dimetilaminoetiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-fenoksi-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin-carboxamida,
- 3-(2-cloro-fenilmetil-amino)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-
- 15 tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3,6-bis-(piridin-2-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3,6-bis-(4-fluoro-fenilsulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3,6-bis-(tiazol-2-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3,6-bis-(5-metil-[1,3,4] tiadiazol-2-il-sulfanil-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
- 20 carboxamida,
- 3-(4-metoksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 25 3-(4-metoksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

- 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metilcarbonil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 5 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(pirimidin-4-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(piridin-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-etoxilcarbonil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 10 3-(piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metoxi-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 15 3-(piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-feniloximetil-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-fenilsulfanilmetil-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 20 3-fenilmetil-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-fluoro-fenilmetil-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-dimetilaminoetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 25

- 3-(4-dimetilaminometil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-4-il)-2-piridin carboxamida,
- 5 3-(4-dimetilcarbamoilmetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-hidroxietil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(5-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 10 3-(6-metoxicarbonil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 15 3-(pirimidin-5-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-hidroximetil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-[4-(1-metil pirolidin-3-iloxi)-fenilsulfanil]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 20 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 25 3-(1-oxi-6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

- 3-(4-dietilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-pirrolidinoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 5 3-(6-dimetilaminoetiloxi-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(pirazol-4-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 10 3-(4-carbamoilmetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(5-bromo-6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 15 3-[4-(2-hidroxietil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadizol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-[4-(2-hidroxietil-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadizol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 20 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 25 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

- 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,5]tiadiazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 5 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metoksi-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-
- 10 (3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(2-fluoro-piridin-4-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(2-metoksi-pirimidin-5-ilsulfanil)-6-(2H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 15 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-hidroxietiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadizol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-dietilcarbamoilmetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-
- 20 (tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-ciclopropil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 25 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(pirazol-4-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

- 3-(6-etoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-dimetilaminosulfonil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 5 3-(5-fluoro-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,4]triazin-3-il)-2-
- 10 piridin carboxamida,
- 3-(4-carboxi-fenilsulfanil)-6-(5-metil-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-etoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(pirazin-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 15 3-(imidazo-[1,2-a]piridin-6-ilsulfanil)-6-(4H[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(2-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazoleo[4,5-b]piridin-
- 20 2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(5-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4,4-difluorometiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(piridin-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 25 3-(6-metil-piridin-3-ilfenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

- 3-(6-hidroxietil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 5 3-(2-metil-imidazo-[1,2-a]piridin-6-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-hidroximetil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-[4-(2-hidroxietil-fenilsulfanil)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 10 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(5-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(1-metil-1H-indazol-5-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 15 3-(3-metil-[1,2,4]-triazoleo-[4,3-a]piridin-7-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(1-oxi-6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-hidroximetil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 20 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 25 3-(6-metoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

- 3-[4-(1H-imidazol-1-il)-fenilsulfanil]-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadizol-5-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 5 3-(6-metoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-etoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoximetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 10 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 15 3-[4-(1-metoxietil)-fenilsulfanil]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-trifluorometiltiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 20 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-trifluorometiltiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 25 3-[4-(1,1-dimetil-1-hidroxi-metil)-fenilsulfanil]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

- 3-(3,4-difluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(3,5-difluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 5 3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,4]triazoleopiridin-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-etoximetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 10 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1H-[1,2]pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,
- 15 3-(4-hidroxietiloxi-fenilsulfanil)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida.

Entre ellos, los compuestos preferidos son:

- 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 20 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 25 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(piridin-4-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

5 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoximetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

10 3-(4-cloro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(3H-[1,2,3]triazol-4-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

15 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metilsulfonil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-hidroximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-dimetilcarbamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

25 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-hidroxietiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-N,N-dimetilamino-etiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

5 3-(4-metoksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,3]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

10 3-(4-metoksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoximetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

15 3-(hidroxietiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-dimetilaminoetiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-(4-hidroxietil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-dimetilaminoetiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

25 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

5 3-[4-(2-hidroxietil-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-etoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-

10 [1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-etoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(piridin-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida, o

15 3-(4-metoximetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida, o

Ejemplos más preferidos incluyen:

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

20

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

25 3-(4-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

- 3-(4-dimetilcarbamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-hidroxietiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 5 3-(4-N,N-dimetilamino-etiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
- 10 carboxamida,
- 3-(4-metoksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-metoximetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 15 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(hidroxietiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(4-dimetilaminoetiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 20 3-(4-hidroxietil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,
- 25 3-(4-dimetilaminoetiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

5 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-[4-(2-hidroxietil-fenilsulfanil)]-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridincarboxamida,

10 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridincarboxamida,

3-(6-etoxi-piridin-3-ilsulfanil)]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridincarboxamida,

3-(6-etoxi-piridin-3-ilsulfanil)]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(piridin-2-il)-2-piridincarboxamida,

15 3-(6-metoxi-piridin-3-ilsulfanil)]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridincarboxamida, y

3-(4-metoximetil-fenilsulfanil)]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(1-metil-1Hpirazol-3-il)-2-piridincarboxamida.

20 Los derivados piridin-2-carboxamida de la presente invención pueden existir también como sales farmacéuticamente aceptables, que incluyen las sales de adición ácida y las sales de adición básicas.

En algunos casos, los compuestos de la presente invención existen
25 como esteroisómeros o tautómeros, tales como isómeros ópticos, diasteroisómeros, o isómeros geométricos dependiendo de la ubicación de los

sustituyentes. Todos de tales isómeros están naturalmente incluidos en la presente invención. Adicionalmente, las mezclas de estos isómeros en la proporción opcional también están incluidos en la presente invención.

5 Los compuestos de la presente invención tienen actividad de activación de la glucoquinasa, y por ende, son útiles como agentes terapéuticos y/o agentes preventivos para la diabetes mellitus como también para complicaciones diabéticas.

10 La complicación diabética significa enfermedades causadas por el desarrollo de la diabetes mellitus e incluye, por ejemplo, neuropatía diabética, retinopatía diabética, neurosis diabética, arteriosclerosis diabética, y etcétera.

Los compuestos de la presente invención son aplicables a tanto diabetes mellitus dependiente de la insulina (IDDM) y diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM).

15

Se considera que la diabetes mellitus dependiente de la insulina (IDDM) se desarrolla por el incremento de la resistencia a la insulina debido a la obesidad adicionalmente a una pre-disposición genética de la reducción de la secreción de la insulina y la resistencia de la insulina en el músculo esquelético, principalmente en adultos. Se ha propuesto clasificar la diabetes mellitus dependiente de la insulina en el tipo I y el tipo II dependiendo de la predisposición.

20

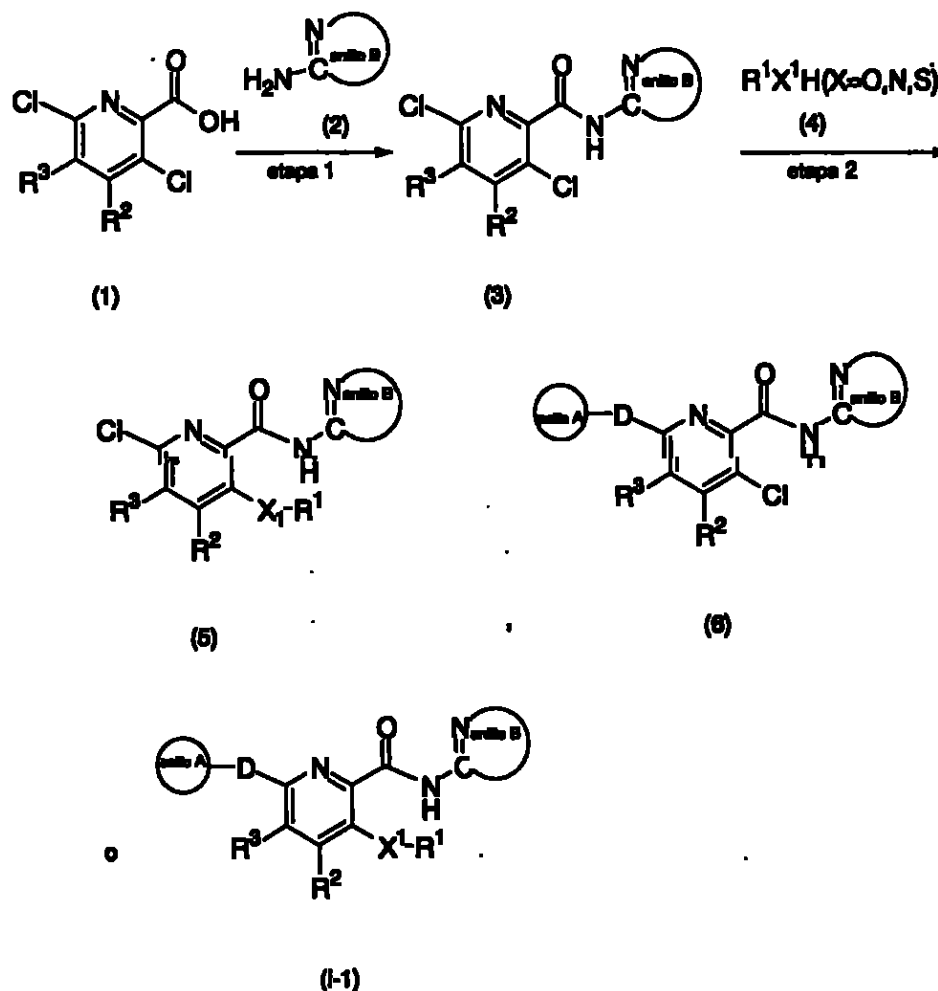
25

Los compuestos de la presente invención son considerados como efectivos, no solamente para diabetes mellitus dependiente de la insulina tipo I, sino también para la diabetes del tipo II, por lo cual están lejos de los fármacos diabéticos empleados que no han sido capaces de reducir suficientemente el
5 nivel de azúcar en la sangre.

En la diabetes mellitus tipo II, el azúcar en la sangre después de las comidas se mantiene significativamente a un nivel alto durante un largo periodo de tiempo en comparación con aquella de personas saludables. Los
10 compuestos de la presente invención son útiles para tal tipo de diabetes tipo II.

Lo siguiente ilustrará el proceso para producir los compuestos de la presente invención.

15 Los compuestos (I) de la presente invención pueden ser producidos fácilmente de acuerdo con un método de reacción bien conocido o un método conocido per se. Los compuestos (I) de la presente invención pueden ser producidos en un método convencional llevado a cabo en una fase líquida, o en un método notable de fase sólida recientemente desarrollado, tal como un
20 método sintético combinatorial o un proceso sintético paralelo. Preferiblemente, se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes procesos.



(en donde los respectivos símbolos tienen los mismos significados como se
5 definieron anteriormente)

(Etapa 1)

En esta etapa, el derivado del ácido dicloropiridincarboxílico o su
derivado reactivo se deja reaccionar con el compuesto amino (2) para producir
el compuesto (3). La reacción se puede llevar a cabo mediante una reacción
10 de formación de amida por un método como el descrito previamente (por
ejemplo, Principio Básico y experimentos en Síntesis de Péptidos, Nobuo
Izumiya et al., Mazuren Co., Ltd., 1983; Síntesis Orgánica Comprehensive, 6,
Pergamon Press, 1991), por un método acorde a éste, o mediante una

combinación de estos y métodos ordinarios. Es decir, la reacción se logra en presencia de un agente de condensación bien conocido para una persona versada en la materia o un método tal como un método de activación de éster, método mezclado de anhídrido ácido, método de cloruro ácido, o método de carboiimida, los cuales pueden ser utilizados por una persona versada en el arte. Tal agente formador de amida incluye, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, N,N-diciclohexilcarbodiimida, ioduro de 1-metil-2-bromopiridenio, N,N'-carbonildiimidazol, cloruro de difenilfosforilo, difenilfosforil azida, carbonato de N,N'-disuccinimidilo, oxalato de N,N'-disuccinimidilo, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, cloroformato de etilo, cloroformato de isobutilo o hexafluorofosfato de benzotriazo-1-il-oxi-tris (dimetilamino)fosfonio. Entre estos agentes, por ejemplo, son preferidos el cloruro de tionilo, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, o el hexafluorofosfato de benzotriazo-1-il-oxi-tris (dimetilamino)fosfonio. En la reacción formadora de amida, se pueden emplear una base y un agente de condensación auxiliar junto con el agente formador de amida.

Las bases empleadas incluyen, por ejemplo, aminas alifáticas terciarias tales como trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N,N-dimetil-anilina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno (DBU), o 1,5-azabicyclo[4.3.0]nona-5-eno (DBN); y aminas aromáticas tales como piridina, 4-dimetilaminopiridina, picolina, lutidina, quinolona o isoquinolina. Entre estas, son preferidas las aminas alifáticas terciarias, particularmente, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

El agente de condensación auxiliar empleado incluye, por ejemplo, hidrato de N-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida, o 3-hidroxi-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazol. Entre ellos, se prefieren el N-hidroxibenzotriazol y similares.

5

El compuesto (2) puede ser empleado usualmente en una cantidad de 0.1 a 10 equivalentes, preferiblemente 0.5 a 3 equivalentes por un equivalente del compuesto ácido carboxílico (1) o su derivado reactivo, aunque depende del tipo de compuesto y el solvente y otras condiciones de reacción.

10

El agente formador de amida puede ser empleado en una cantidad de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente 1 a 3 equivalentes por un equivalente del compuesto ácido carboxílico (1) o su derivado reactivo, aunque depende del tipo de compuesto y el solvente y otras condiciones de reacción.

15

El agente de condensación auxiliar puede ser empleado en una cantidad de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente 1 a 3 equivalente por un equivalente del compuesto ácido carboxílico (1) o su derivado reactivo, aunque depende del tipo de compuesto y el solvente y otras condiciones de reacción.

20

La base puede ser empleada en una cantidad de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente 1 a 5 equivalentes, aunque depende del tipo de compuesto y el solvente y otras condiciones de reacción.

25

Esta no es una limitación particular en el solvente de reacción usado en esta etapa de tal modo que no se produzca ningún efecto adverso sobre la

reacción; tal solvente incluye, por ejemplo, solventes inertes, específicamente, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, acetato de etilo, acetato de metilo, acetonitrilo, benceno, xileno, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, o una mezcla de ellos. En vista del
5 mantenimiento de una temperatura adecuada de la reacción, es preferido el cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción de esta etapa puede ser usualmente una
10 temperatura de -78°C hasta la temperatura de reflujo del solvente, preferiblemente 0 a 30°C.

El tiempo de reacción de esta etapa es usualmente un periodo de 0.5 a
96 horas, preferiblemente 3 a 24 horas.

15

La base, el agente formador de amida, y el agente auxiliar de condensación empleados en esta etapa pueden ser empleados solos o en una combinación de 2 o más especies.

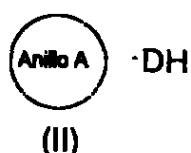
20

Cuando el compuesto (3) producido en esta etapa tiene un grupo protector sobre el sustituyente del anillo B, el grupo protector puede ser removido si es necesario. La remoción del grupo protector se puede lograr de acuerdo con un método como el descrito previamente (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica, T.W. Green, 2ª edición, John Wiley & Sons, 1991),
25 mediante un método de acuerdo a éste o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios.

Así, el compuesto resultante (3) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, cristalización, extracción con solventes, re-precipitación, cromatografía, y etcétera. Alternativamente, el compuesto (3) puede ser usado en la etapa posterior sin purificación.

(Etapa 2)

En esta etapa, el compuesto (3) producido en la Etapa 1 se deja reaccionar con el compuesto (4) representado por $R1X1H$ ($X1$ representa un átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno o átomo de azufre, $R1$ tiene los mismos significados como se definió anteriormente) o un compuesto de la fórmula (II).



para producir el compuesto (5), (6) ó (I-1).

15

El compuesto (4) empleado en esta reacción es un derivado fenol, un derivado tiol o un derivado amina. El derivado fenol incluye aquellos en los cuales el grupo hidroxilo está enlazado a un grupo arilo como también aquellos en los cuales un grupo hidroxilo está enlazado a un grupo heteroarilo de 5- a 7- miembros.

20

En esta etapa, cuando se emplea el compuesto (4), se puede producir el compuesto (5).

Mediante la reacción del compuesto representado por (5) (en donde los símbolos respectivos tienen los mismos significados como se definieron anteriormente), el compuesto de la fórmula (II-1) es un derivado fenol o un derivado tiol en el cual $-DH$ (en donde D es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre) es enlazado al anillo A del compuesto (II) (en donde el derivado fenol tiene los mismos significados como se definieron anteriormente)

En esta etapa, cuando se emplea el compuesto (II), se puede producir el compuesto (6) o (I-1).

10

El compuesto (I-1) está incluido en los compuestos (I) de la invención. En esta etapa, el compuesto (4) o (II) pueden ser empleados usualmente en una cantidad de 0.2 a 10 equivalentes, preferiblemente 1 a 3 equivalentes, por 1 equivalente del compuesto (3).

15

El compuesto (I-1) está incluido en los compuestos (I) de la invención.

20

25

Las bases empleadas en esta etapa incluyen, por ejemplo, aminas alifáticas terciarias tales como trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno (DBU), o 1,5-azabicyclo[4.3.0]nona-5-eno (DBN); aminas aromáticas tales como piridina, 4-dimetilaminopiridina, picolina, lutidina, quinolona o isoquinolina metales alcalinos tales como potasio metálico, sodio metálico, o litio metálico; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio o hidruro de potasio; compuestos de metal alcalino tales como butillitio; alcóxidos de metal alcalino tales como

ter-butilato de potasio, etilato de sodio, o metilato de sodio; hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio; y carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio. Entre estas, son preferidas las aminas alifáticas terciarias, hidruros de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino o alcóxidos de metal alcalino, y específicamente trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, hidruro de sodio o carbonato de potasio, o alcóxidos de metal alcalino tales como ter.butilato de potasio, etilato de sodio, o metilato de sodio.

10 La base usada en esta etapa puede ser empleada usualmente en una cantidad de 0.2 a 10 equivalentes, preferiblemente 1 a 5 equivalentes, por 1 equivalente del compuesto (3), aunque depende del tipo de compuesto y solvente utilizado.

15 No existe limitación particular en el solvente de reacción empleado tan solo que no produzca ningún efecto adverso sobre la reacción, tal solvente incluye, por ejemplo, solventes orgánicos inertes. Específicamente incluye, por ejemplo, clc ruo de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetona, etanol, isopropanol, ter-butanol, ter-amil alcohol, acetato de etilo, acetato de metilo, 20 acetonitrilo, benceno, xileno, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, o una mezcla de ellos. Entre ellos, son preferidos la N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetonitrilo, isopropanol y ter-amil alcohol, son más preferidos la N,N-dimetilformamida, el 25 acetonitrilo y el isopropanol.

El tiempo de reacción es usualmente 0.2 a 100 horas, preferiblemente 1 a 40 horas.

La temperatura de reacción es usualmente de -20°C a la temperatura de ebullición del solvente empleado, preferiblemente de 0°C hasta la temperatura de ebullición del solvente.

En esta etapa, la reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método descrito previamente (Organic Letters, 2002, vo. 4, no. 20, pp 3517-3520), por un método de acuerdo con éste o por una combinación de estos y métodos ordinarios. Si se requiere, es posible adicionar un catalizador y un aditivo al medio de reacción.

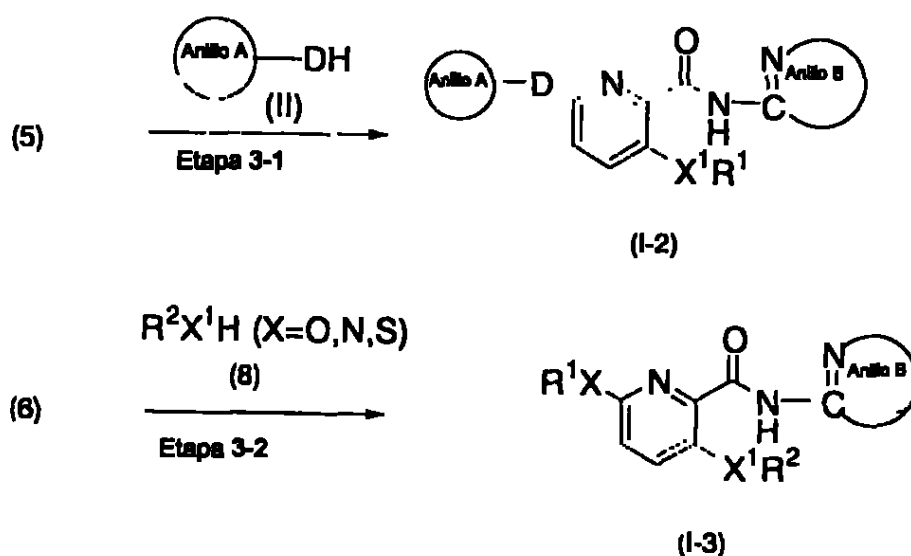
Con respecto al catalizador usado en ésta etapa, se puede emplear cualquier tipo de catalizador que acelere la reacción, incluyendo, por ejemplo, cloruro de cobre, bromuro de cobre, ioduro de cobre, óxido de cobre, acetato de cobre, y similares, siendo el ioduro de cobre el más preferido.

Con respecto al aditivo empleado en esta etapa, se puede emplear cualquier tipo de aditivo que acelere la reacción, incluyendo, por ejemplo, etilen glicol, dimetoxietano, y similares, siendo el etilen glicol el más preferido.

Así, el compuesto resultante (5) o (6) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, re-precipitación, extracción con solventes, cristalización, cromatografía, y

etcétera. Alternativamente, el compuesto (5) o (6) puede ser usado en la etapa posterior sin purificación.

Los compuestos (I-1) de la presente invención pueden ser aislados y
5 purificados por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, re-precipitación, extracción con solventes, cristalización, cromatografía, y etcétera.

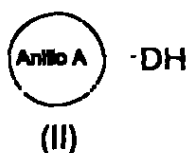


(en donde los símbolos respectivos tienen los mismos significados como se
10 definieron anteriormente)

(Etapa 3-1)

En esta etapa, el compuesto (5) producido en la Etapa 2 se deja reaccionar con un derivado fenol o tior que tiene el anillo A de la fórmula (II)

15



(en donde los símbolos respectivos tienen los mismos significados como se definieron anteriormente)

en presencia de una base para producir los compuestos (I-2) de la invención.

5 En esta etapa, la reacción se puede llevar a cabo en la misma manera que en la Etapa 2, en la condición de emplear el mismo solvente de reacción, tiempo de reacción y temperatura de reacción, y el mismo equivalente de los compuestos de partida.

10 Así, el compuesto resultante (I-1) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, extracción con solventes, cristalización, re-precipitación, cromatografía, y etcétera. Alternativamente, el compuesto (I-1) puede ser usado en la etapa posterior sin purificación.

15

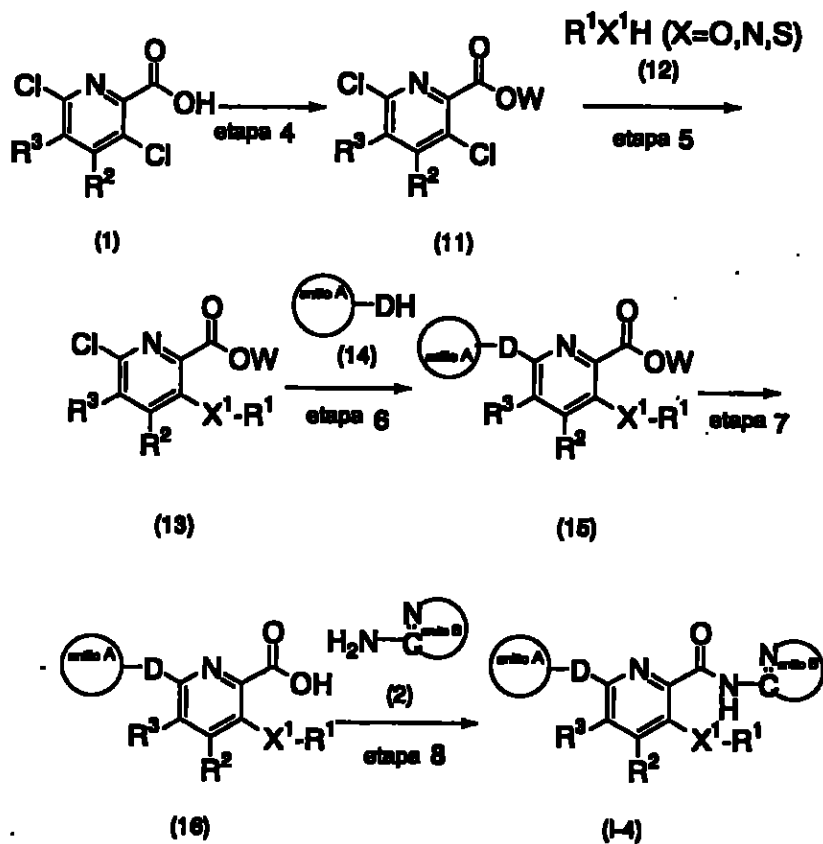
(Etapa 3-2)

 En esta etapa, el compuesto (6) producido en la Etapa 2 se deja reaccionar con un compuesto (4) representado por R^1X^1H (en donde los
símbolos respectivos tienen los mismos significados como se definieron
20 anteriormente) para producir el compuesto (I-3).

 En esta etapa, la reacción se puede llevar a cabo en la misma manera que en la Etapa 2, en la condición de emplear el mismo solvente de reacción, tiempo de reacción y temperatura de reacción, y el mismo equivalente de los
25 compuestos de partida y base.

Así, el compuesto resultante (I-3) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, cristalización, extracción con solventes, re-precipitación, cromatografía, y etcétera. Alternativamente, el compuesto (I-3) puede ser usado en la etapa 5 posterior sin purificación.

Los compuestos (I-4) de la invención también pueden ser producidos de acuerdo con el siguiente proceso.



(en donde W representa un grupo protector carboxilo; y los otros símbolos tienen los mismos significados como se definieron anteriormente)

(Etapa 4)

En esta etapa, un grupo protector es introducido en el grupo carboxilo del derivado de ácido dicloropiridin-2-carboxílico (1) para producir el compuesto

(11). El compuesto (11) se puede producir en un método públicamente conocido o un método de acuerdo con éste. No existe limitación particular en el grupo protector W del grupo carboxilo en el compuesto (11) diferente a que trabaje como un grupo protector para el carboxilo en las etapas 5 y 6 y que pueda ser fácilmente removido en la Etapa 7. Tal grupo protector incluye, por ejemplo, grupos alquilo inferior de cadena recta o ramificada tales como grupo metilo, grupo etilo y grupo ter-butilo; grupos alquilo inferior halogenados tales como 2-iodoetilo y 2,2,2-tricloroetilo; grupos alquenilo inferior tales como el grupo alilo, grupo 2-propenilo y el grupo 2-metil-2-propenilo; y grupos aralquilo tales como el grupo bencilo y el grupo PMB.

La introducción y remoción del grupo protector W en el grupo carboxilo se puede lograr de acuerdo con un método como el descrito previamente (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica, T.W. Green, 2ª edición, John Wiley & Sons, 1991), mediante un método de acuerdo a éste o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios.

Así, el compuesto resultante (11) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, cristalización, extracción con solventes, re-precipitación, cromatografía, y etcétera. Alternativamente, el compuesto (11) puede ser usado en la etapa posterior sin purificación.

(Etapa 5)

En esta etapa, el compuesto (11) producido en la Etapa 4 se deja reaccionar con un compuesto (12) representado por R^1X^1H (en donde los

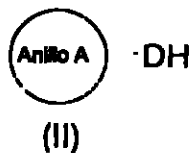
símbolos tienen los mismos significados como se definió anteriormente) para dar el compuesto (13).

En esta etapa, la reacción se puede llevar a cabo en la misma manera como en la Etapa 2, en la condición de emplear la misma temperatura de reacción, tiempo de reacción, y solvente de reacción y el mismo equivalente de los compuestos de partida y la base.

Así, el compuesto resultante (13) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, extracción con solventes, cristalización, re-precipitación, cromatografía, etcétera. Alternativamente, el compuesto (13) puede ser usado en la etapa posterior sin purificación.

(Etapa 6)

En esta etapa, el compuesto (13) producido en la Etapa 5 se deja reaccionar con un derivado fenol o tiol representado por la fórmula (II):



(en donde los respectivos símbolos tienen los mismos significados como se definieron anteriormente) para producir el compuesto (15).

Los compuestos (15) son preparados mediante la reacción de un derivado fenol o un derivado tiol. En esta reacción, el derivado fenol tiene los mismos significados como se definió anteriormente.

En esta etapa, la reacción se puede llevar a cabo en la misma manera como en la Etapa 2, en la condición de emplear el mismo tiempo de reacción, temperatura de reacción, y solvente de reacción y el mismo equivalente de los compuestos de partida y la misma cantidad de la base.

5

Así, el compuesto resultante (15) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, re-precipitación, extracción con solventes, cristalización, cromatografía, etcétera. Alternativamente, el compuesto (15) puede ser usado en la etapa posterior sin purificación.

10

(Etapa 7)

En esta etapa, el grupo protector carboxilo W del compuesto (15) producido en la Etapa 6 es removido para producir el compuesto (16).

15

La remoción del grupo protector W en el grupo carboxilo en esta etapa se puede lograr de acuerdo con un método como el descrito previamente (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica, T.W. Green, 2ª edición, John Wiley & Sons, 1991), mediante un método de acuerdo a éste o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios.

20

Así, el compuesto resultante (16) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, extracción con solventes, cristalización, re-precipitación, cromatografía, y etcétera. Alternativamente, el compuesto (16) puede ser usado en la etapa posterior sin purificación.

25

(Etapa 8)

En esta etapa, el derivado de ácido carboxílico (16) producido en la etapa 7 se deja reaccionar con el compuesto (2) para producir el compuesto (I-4) de la invención.

5

La reacción empleada en esta etapa es la llamada reacción formadora de amida, la cual se puede llevar a cabo en la misma manera que en la Etapa 1, en la condición de emplear la misma temperatura de reacción y tiempo de reacción, y el mismo equivalente de los compuestos de partida y la misma cantidad del agente de condensación y el agente auxiliar.

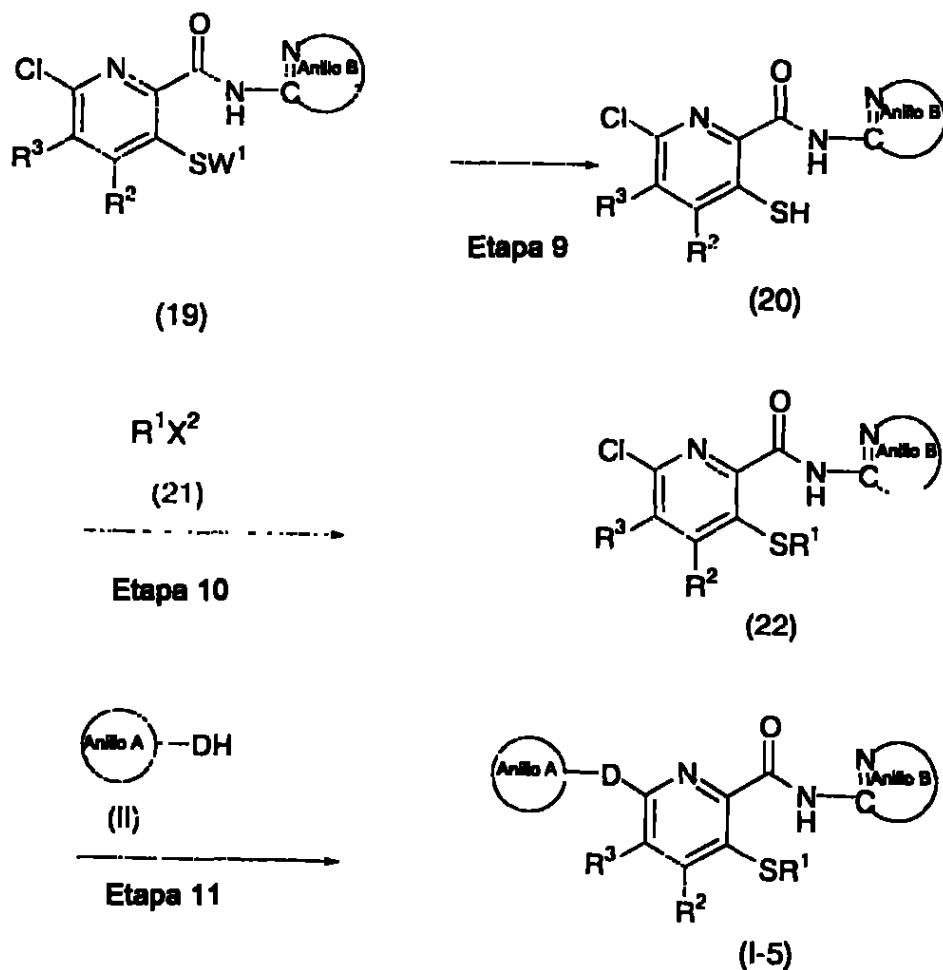
10

Así, el compuesto resultante (I-4) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, extracción con solventes, cristalización, re-precipitación, cromatografía, y etcétera. Alternativamente, el compuesto (I-4) puede ser usado en la etapa posterior sin purificación.

15

Los compuestos (I-5) de la presente invención también se pueden producir de acuerdo con el siguiente proceso.

20



(en donde W1 representa un grupo protector de tiol; x^2 representa un grupo saliente; y los otros símbolos tienen los mismos significados como se definieron anteriormente)

(Etapa 9)

En esta etapa, el grupo protector tiol del compuesto (19) es removido para producir el compuesto (20).

10

La remoción del grupo protector en el grupo tiol en esta etapa se puede lograr de acuerdo con un método como el descrito previamente (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica, T.W. Green, 2ª edición, John Wiley & Sons,

1991), mediante un método de acuerdo a éste o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios.

Con respecto al grupo protector tiol W1, se puede emplear cualquier tipo de grupos de manera tal que puedan ser removidos fácilmente en esta etapa para producir el grupo SH. Tal grupo protector tiol W1 incluye, por ejemplo, grupos acilo tales como el grupo acetilo o el grupo benzoilo, o grupos aralkilo sustituidos tales como el grupo tritilo o el grupo 4-metoxibencilo.

Así, el compuesto resultante (20) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, extracción con solventes, cristalización, re-precipitación, cromatografía, y etcétera. Alternativamente, el compuesto (20) puede ser usado en la etapa posterior sin purificación.

15

(Etapa 10)

En esta etapa, el compuesto (20) producido en la Etapa 9 se deja reaccionar con el compuesto (21) en presencia de una base para producir el compuesto (22).

20

Con respecto al compuesto (21) empleado en esta etapa, cualquier tipo de compuestos puede ser empleado de manera tal que X^2 actúa como un grupo saliente en la etapa 21 para producir el compuesto (22). Como X^2 , por ejemplo, está incluido un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o un átomo de yodo, o sulfonato o fosfonato, siendo preferidos el átomo de flúor, el átomo de cloro, el átomo de yodo o sulfonato de

trifluorometano, y siendo más preferido el átomo de flúor, el átomo de cloro o el átomo de yodo.

En esta etapa, la reacción se puede llevar a cabo en la misma manera
5 como en la Etapa 2, en la condición de emplear el mismo tiempo de reacción, cantidad de los compuestos de partida y la base.

Así, el compuesto resultante (22) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al
10 vacío, cristalización, extracción con solventes, re-precipitación, cromatografía, y etcétera. Alternativamente, el compuesto (22) puede ser usado en la etapa posterior sin purificación.

(Etapa 11)

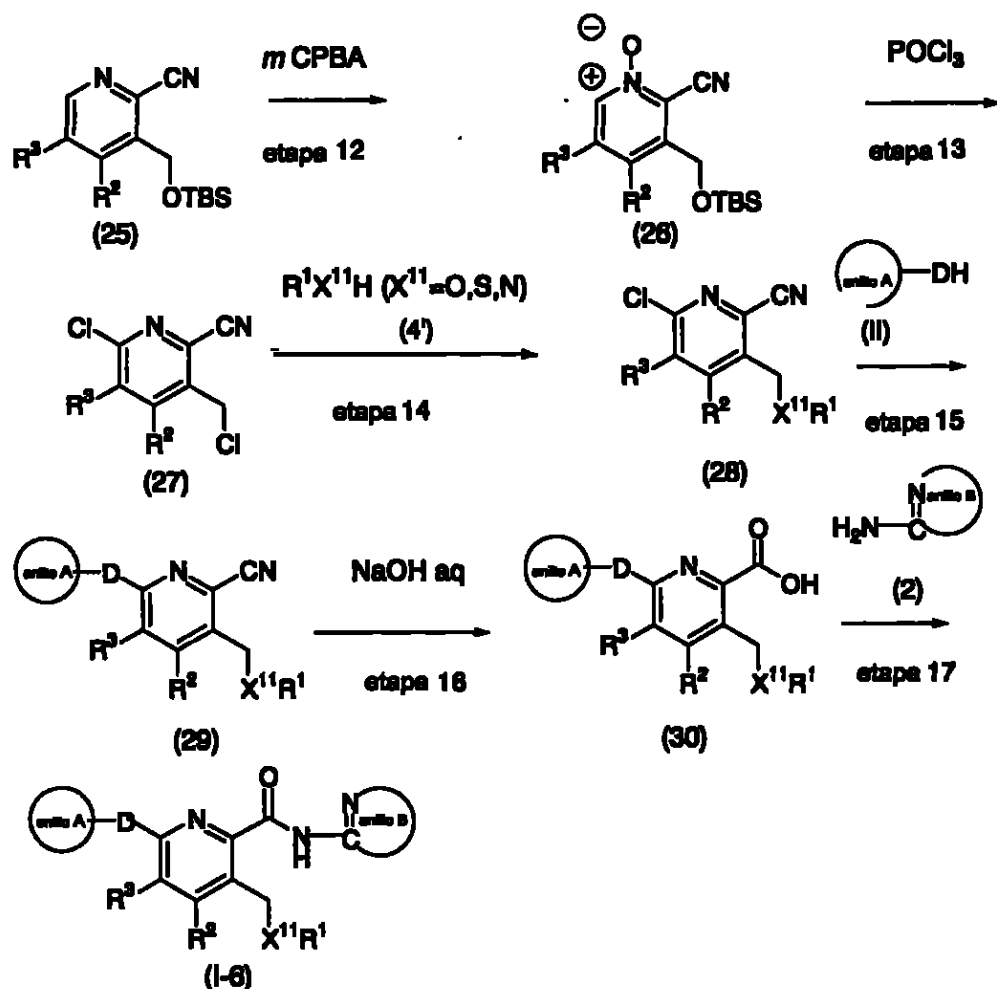
15 En esta etapa, el compuesto (22) producido en la Etapa 10 se deja reaccionar con el compuesto (8) en presencia de una base para producir el compuesto (1-5).

En esta etapa, la reacción se puede llevar a cabo en la misma manera
20 como en la Etapa 2, en la condición de emplear el mismo tiempo de reacción, temperatura de reacción y solvente de reacción y la misma cantidad de los compuestos de partida y la base.

Así, el compuesto resultante (1-5) puede ser aislado y purificado por
25 medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al

vacío, cristalización, extracción con solventes, re-precipitación, cromatografía, y etcétera.

Entre los compuestos de la invención, cuando $-X^1-R^1$ en la fórmula (I) es $-\text{CH}_2\text{O}-R^1$ o $-\text{CH}_2\text{S}-R^1$, los compuestos (I-6) de la presente invención pueden ser producidos de acuerdo con el siguiente proceso.



(en donde los respectivos símbolos tienen los mismos significados como se definieron anteriormente)

201

(Etapa 12)

En esta etapa, el derivado de cianopiridina (25) se deja reaccionar con mCPBA para producir el compuesto (26). La reacción de oxidación de esta etapa se puede lograr de acuerdo con el método descrito previamente
5 (Tetrahedron, vol. 42, no. 5 pp1475-1785), mediante un método acorde con éste o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios. El mCPBA puede ser usado usualmente en 0.5 a 1 equivalente, preferiblemente 1 a 3 equivalentes por 1 equivalente del compuesto (25).

10 La reacción puede ser conducida usualmente por un periodo de 10 minutos a 24 horas, preferiblemente 30 minutos a 12 horas, a una temperatura de -20°C a la temperatura de ebullición del solvente, preferiblemente 0°C hasta la temperatura de ebullición del solvente.

15 En cuanto al solvente de reacción, cualquier tipo de solventes puede ser empleado de tal manera que ningún efecto adverso sea producido a la reacción, incluyendo, por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, y similares

20 Así, el compuesto resultante (26) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, extracción con solventes, cristalización, re-precipitación, cromatografía, etcétera. Alternativamente, el compuesto (26) puede ser usado en la etapa posterior sin purificación.

25

205

206

(Etapa 13)

En esta etapa, el compuesto (26) producido en la Etapa (12) se deja reaccionar con POCl_3 para producir el compuesto (27).

- 5 El POCl_3 usado en ésta reacción puede ser empleado usualmente en una cantidad de 0.5 a 100 equivalentes, preferiblemente 1 a 20 equivalentes por 1 equivalente de compuesto (26).

- 10 La reacción se puede conducir usualmente a una temperatura de -20°C a la temperatura de ebullición del solvente, preferiblemente 20°C hasta la temperatura de ebullición del solvente. El tiempo de reacción es usualmente un periodo de 0.5 a 50 horas, preferiblemente 1 a 24 horas.

- 15 En cuanto al solvente de reacción, cualquier tipo de solventes puede ser usado de tal manera que ningún efecto adverso sea producido a la reacción, incluyendo, preferiblemente por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, y similares. Así, el compuesto resultante (27) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, extracción
20 con solventes, re-precipitación, cristalización, cromatografía, y etcétera. Alternativamente, el compuesto (27) puede ser usado en la etapa posterior sin purificación.

(Etapa 14)

- 25 En esta etapa, el compuesto (27) producido en la Etapa (13) se deja reaccionar con el compuesto (12) producido en la Etapa 5 en presencia de una

206

base para producir el compuesto (28). En esta etapa, la reacción se puede llevar a cabo en la misma manera como en la Etapa 5, en la condición de emplear la misma temperatura de reacción, tiempo de reacción, y temperatura de reacción y la misma cantidad del compuesto de partida (12) y la base.

5

Así, el compuesto resultante (28) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, extracción con solventes, cristalización, re-precipitación, cromatografía, y etcétera. Alternativamente, el compuesto (28) puede ser usado en la etapa posterior sin purificación.

10

(Etapa 15)

En esta etapa, el compuesto (28) producido en la Etapa 14 se deja reaccionar con el compuesto (14) para producir el compuesto (29).

15

La reacción de esta etapa se puede llevar a cabo de la misma forma como en la Etapa 2, como condición utilizando la misma temperatura de reacción, tiempo de reacción, y solvente de reacción y la misma cantidad del compuesto y la base inicial.

20

Así, el compuesto resultante (29) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, extracción con solventes, cristalización, reprecipitación, cromatografía, etcétera. Alternativamente, el compuesto (29) puede ser usado en la Etapa posterior sin purificación.

25

(Etapa 16)

En esta Etapa, el compuesto (29) producido en la Etapa15 es hidrolizado para dar el compuesto de ácido carboxílico (30). En esta Etapa, la hidrólisis es lograda con un álcali. Por lo que respecta a un
5 álcali, cualquier tipo de álcalis pueden ser empleados en cuanto que el ciano del compuesto (29) es convertido en un grupo carboxilo; dicho álcali incluye preferiblemente una solución acuosa de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario, hidróxido de litio, y similares, con preferencia de una solución acuosa de hidróxido de sodio o
10 hidróxido de potasio.

El álcali puede ser usado, usualmente, en una cantidad de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 30 equivalentes, para 1 equivalente del compuesto (29), aunque depende del tipo de los compuestos y el
15 solvente usado y otras condiciones de reacción.

La reacción puede ser conducida usualmente a una temperatura de 0°C hasta la temperatura de ebullición del solvente, preferiblemente 50°C a 100°C.

20

El tiempo de reacción es usualmente un periodo de 0.5 a 50 horas, preferiblemente 1 a 24 horas.

El solvente usado en esta Etapa incluye, preferiblemente, metanol, etanol, isopropanol, dioxano, dimetoxietano, glicol etileno, y similares,
25 con preferencia de etanol, isopropanol o dioxano.

Así, el compuesto resultante (30) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, extracción con solventes, cristalización, reprecipitación, cromatografía, etcétera. Alternativamente, el compuesto
5 (30) puede ser usado en la Etapa posterior sin purificación.

(Etapa 17)

En esta Etapa, el compuesto (30) de ácido carboxílico producido en la Etapa16 se deja reaccionar con el compuesto (2) para proporcionar
10 el compuesto (31). La reacción en esta Etapa puede ser realizada de la misma forma que en la Etapa1, 8 o similares, utilizando la reacción que forma un enlace amida conforme al método descrito anteriormente (Basic Principle and Experiments in Peptide Syntheses, Nobuo Izumiya et al., Maruzen Co., Ltd., 1983; Comprehensive Organic Synthesis, 6,
15 Pergamon Press, 1991), por un método de acuerdo con el mismo o por una combinación de estos con métodos ordinarios.

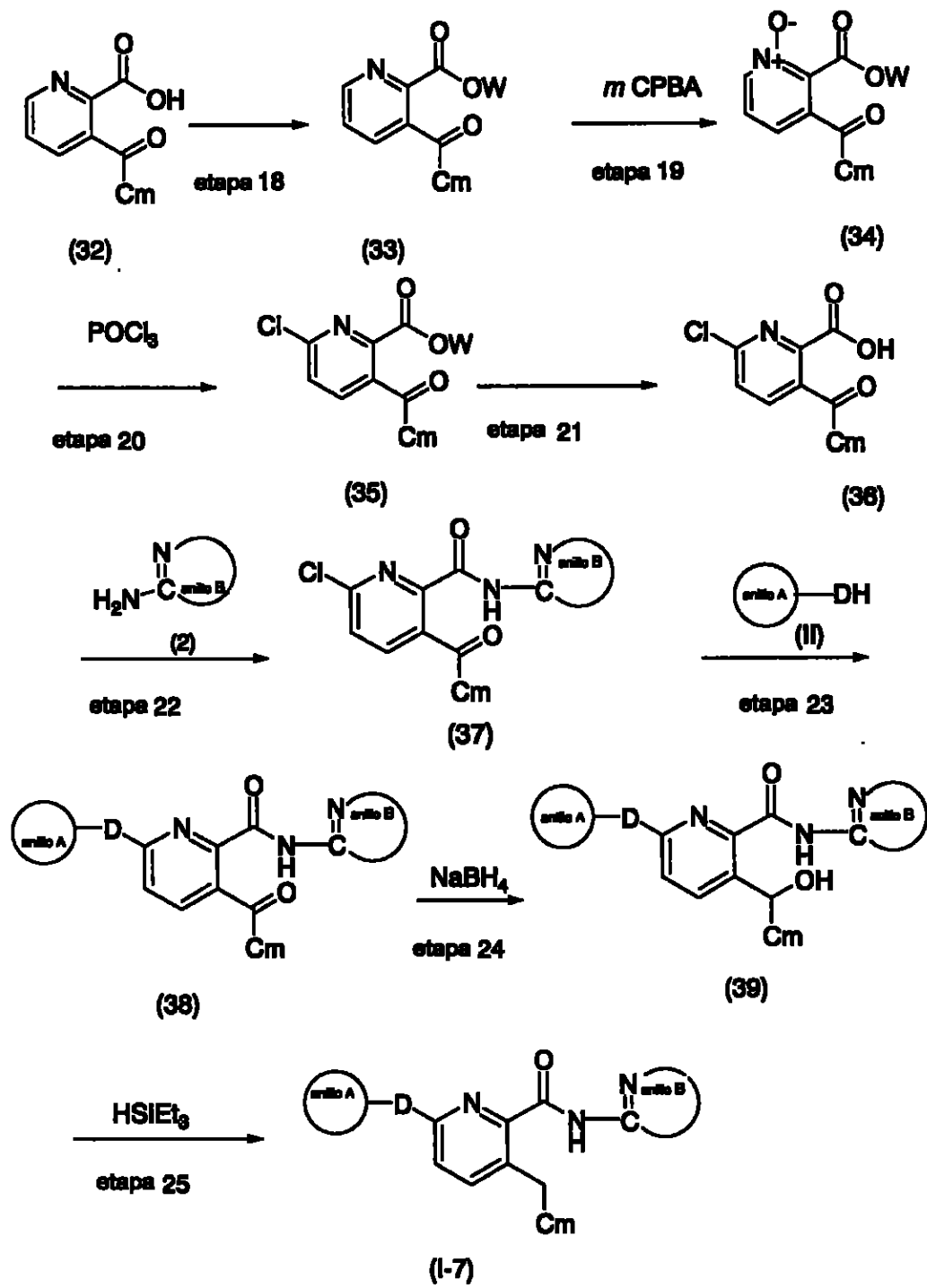
La cantidad del compuesto (2) a ser usada y la condición del solvente de reacción y la temperatura de reacción puede ser la misma
20 como en la reacción que forma un enlace amida en la Etapa1, 8 o similares. Así, el compuesto resultante (31) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, extracción con solventes, cristalización, reprecipitación, cromatografía, etcétera.

25

206

El compuesto (I-7), esto es, el compuesto (I) de la presente invención en el cual $-X^1-R^1$ es $-CH_2-Cm-R^1$ puede ser producido conforme al siguiente proceso (aquí, Cm es un grupo hidrocarburo saturado bivalente de 2 a 5 carbonos, donde uno de los átomos de

5 carbono puede ser sustituido por un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de sulfuro; R^1 tiene los mismos significados como los definidos arriba).



(donde los símbolos respectivos tienen los mismos significados definidos arriba).

□

5

□

□

(Etapa 18)

En esta Etapa, un grupo protector es introducido al grupo carboxilo del compuesto (32) para dar el compuesto (33). La introducción del grupo protector de carboxilo puede lograrse, por ejemplo, de la misma manera dla Etapa4, como se describió previamente (Basic Principle and Experiments in Peptide Syntheses, T.W. Green, 2nd edition, John Wiley & Sons, 1991), por un método de acuerdo con el mismo o por la combinación de estos con métodos ordinarios.

10 Así, el compuesto resultante (33) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, extracción con solventes, cristalización, reprecipitación, cromatografía, etcétera. Alternativamente, el compuesto (33) puede ser usado en la Etapa posterior sin purificación.

15 (Etapa 19)

En esta Etapa, el compuesto (33) producido en la Etapa1 se deja reaccionar con mCPBA para dar el compuesto (34). La cantidad de mCPBA a ser usada en esta Etapa y la condición de la temperatura de reacción y del solvente de reacción puede ser la misma dla Etapa12.

20 Así, el compuesto resultante (34) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, extracción con solventes, reprecipitación, cristalización, cromatografía, etcétera. Alternativamente, el compuesto (34) puede ser usado en la Etapa posterior sin purificación.

25

(Etapa 20)

En esta Etapa, el compuesto (34) producido en la Etapa19 se deja reaccionar con POCl_3 para dar el compuesto (35).

La cantidad de POCl_3 a ser usada para 1 equivalente del compuesto (34) en esta Etapa y la condición de la temperatura de reacción y del tiempo de reacción puede ser la misma dla Etapa13. Así, el compuesto resultante (35) puede ser aislado y purificado por medio de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, extracción con solventes, reprecipitación, cristalización, cromatografía, etcétera. Alternativamente, el compuesto (35) puede ser usado en la Etapa posterior sin purificación.

(Etapa 21)

En esta Etapa, el grupo protector de carboxilo del compuesto (35) producido en la Etapa20 es removido para dar el compuesto (36).

La remoción del grupo de protección W en el grupo carboxilo usado en esta Etapa puede ser lograda de la misma manera que en la Etapa7 conforme al método descrito previamente (Basic Principle and Experiments in Peptide Syntheses, T.W. Green, 2nd edition, John Wiley & Sons, 1991), por un método de acuerdo con el mismo o por la combinación de estos con métodos ordinarios. Así, el compuesto resultante (36) puede ser aislado y purificado por medios de una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, extracción con solventes, cristalización, reprecipitación, cromatografía,

etcétera. Alternativamente, el compuesto (36) puede ser usado en la Etapa posterior sin purificación

(Etapa 22)

5 En esta Etapa, el compuesto (36) producido en la Etapa21 se deja reaccionar con el compuesto (2) para dar el compuesto (37). La reacción en esta Etapa puede ser realizada de la misma forma que en la reacción que forma el enlace amida en la Etapa1,8 o similar. Así, el compuesto resultante (37) puede ser aislado y purificado por una forma
10 convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, extracción con solventes, cristalización, reprecipitación, cromatografía, etcétera. Alternativamente, el compuesto (37) puede ser usado en la Etapa posterior sin purificación.

(Etapa 23)

15 En esta Etapa, el compuesto (37) producido en la Etapa22 se deja reaccionar con el compuesto (14) en presencia de una base para dar el compuesto (38). La reacción en esta Etapa puede ser realizada de la misma forma que en la Etapa2. Así, el compuesto resultante (38) puede ser aislado y purificado por una forma convencional, por ejemplo,
20 concentración, condensación al vacío, extracción con solventes, cristalización, reprecipitación, cromatografía, etcétera. Alternativamente, el compuesto (38) puede ser usado en la Etapa posterior sin purificación.

(Etapa 24)

25 En esta Etapa, el compuesto (38) producido en la Etapa23 se deja reaccionar con NaBH_4 para dar el compuesto (39). La reacción en esta

Etapa puede ser realizada de acuerdo con el método descrito anteriormente (Síntesis Orgánica Comprehensiva), por un método de acuerdo con el mismo o por una combinación de estos con métodos ordinarios. La cantidad de NaBH_4 a ser usada es usualmente de 0.2 a 30 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, para 1 equivalente del compuesto (38), aunque depende del tipo del compuesto (38) y el solvente usado y otras condiciones de reacción.

La reacción puede ser conducida usualmente a una temperatura de -70°C hasta la temperatura de ebullición del solvente, preferiblemente -10°C a 40°C .

El tiempo de reacción es usualmente un periodo de 0.1 a 24 horas, preferiblemente 0.2 a 5 horas.

15

En cuanto al solvente usado en esta Etapa, cualquier tipo de solvente puede ser usado en cuanto ningún efecto adverso sea dado a la reacción, por ejemplo, preferiblemente incluyendo metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, y similares, con preferencia de metanol y etanol. Así, el compuesto resultante (39) puede ser aislado y purificado por una forma convencional, por ejemplo, concentración, condensación al vacío, extracción con solventes, cristalización, reprecipitación, cromatografía, etcétera. Alternativamente, el compuesto (39) puede ser usado en la Etapa posterior sin purificación.

25

(Etapa 25)

En esta Etapa, el compuesto (39) producido en la Etapa 24 se deja reaccionar con HSiEt_3 para dar el compuesto (I-7). La reducción usada en esta Etapa puede ser realizada conforme al método descrito anteriormente (J.O.C., vol. 53, no.22, pp.5301-5304, 1988), por un método de acuerdo con el mismo o por una combinación de estos con métodos ordinarios.

La cantidad de HSiEt_3 a ser usada es usualmente de 0.5 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, para 1 equivalente del compuesto (39), aunque depende del tipo del compuesto (39) y el solvente usado y otras condiciones de reacción.

La reacción puede ser conducida usualmente por un periodo de 0.2 a 30 horas, preferiblemente 0.5 a 10 horas.

La temperatura de reacción es de -10°C hasta la temperatura de ebullición del solvente, preferiblemente 0°C hasta la temperatura de ebullición del solvente.

20

En cuanto al solvente usado en esta Etapa, cualquier tipo de solvente puede ser usado en cuanto ningún efecto adverso sea dado a la reacción, por ejemplo, preferiblemente incluyendo ácido trifluoroacético. Así, el compuesto resultante (I-7) puede ser aislado y purificado por una forma convencional como, por ejemplo,

25

concentración, condensación al vacío, extracción con solventes, cristalización, reprecipitación, cromatografía, etcétera.

En esta Etapa, R^2 o R^3 es un grupo alcoxi inferior, el átomo de
5 hidrógeno del grupo alquilo en el grupo alcoxi puede ser substituido por un grupo hidroxí o un grupo amino, y si es requerido en algún caso, la introducción o remoción de un grupo protector por el grupo hidroxí o el grupo amino puede ser conducida en cualquier de los Etapas del 1 al 25.

10 La introducción o remoción del grupo protector puede ser conducida conforme al método descrito previamente (Protective Group in Organic Synthesis), por un método de acuerdo con el mismo o por una combinación de estos y métodos ordinarios.

15 Además, cuando el anillo A, R^1 o el anillo B tiene uno o más substituyente(s), sería posible llevar a cabo la reacción en cada Etapa introduciendo o removiendo un grupo protector conforme sea necesario, para cada substituyente.

20 La reacción para introducción o remoción del grupo protector puede ser conducida conforme al método descrito previamente (Protective Group in Organic Synthesis, T.W. Green, 2nd edition, John Wiley & Sons, 1991), por un método de acuerdo con el mismo o por la combinación de estos con métodos ordinarios.

25 Los derivados de 2-piridin-carboxamida proporcionados por la invención algunas veces existe en forma de sales farmacéuticamente

aceptables, las cuales pueden ser producidas por un método ordinario con el uso de los compuestos de las fórmulas (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6) y (I-7) involucrados en los compuestos (I) de la presente invención.

5

Particularmente, cuando los compuestos de las fórmulas (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6) y (I-7) tienen un grupo básico o grupos originados en un grupo amino o piridilo dentro de la molécula, ellos pueden ser convertidos en tratamiento con un ácido en las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes.

Las sales de adición ácida incluyen, por ejemplo, sales ácidas halhídricas tales como clorhidrato, fluorhidrato, bromhidrato y yodhidrato; sales ácidas inorgánicas tales como nitrato, perclorato, sulfato, fosfato y carbonato; alquilsulfonatos inferiores tales como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato; arilsulfonatos tales como benzenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales orgánicas ácidas tales como fumarato, succinato, citrato, tartrato, oxalato y maleate; y sales amino ácidas adicionadas tales como glutamato y aspartato. Cuando los compuestos de la presente invención tienen un grupo o unos grupos ácido(s) en sus substituyentes, por ejemplo, grupo carboxilo, ellos pueden ser convertidos en tratamiento con una base en las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes. Las sales de adición básica incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como una sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinoterreos tales como sales de calcio o sales de magnesio; y sales de bases orgánicas

tales como sal de amonio, guanidina, trietilamina y dicitclohexilamina. Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas opcionales de los hidratos o solvatos de los compuestos libres o sales.

5

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser empleados en la manufactura de un medicamento para la prevención o tratamiento profiláctico o terapéutico de la diabetes mellitus del tipo 2 o de una enfermedad o condición asociada a esta, por combinación del
10 compuesto de la fórmula (I) con los materiales portadores.

La dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de la fórmula (I), por supuesto, variará con la naturaleza de la condición a tratar, el compuesto particular seleccionado y su ruta de administración.

15

Ésta también variará de acuerdo a la edad, peso y respuesta del paciente individual. En general, la dosis diaria fluctúa de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 100 mg por kg del peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0.01 mg a
20 aproximadamente 50 mg por kg, y más preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg por kg, en dosis sencillas o divididas. Podría ser necesario usar dosis por fuera de estos límites en algunos casos.

25

Un ejemplo de una dosis oral apropiada es como mínimo de aproximadamente, 0.1 mg y como máximo de aproximadamente 2.0 g.

dándola oralmente en dosis sencillas o divididas, de 2 a 4 veces al día. Preferiblemente la dosis fluctúa aproximadamente de 1.0 a cerca de 200 mg por día dados una o dos veces al día. Más preferiblemente la dosis es de aproximadamente 10-100 mg dada una vez al día.

5

Cuando la administración intravenosa u oral es empleada, una dosis representativa fluctúa entre aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 100 mg (preferiblemente de 0.01mg hasta aproximadamente 10 mg) de un compuesto de la fórmula (I) por kg de peso corporal por día, y más preferiblemente, de aproximadamente 0.1 mg hasta aproximadamente 10 mg de un compuesto de la fórmula I por kg del peso corporal por día.

Como se mencionó arriba, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable. El término "composición" abarca un producto que comprende el (los) ingrediente(s) activo(s) e inerte(s), (excipientes farmacéuticamente aceptables) que componen el portador, en tanto que cualquier producto el cual resulta, directa o indirectamente, de la combinación, acomplejación o agregación de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones entre ingredientes.

Preferiblemente la composición comprende un compuesto de la fórmula I en una cantidad que es efectiva para tratar, prevenir o retardar

el comienzo de la diabetes mellitus de tipo 2, en combinación con el portador farmacéuticamente aceptable.

Cualquier vía apropiada de administración puede ser empleada para proveer a un mamífero, especialmente a un humano con una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, oral, rectal, tópica, intravenosa, ocular, pulmonar, nasal, y similares pueden ser empleados. Ejemplos de las formas de dosificación incluyen tabletas, grageas, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares, con preferencia por las tabletas orales.

En la preparación de compuestos orales, cualquiera de los medios farmacéuticos usuales pueden ser empleados, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, preservativos, agentes colorantes, y similares en el caso de los líquidos orales, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones pueden ser ejemplificadas; o los portadores pueden incluir almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulados, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración y similares; sólidos orales pueden incluir polvos, cápsulas y tabletas, con preferencia por las preparaciones orales sólidas.

A causa de su fácil administración, las tabletas y las cápsulas representan las más ventajosas formas de dosificación unitarias orales. Si se desea, las tabletas pueden ser revestidas por técnicas estándar acuosas o no acuosas.

Además de las formas de dosificación comunes propuestas anteriormente, los compuestos de la fórmula I pueden también ser administrados por medios de liberación controlados y/o dispositivos aplicación tales como aquellos descritos en las Patentes U.S. Nos. 3, 845, 770; 3,916,899; 3,536,809;3,598,123;3,630,200 y 4,008,719.

Composiciones farmacéuticas de la presente invención apropiadas para administración oral pueden ser ejemplificadas por cápsulas, cachets o tabletas cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo, como un polvo o gránulos o una suspensión en un líquido acuoso, en uno líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. Tales composiciones pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos de farmacia pero todos los métodos incluyen la Etapade generar una asociación del ingrediente activo con el portador que comprende uno o más de los ingredientes necesarios.

En general, las composiciones son preparadas mezclando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos divididos finamente o ambos, y entonces, si fuera necesario, formando el producto apropiadamente. Por ejemplo, una tableta puede ser preparada por la compresión o moldeamiento, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas por compresión en una máquina apropiada, el ingrediente activo que fluye libremente de forma tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante,

lubricante, diluyente inerte, activador de superficie o un agente dispersante.

Las tabletas moldeadas pueden ser hechas por moldeado en una máquina apropiada, una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Deseablemente, cada tableta contiene aproximadamente de 1 mg a aproximadamente 1 g del ingrediente activo y cada cachets o cápsula contiene aproximadamente de 1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

10

Los siguientes son ejemplos de formas de dosificación farmacéuticas para los compuestos de fórmula (I):

(Tabla 1)

15 Suspensión Inyectable (I.M.)

	mg/mL
Compuesto de Fórmula I	10
Metilcelulosa	5.0
Tween 80	0.5
Alcohol bencílico	9.0
Cloruro de benzalconio	1.0
Agua para inyección es adicionada para hacer 1.0 mL.	

(Tabla 2)

Tableta

	mg/tableta
Compuesto de la Fórmula I	25
Metilcelulosa	415
Tween 80	14.0
Alcohol Benzil	43.5
Estearato de Magnesio	2.5
	Total 500 mg

5 (Tabla 3)

Cápsula

	mg/cápsula
Compuesto de Fórmula I	25
Polvo de la Lactosa	573.5
Estearato de Magnesio	1.5
	Total 600 mg

(Tabla 4)

10 Aerosol

	Por lata
Compuesto de Fórmula I	24 mg
Lecitina, NF Liq. Conc.	1.2 mg
Triclorofluorometano, NF	4.025 g
Biclorobifluorometano, NF	12.15 g

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser empleados en combinación con otras drogas que son usadas en el tratamiento/prevencción/retardo del comienzo de la diabetes mellitus de tipo 2, tanto como en las enfermedades y condiciones asociadas con la diabetes mellitus tipo 2. Otras drogas pueden ser administradas, por una vía y una cantidad comúnmente usada de la misma,

contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de la Fórmula (I).

Cuando un compuesto de la fórmula (I) es utilizado contemporáneamente con una o más drogas, se prefiere una composición farmacéutica que contiene tales otras drogas además del compuesto de la fórmula (I). Consecuentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno u otros más ingredientes activos, además del compuesto de la fórmula (I). Ejemplos de otros ingredientes activos que pueden ser combinados con un compuesto de la fórmula (I), administrados separadamente o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a:

- 15 a) bis-guanidas (por ejemplo, buformina, metformina, fenformina),
- b) agonistas de PPAR (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona),
- c) insulina,
- d) somatostatina,
- 20 e) inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, miglitol, arcabosa), y
- f) secretagogos de insulina (por ejemplo, acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, glibornurida, glicilazida, glimerpirida, glipizida, gliquinidina, glisoxepida, gliburida,
- 25 glyhexamida, glipinamida, fenbutamida, tolazamida, tolbutamida, tolclclamida, nateglinida, repaglinida).

La proporción del peso del compuesto de la fórmula (I), al segundo ingrediente activo puede variar dentro de límites amplios y depende de la dosis efectiva de cada ingrediente. Así, por ejemplo, cuando un compuesto de la fórmula (I) es combinado con un agonista PPAR la razón del peso del compuesto de la fórmula (I) al agonista de PPAR generalmente fluctuará desde aproximadamente 1000:1 hasta aproximadamente 1:1000, preferiblemente desde aproximadamente 200:1 hasta aproximadamente 1:200. Combinaciones de un compuesto de la fórmula (I) y otros ingredientes activos generalmente estarán dentro del rango antes mencionado, pero en cada caso, una dosis efectiva de cada ingrediente activo podrá ser usada.

Los siguientes muestran la capacidad de activación de la glucoquinasa de los compuestos (I) de la presente invención y un método de prueba del mismo.

La excelente capacidad de activación de la glucoquinasa de los compuestos (I) puede ser determinada conforme al método descrito previamente (Diabetes, 45, 1671-1677, 1996) o por un método de acuerdo con el mismo.

La actividad glucoquinasa puede ser determinada sin medirse directamente la glucosa-6-fosfato por medición de la cantidad de Tio-NADH generada durante la producción de fosfogluconolactona desde glucosa-6-fosfato por una enzima reportera de la glucosa-6-fosfato

dehidrogenasa. Así, el grado de actividad glucoquinasa puede ser determinado.

La GK recombinante del hígado humano usada en esta prueba
5 expresada como proteína de fusión FLAG en E.coli, fue purificada en un
GEL DE AFINIDAD ANTIFLAG M2 (Sigma).

La prueba se llevó a cabo a 30°C en una placa de 96 pozos. En la
placa se distribuyeron 69 µl en cada amortiguador de ensayo (25 mM
10 Buffer de Hepes: pH=7.2, 2mM MgCl₂, 1mM ATP, 0.5mM TNAD, 1 mM
bitiotreitol), al cual se adicionó 1 µl de una solución de DMSO del
compuesto o DMSO como control. Entonces, 20 µl de la mezcla de la
enzima pre-congelada (FLAG-GK, 20U/ml G6PDH) fue distribuida en
ellos, a los cuales se adicionó 10 µl de glucosa 25 mM como sustrato
15 para iniciar la reacción (concentración final de glucosa = 2.5 mM).

Después de iniciada la reacción, la absorbancia a 405 nm fue
medida cada 30 segundos durante 10 minutos para evaluar la base del
compuesto en el incremento inicial por 5 minutos. FLAG-GK se adicionó
20 de modo que el aumento de absorbancia después de 5 minutos cayó
entre 0.05 a 0.1 en la presencia de 1% de DMSO.

Los valores OD de los respectivos compuestos para ser evaluados
se midieron en las concentraciones respectivas, donde el valor OD del
25 DMSO como control se estimó en 100%. En los valores de OD en las
respectivas concentraciones, Emax (%) y EC50 (µM) fueron calculados y

224

empleados como indicadores de la capacidad de activación del GK de los compuestos. Conforme a la anterior prueba, la capacidad de activación GK de los compuestos de la presente invención fue determinada. La Tabla 5 muestra los resultados.

5

(Tabla 5)

Compuesto No.	Emax (%)	EC50 (μM)
Ejemplo de Producción 1	997	0.05
Ejemplo de Producción 7	1067	0.06
Ejemplo de Producción 30	818	0.12

Como se muestra en la Tabla 5, los compuestos de la presente invención tienen una suficiente capacidad de activación GK cuando Emax y EC50 son empleados como indicadores.

De acuerdo con este documento, la presente invención será ilustrada más específicamente por medio de los Ejemplos de Preparación y Ejemplos de Producción aunque en consecuencia la presente invención no se limita para nada.

Preparación del Ejemplo 1

El compuesto del Ejemplo de Producción 1 (10 partes), 15 partes de óxido de magnesio pesado y 75 partes de lactosa fueron mezclados homogéneamente para fabricar una preparación polvoreada diluida en polvo o en polvo fino de no más de 350 μm. La preparación polvoreada

225

diluida fue colocada en contenedores de cápsulas para fabricar preparaciones de la cápsula.

Preparación del Ejemplo 2

5 El compuesto del Ejemplo de Producción 1 (45 partes), 15 partes de almidón, 16 partes de lactosa, 21 partes de celulosa cristalina, 3 partes de polivinil alcohol y 30 partes de agua destilada fueron mezclados homogéneamente, desintegrados, granulados, secados y tamizados para dar una preparación granulada teniendo una medida de
10 141 a 177 μm de diámetro.

Preparación del Ejemplo 3

Después una preparación granulada fue manufacturada por el mismo método del Ejemplo de Producción 2, 3 partes de estearato de
15 calcio fueron añadidas a 96 partes de la preparación granulada seguido por el subsiguiente moldeado por compresión para preparar tabletas teniendo 10 mm de diámetro.

Preparación del Ejemplo 4

20 A 90 partes de la preparación granulada manufacturada por el método de producción del ejemplo 2 fueron añadidas 10 partes de celulosa cristalina y 3 partes de estearato de calcio seguido por el subsiguiente moldeado por compresión para preparar tabletas teniendo 8 mm de diámetro. Una suspensión mixta de gelatina de jarabe y
25 carbonato de calcio precipitado se adicionaron a esto para preparar tabletas revestidas de azúcar.

En una placa para cromatografía de capa fina de los Ejemplos, en gel de sílice 60F₂₄₅ (Merck) fue usada y un detector UV como método de detección. Fue usada una columna Wakogel™ C-300 (Wako Pure Chemical) de gel de sílice, y como una columna de fase reversa de gel de sílice, fue usada una columna LC-Sorb™ SP-B-ODS (Chemco) o

5 YMC-Gel™ ODS-AQ 120-S50 (Yamamura Kagaku Kenkyusho).

A continuación se muestran los significados de las abreviaturas en los siguientes ejemplos.

10

i-Bu: grupo isobutilo

n-Bu: grupo n-butilo

t-Bu: grupo t-butilo

Me: grupo metilo

15

Et: grupo etilo

Ph: grupo fenilo

i-Pr: grupo isopropilo

n-Pr: grupo n-propilo

CDCl₃: cloroformo pesado

20

CD₃CD: metanol pesado

DMSO-d₆: dimetil sulfóxido pesado

Se muestran abajo los significados de las abreviaciones en el espectro de resonancia magnética nuclear

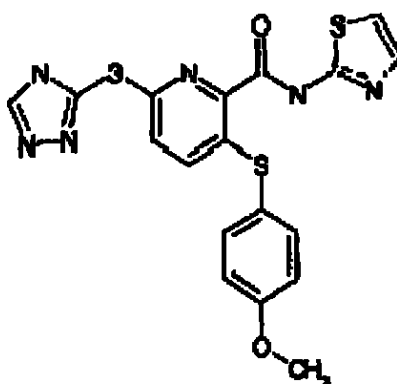
25

s: singlete

d: doblete

- dd: doble doblete
- t: triplete
- m: multiplete
- br: ancho
- 5 q: cuarteto
- j: constantes de acople
- Hz: Herz

Ejemplo de Producción 1



10

Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazola-3-il)-N-(triazola-2-il)-2-pirimidina carboxamida.

A una solución (400 ml) de 14.1 g (73.0 mmol) de ácido 3,6-
 15 dicloro-2-piridincarboxílico en cloroformo fue sucesivamente adicionado
 9.00 g (89.9 mmol) de aminotiazol, 12.1 g (89.7 mmol) de hidrato N-
 hidroxibenzotriazola y 19.0 g (99.2 mmol) de de clorhidrato 1-(3-
 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida seguida por agitación a
 temperatura ambiente por 24 horas. Después la solución de reacción fue
 20 concentrada, se adicionó acetato de etilo al residuo, seguido por un
 lavado con solución acuosa de ácido clorhídrico 0.2N, agua y solución

acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. Después de secado y concentrado el residuo resultante fue cristalizado a partir de un solvente mixto de hexano y acetato de etilo (5:1) para proporcionar 12.8 g (rendimiento: 64%) de carboxamida 3,6-dicloro-N-(tiazol-2-il)-2-pirimidina como un sólido blanco.

A una solución (10ml) de 1.27g (4.64 mmol) del compuesto dicloro resultante en N, N-dimetilformamida se adicionó 1.25 g (9.04 mmol) de carbonato de potasio y 605 µl (4.87 mmol) de 4-metoxitiofenol seguida por agitación a temperatura ambiente por 24 horas. Se adicionó agua a la solución reacción seguida por extracción con acetato de etilo y lavada con una solución salina acuosa saturada. Después del secado y la concentración, el residuo resultante fue purificado por una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 a 1:1) para proporcionar 1.70 g (rendimiento: 97%) de 6-cloro-3(4-metoxifenilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida como un sólido blanco.

A una solución (10 ml) de 705 mg (1.87 mmol) de la 6-cloro derivativa resultante en N, N-dimetilformamida se adicionó 350 mg (2.53 mmol) de carbonato de potasio y 285 mg (2.82 mmol) de 3-mercapto-1,2,4-triazol seguido por calentamiento a reflujo por 35 horas. Se adicionó agua a la solución reacción y, después de la extracción con cloroformo por tres veces, la capa orgánica fue secada y concentrada *al vacio*. El residuo resultante fue purificado por medio de una cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:1) y por cristalización a partir de un solvente mixto de hexano y acetato de

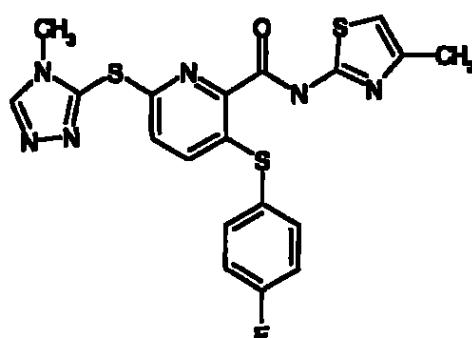
etilo (1:1) para proporcionar 410 mg (rendimiento: 50%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.87 (3H, s), 6.07-7.07 (4H, m), 7.22 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.35 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Los Compuestos de los Ejemplos de Producción 2 a 51 fueron producidos por medio del mismo método que en el anterior Ejemplo de Producción 1. Los datos analíticos de aquellos compuestos son mostrados abajo.

Ejemplo de Producción 2



15

Preparación de 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 2 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con un método común

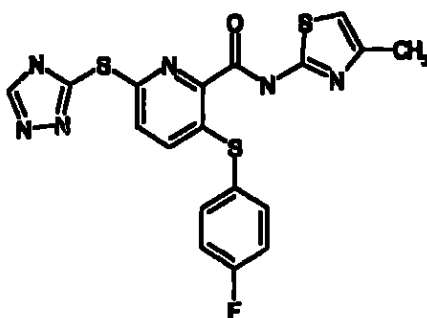
20

empleando ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-metiltiazol, 4-fluoro-tiofenol y 3-mercapto-4-metil-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.42 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.17 (2H, m), 7.53 (2H, m), 8.40 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 3



10

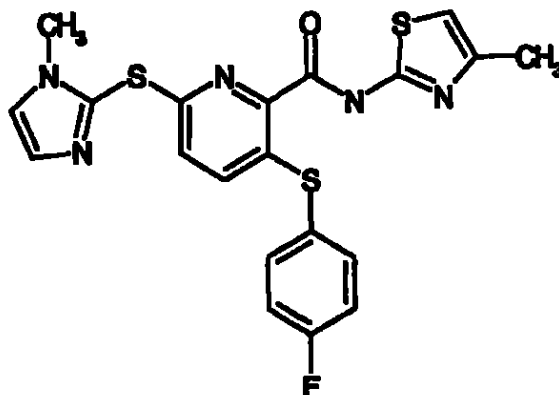
Preparación de 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 3 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-metiltiazol, 4-fluoro-tiofenol y 3-mercapto-4-metil-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.17 – 7.25 (3H, m), 7.58 (2H, m), 8.35 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

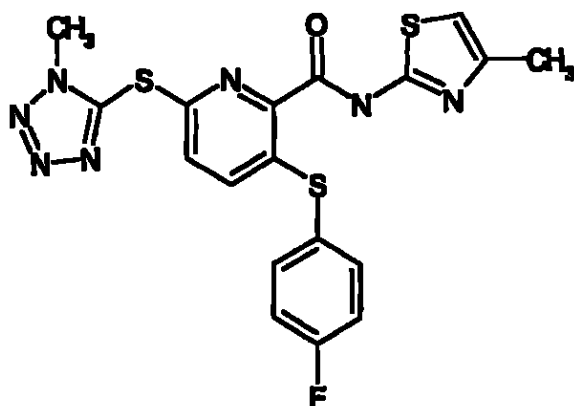
Ejempl de Producción 4**Preparación de 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(1-metil-imidazol-2-il-sulfanil)-****5 N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 4 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios con el empleo de ácido 3,6-
 10 dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-metiltiazol, 4-fluorotiofenol y 3-mercapto-4-metil-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3)

δ : 2.41 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.60 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.92
 15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.10 – 7.22 (4H, m), 7.52 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$

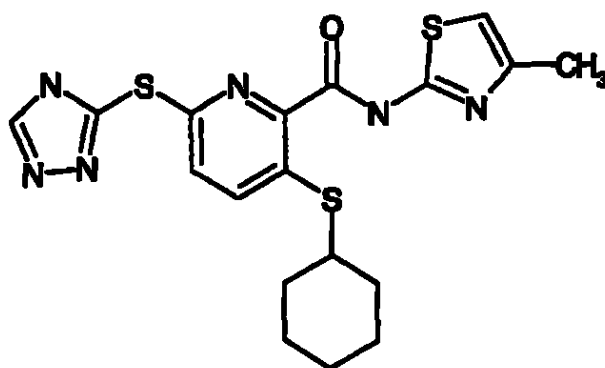
Ejempl de Producción 5

Preparación de 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-sulfanil)-N-,4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

- 5 El compuesto del Ejemplo de Producción 5 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-metiltiazol, 4-fluorotiofenol y 5-mercapto-1-metiltriazol.
- 10

RMN- ^1H (CDCl_3) δ :2.43 (3H, s), 4.12 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.21 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.58 (2H, m)

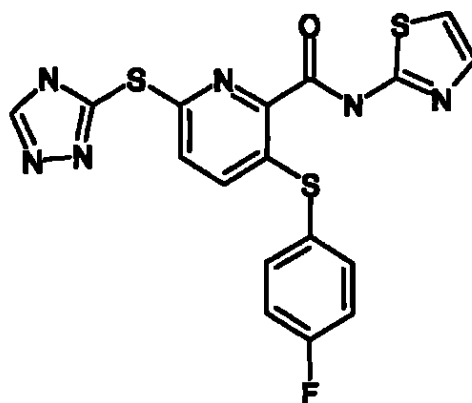
ESI-MS (m/e): 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejempl de Producción 6**Preparación de 3-(ciclohexilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-****5 (4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 6 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-
 10 dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-metiltiazol, ciclohexantíol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1.20 – 1.75 (6H, m), 1.84 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.36
 (3H, s), 3.25 (1H, m), 6.56 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.64 (1H, d,
 15 $J = 8.7$ Hz), 8.33 (1H, s)

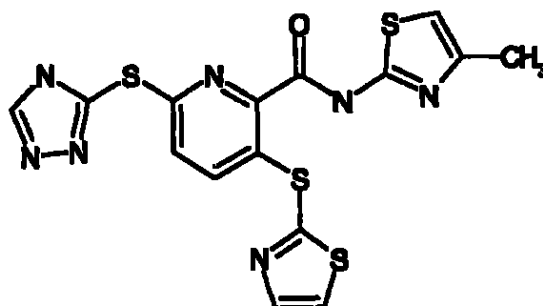
ESI-MS (m/e): 433 [$M+H$] $^+$

Ejemplo de Producción 7**Preparación de 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-****5 N-(thiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 7 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-
 10 dicloro-2-piridincarboxílico, 2-aminotiazol, 4-fluorotiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 7.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.09 (1H, d, J = 3.6 Hz),
 7.19 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.50 (2H,
 15 m), 8.35 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$

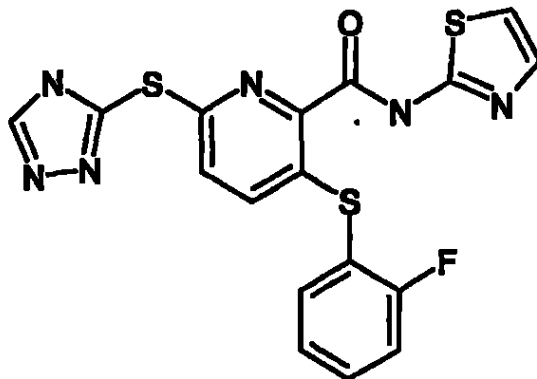
Ejemplo de Producción 8

Preparación de 3-(thiazol-2-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-N-(4-metil-
thiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 8 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-
 10 dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-metiltiazol, 2-mercapto-thiazol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 6.60 (1H, m), 7.30 – 7.36 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.34 (1H, s)

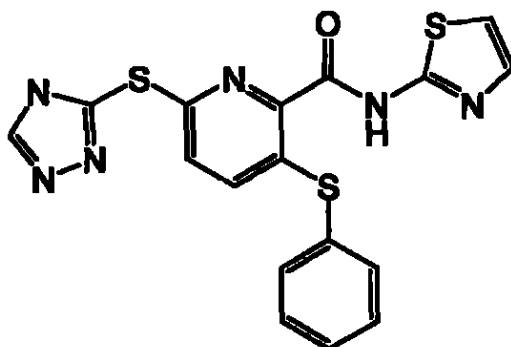
15 ESI-MS (m/e): 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 9**Preparación de 3-(2-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-****5 N-(thiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 9 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-
 10 dicloro-2-piridincarboxílico, 2-aminotiazol, 2-fluorotiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 7.01 – 7.04 (2H, m), 7.20 – 7.28 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.51 – 7.64 (2H, m), 8.36 (1H, s)

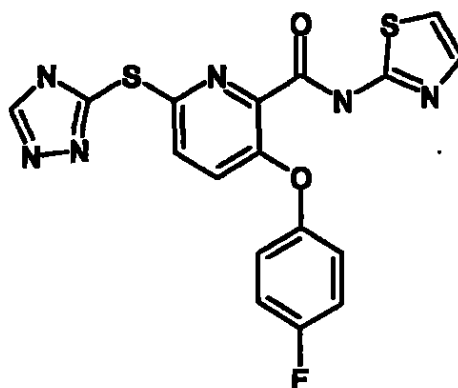
15 ESI-MS (m/e): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 10**Preparación de 3-fenilsulfanil-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-****5 2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 10 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-
 10 dicloro-2-piridincarboxílico, 2-aminotiazol, tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 7.02 – 7.09 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.47 – 7.53 (4H, m), 7.57 – 7.63 (2H, m), 8.38 (1H, s)

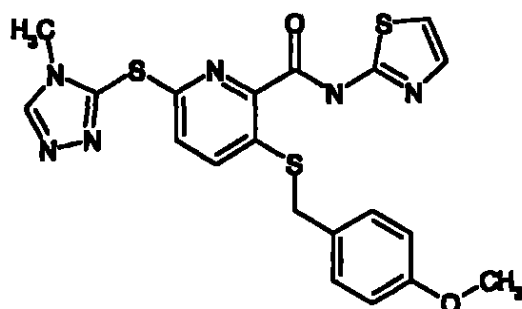
15 ESI-MS (m/e): 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejempl de Producción 11**Preparación de 3-(4-fluoro-feniloxi)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-****5 (thiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 11 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-
 10 dicloro-2-piridincarboxílico, 2-aminotiazol, 4-fluorofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 7.04 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.05 – 7.13 (4H, m), 7.24 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.46 – 7.51 (2H, m), 8.32 (1H, s)

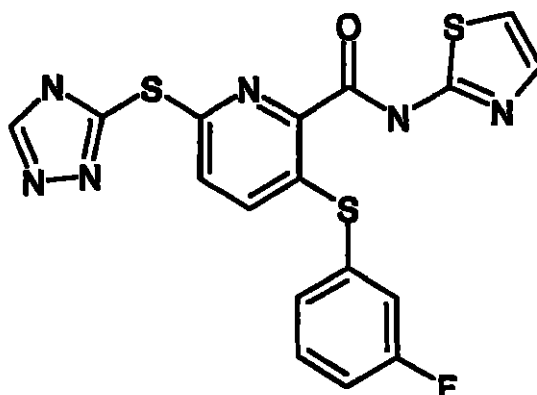
15 ESI-MS (m/e): 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 12**Preparación de 3-(4-metoxi-fenilmetilsulfanil)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]-****5 triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 12 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-
 10 dicloro-2-piridincarboxílico, 2-aminotiazol, 4-metoxibencilmercaptano y 3-mercapto-4-metil-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.11 (2H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.44 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$

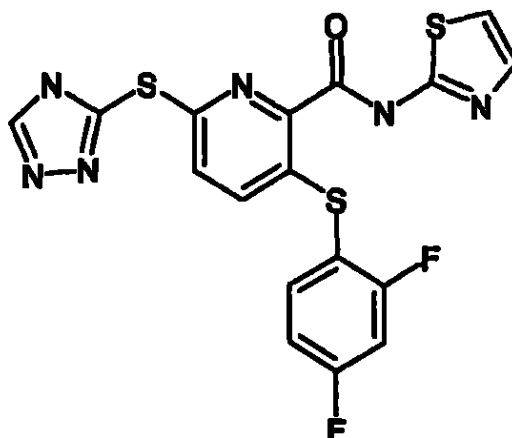
Ejemplo de Producción 13

5 **Preparación de 3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 13 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-aminotiazol, 3-fluorotiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 7.02 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.4 Hz),
 15 7.18 (1H, td, J = 8.4 Hz, 3.2 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 (1H, ddd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 2.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.42 – 7.48 (2H, m), 8.35 (1H, s)

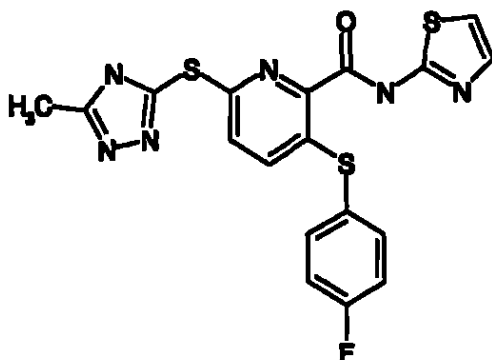
ESI-MS (m/e): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejempl de Producción 14

5 Preparación de 3-(2,4-difluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 14 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-aminotiazol, 2,4-difluorotiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 6.98 – 7.05 (4H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46
 15 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.58 – 7.64 (1H, m), 8.36 (1H, s)
 ESI-MS (m/e): 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$

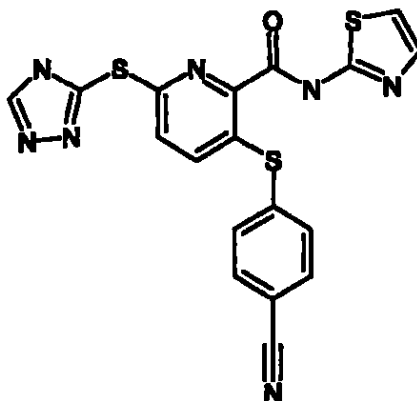
Ejemplo de Producción 15

5 Preparación de 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 15 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-aminotiazol, 4-fluorotiofenol y 3-mercapto-5-metil-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.58 (3H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.15 – 7.23 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.54 – 7.58 (2H, m)
 15

ESI-MS (m/e): 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$

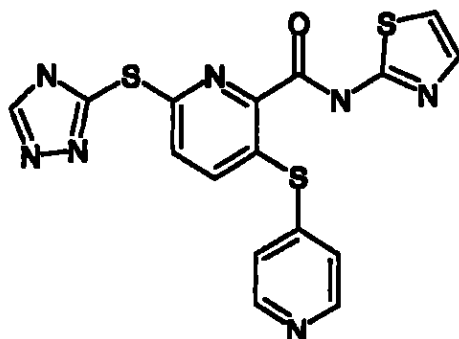
Ejemplo de Producción 16

5 **Preparación de 3-(4-ciano-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 16 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-aminotiazol, 4-cianotiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 7.06 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.8 Hz),
 15 7.30 (1H, c, J = 8.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.40 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$

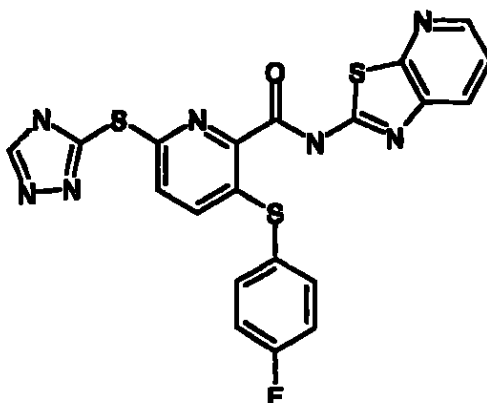
Ejemplo de Producción 17

5 Preparación de 3-(piridin-4-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 17 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-aminotiazol, 4-mercapto-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 7.09 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.28 – 7.35 (2H, m), 7.43
 15 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.39 (1H, s), 8.62 (2H, d, J = 6.0 Hz)

ESI-MS (m/e): 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$

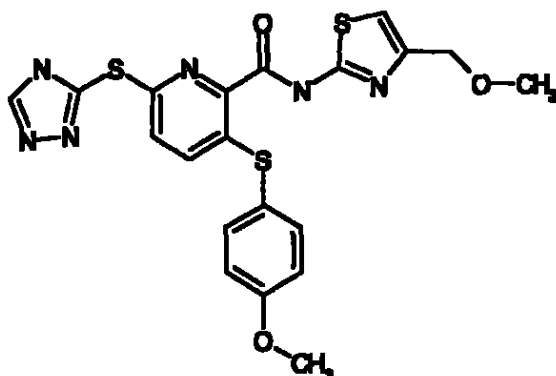
Ejemplo de Producción 18

5 Preparación de 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 18 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-thiazolo[5,4-b]piridina, 4-fluorotiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.16 – 7.20 (2H, m), 7.25
 15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 – 7.41 (1H, m), 7.55 – 7.58 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.42 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 4.4 Hz)

ESI-MS (m/e): 482 [M+H] $^+$

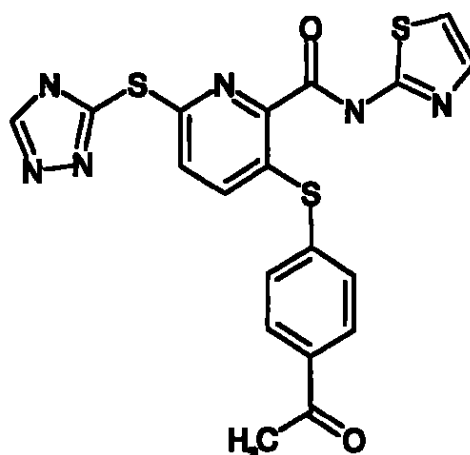
Ejempl de Producción 19

5 **Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 19 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-metoximetil-tiazol, 4-metoxi-tiofenol y 3-mercaptop-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.43 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.92 (1H, s),
 15 6.96 – 7.02 (3H, m), 7.22 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.35 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$

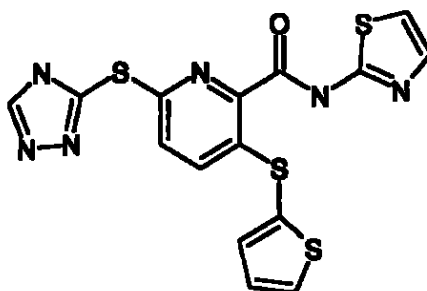
Ejemplo de Producción 20

5 Preparación de 3-(4-acetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 20 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-acetiltiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.65 (3H, s), 7.05 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.36 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$

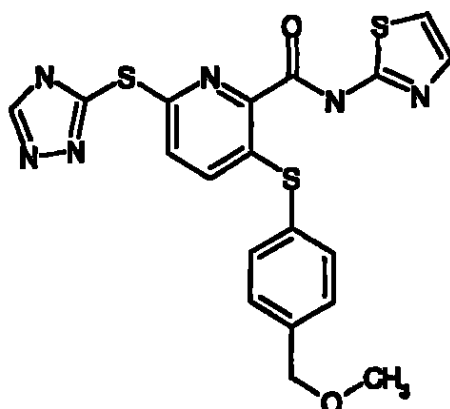
Ejempl de Producción 21

5 Preparación de 3-(tiofen-2-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 21 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 2-mercapto-tiofeno y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 7.01 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.8 Hz),
 15 7.16 (1H, dd, J = 3.6, 5.2 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 1.2, 3.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 1.2, 5.2 Hz), 8.35 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$

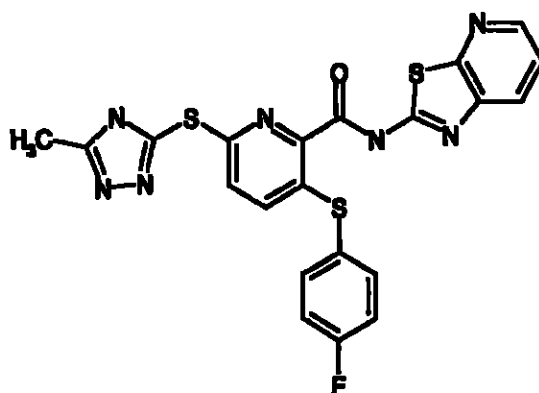
Ejemplo de Producción 22

5 Preparación de 3-(4-metoximetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 22 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-metoximetil-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.46 (3H, s), 4.50 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 3.2 Hz),
 15 7.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.33 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$

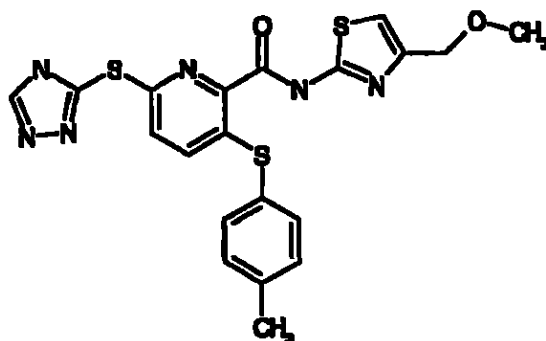
Ejemplo de Producción 23

5 Preparación de 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 23 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazolo[5,4-b]piridina, 4-fluorotiofenol y 3-mercapto-5-metil-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 – 7.16
 15 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 4.8, 8.0 Hz), 7.50 – 7.54 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.45 (1H, d, J = 4.8 Hz)

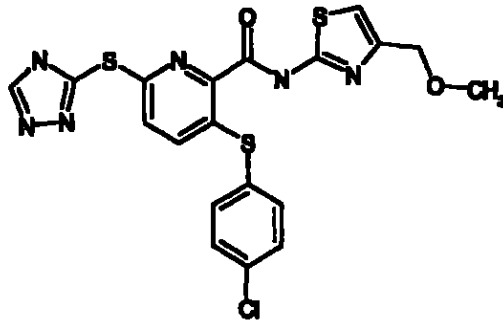
ESI-MS (m/e): 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 24

5 Preparación de 3-(4-metil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 24 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-metoximetil-tiazol, 4-metiltiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.42 (3H, s), 3.43 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.91 (1H, s),
 15 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.34 (1H, s)
 ESI-MS (m/e): 471 [M+H] $^+$

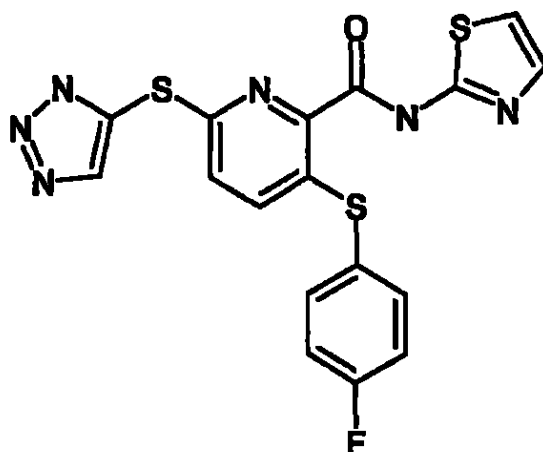
Ejemplo de Producción 25

5 Preparación de 3-(4-cloro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 25 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-metoximetil-tiazol, 4-clorotiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.43 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.91 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.33 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$

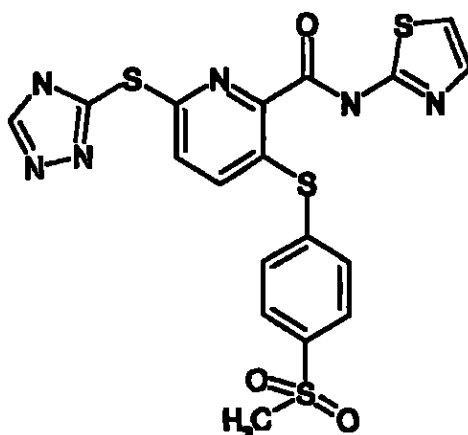
Ejemplo de Producción 26

5 Preparación de 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(3H-[1,2,4]-triazol-4-il-sulfanil)-N-(thiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 26 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-metoximetil-tiazol, 4-fluorotiofenol y 4-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 6.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.8 Hz),
 15 6.86 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.89 – 6.94 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.27 – 7.30 (2H, m), 7.72 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$

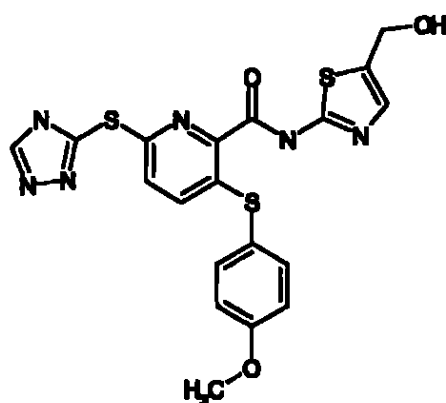
Ejemplo de producción 27

5 **Preparación de 3-(4-metilsulfonil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 27 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-metilsulfoniltiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.12 (3H, s), 7.05 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.39 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 28

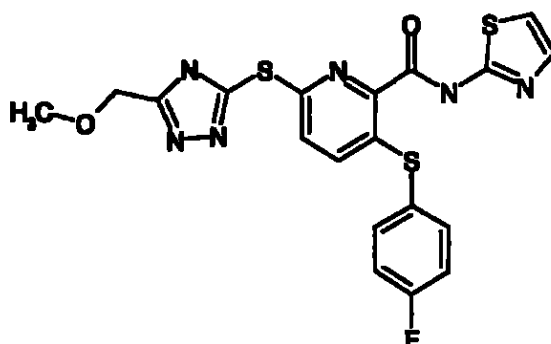
5 Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-hidroximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 28 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-hidroximetil-tiazol, 4-metoxitiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 4.78 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 8.8 Hz),
 15 7.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (1H, s), 7.46 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.39 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 473 [M+H] $^+$

E50

Ejemplo de Producción 29

5 Preparación de 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(5-metoximetil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

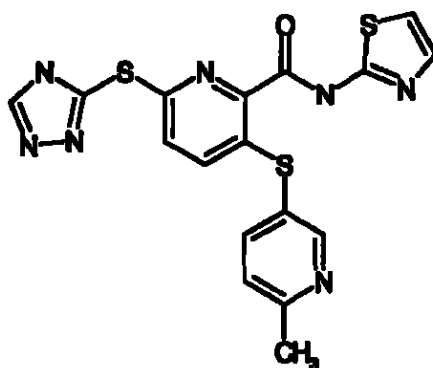
El compuesto del Ejemplo de Producción 29 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-fluorotiofenol y 3-mercapto-5-metoximetil-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.50 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.8 Hz),
 15 7.03 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.14 – 7.22 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 3.2 Hz),
 7.54 – 7.57 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 475 [M+H] $^+$

260

257

Ejemplo de Producción 30

5

Preparación de 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

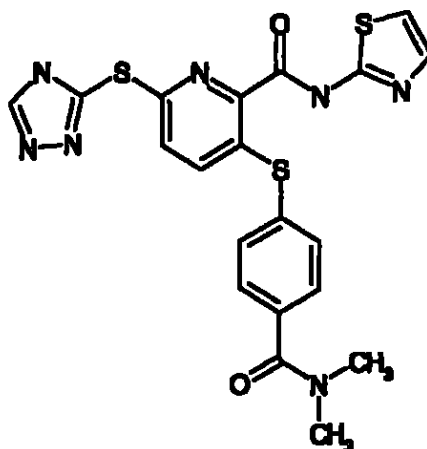
El compuesto del Ejemplo de Producción 30 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 3-mercapto-6-metil-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

15 RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.51 (3H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.72 (1H, s),

ESI-MS (m/e): 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

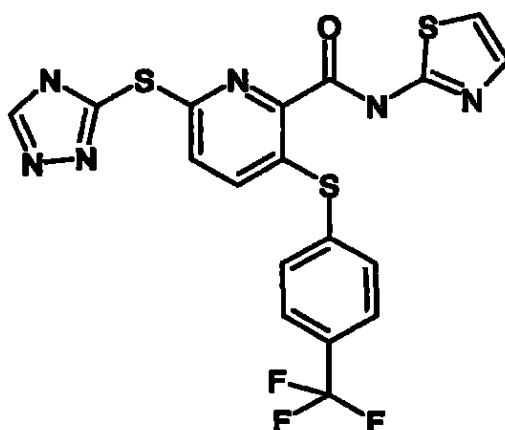
261

Ejemplo de Producción 31**Preparación de 3-(4-dimetilcarbamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-****il-sulfanil)-N-(thiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 31 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-dimetilcarbamoiltiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.02 (3H, s), 3.15 (3H, s), 7.04 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.39 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 484 [M+H] $^+$

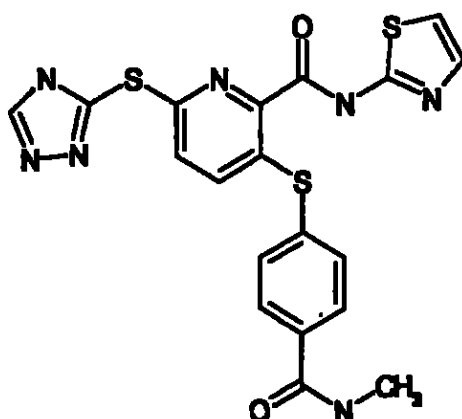
Ejemplo de Producción 32

5 Preparación de 3-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 32 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-trifluorometiltiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 7.04 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.8 Hz),
 15 7.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.66 – 7.74 (4H, m), 8.38 (1H, s),

ESI-MS (m/e): 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$

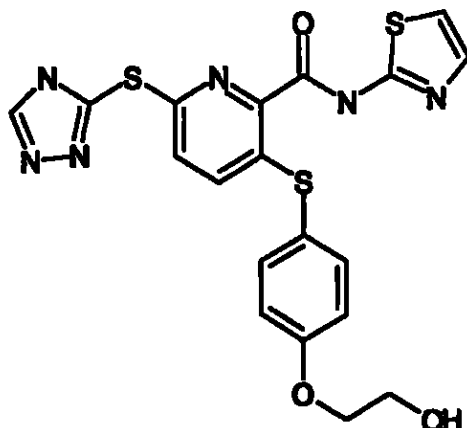
Ejemplo de Producción 33

5 **Preparación de 3-(4-metilcarbamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 33 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-metilcarbamoiltiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.00 (3H, d, J = 4.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.8 Hz),
 15 7.05 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.32 (1H, s),

ESI-MS (m/e): 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$

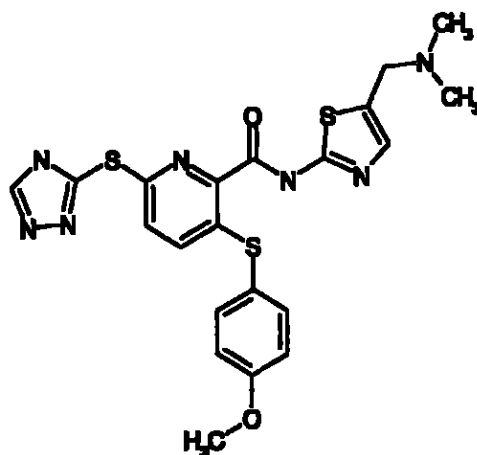
Ejemplo de Producción 34

5 Preparación de 3-(hidroxietiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 34 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-hidroxietiloxi-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.97 (2H, m), 4.13 (2H, m), 7.00 - 7.11 (4H, m),
 15 7.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.46 – 7.54 (3H, m), 8.36 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$

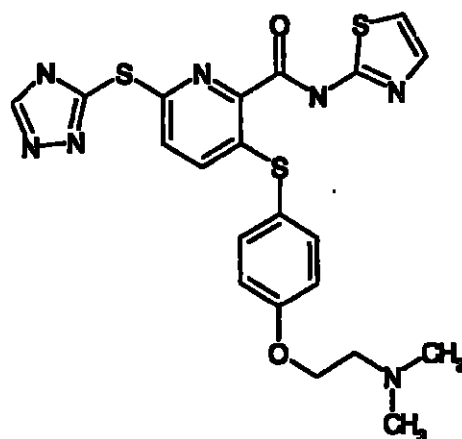
Ejemplo de Producción 35

5 Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-dimetilaminometil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 35 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-5-dimetilaminoetiltiazol, 4-metoxitiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.32 (6H, s), 3.70 (2H, s), 3.85 (3H, s), 6.97 (2H, d,
 15 J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (1H, s), 7.46 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.31 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$

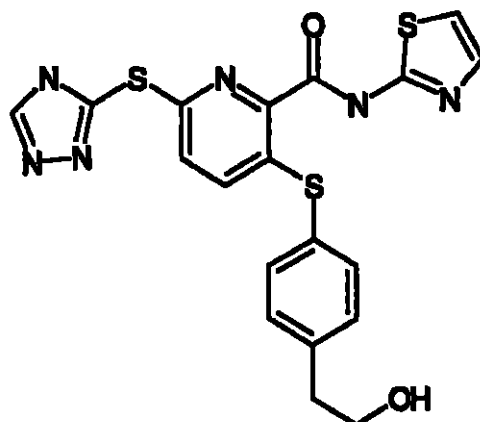
Ejemplo de Producción 36

5 **Preparación de 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(thiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 36 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-thiazol, 4-dimetilaminoetiltiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.40 (6H, s), 2.82 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.13 (2H, t, J = 5.6 Hz), 6.95 – 7.05 (4H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 – 7.50 (3H, m), 8.36 (1H, s)
 15

ESI-MS (m/e): 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$

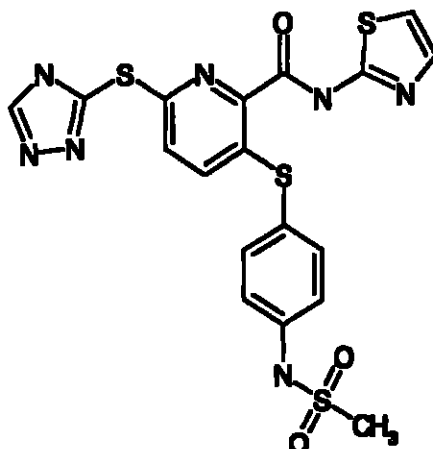
Ejempl de Producción 37

Preparación de 3-(4-hidroxietil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 37 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-hidroxietiltiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 2.93 (2H, m), 3.90 (2H, m), 7.04 – 7.10 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.48 – 7.56 (3H, m), 8.34 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 457 $[M+H]^+$

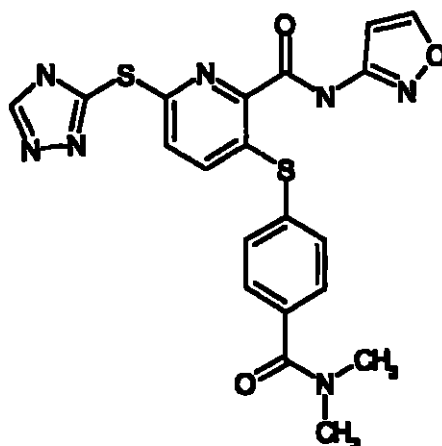
Ejemplo de Producción 38

5 Preparación de 3-(4-metilsulfamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 38 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-metilsulfamoiltiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.97 (3H, s), 6.98 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.21 – 7.25
 15 (3H, m), 7.30 – 7.50 (4H, m), 8.28 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 505 $[\text{M}]^+$

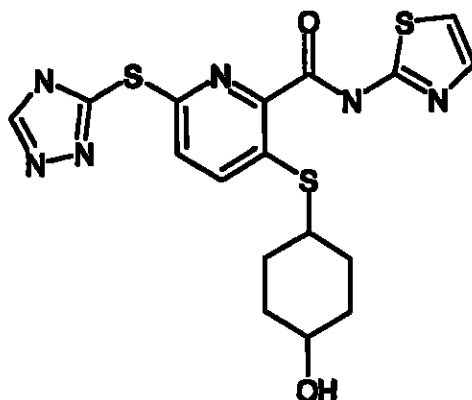
Ejemplo de Producción 39

5 Preparación de 3-(4-dimetilcarbamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 39 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-amino-oxazol, 4-dimetilcarbamoil-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.01 (3H, s), 3.15 (3H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz),
 15 7.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.41 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$

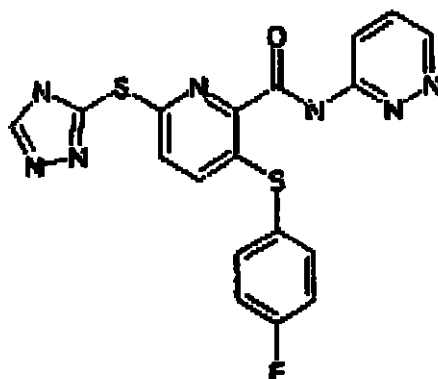
Ejemplo de Producción 40

5 Preparación de 3-(4-hidroxi-ciclohexilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 40 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-mercapto-ciclohexanol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1.30 – 1.60 (4H, m), 1.90 – 2.15 (4H, m), 3.10 – 3.22
 15 (1H, m), 3.60 – 3.70 (1H, m), 6.99 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.32 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

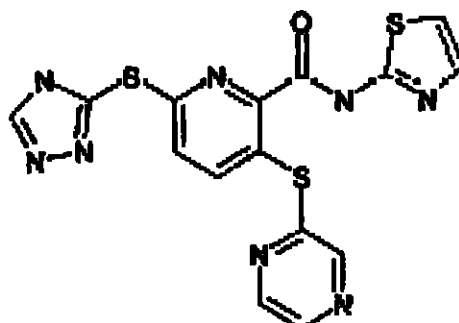
Ejemplo de Producción 41

5 **Preparación de 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(piridazin-3-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 41 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-amino-piridazina, 4-fluorotiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 6.96 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.12 – 7.16 (2H, m), 7.19
 15 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.50 – 7.55 (3H, m), 8.41 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.85 (1H, d, J = 4.8 Hz),

ESI-MS (m/e): 426 [M+H] $^+$

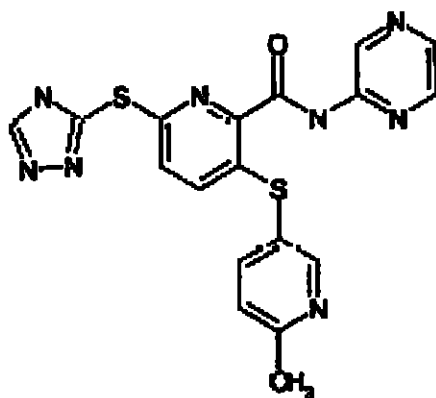
Ejemplo de Producción 42

5 Preparación de 3-(piridin-2-il-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 42 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 2-mercapto-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 7.02 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.8 Hz),
 15 7.45 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.38 (1H, s), 8.44 – 8.46 (2H, m), 8.70 (1H, d, J = 1.6 Hz)

ESI-MS (m/e): 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 43

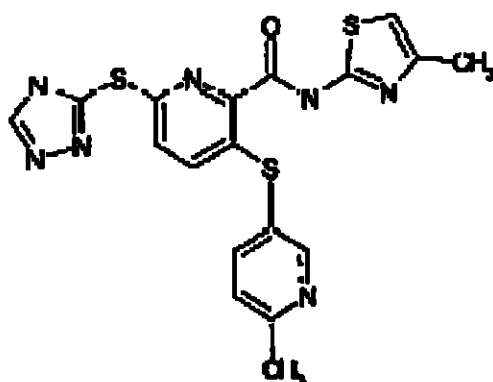
5 **Preparación de 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 43 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-piridina, 3-mercapto-6-metil-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.64 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.17 (1H, d, J =
 15 8.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 2.6, 1.5 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.41 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.68 (1H, d, J = 1.5 Hz)

ESI-MS (m/e): 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 44



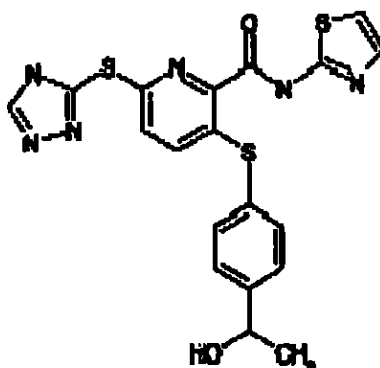
5 Preparación de 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 44 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-metil-tiazol, 3-mercapto-6-metil-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 2.63 (3H, s), 6.58 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 – 7.30 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.32 (1H, s),
 15 8.62 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$

272

Ejemplo de Producción 45

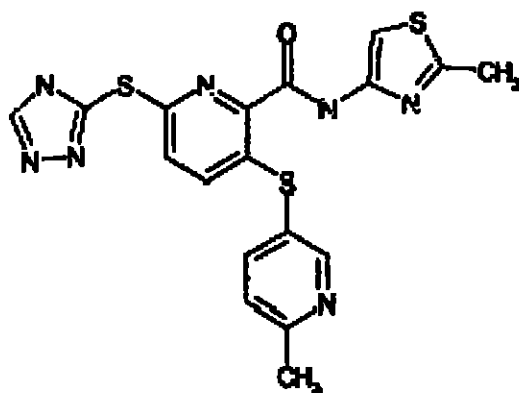
5 Preparación de 3-[4-(1-hidroxietil-fenilsulfanil)]-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 45 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-(1-hidroxietil)tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1.52 (3H, d, J = 6.4 Hz), 4.97 (1H, q, J = 6.4 Hz),
 15 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.06 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.34 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 457 [M+H] $^+$

276

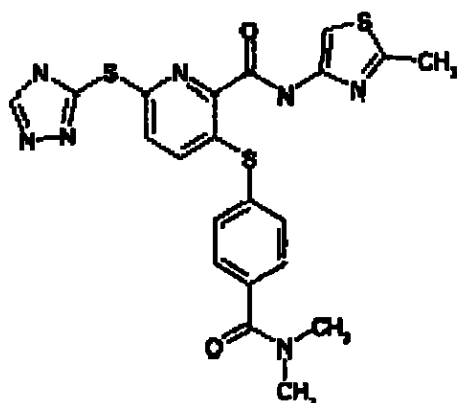
Ejemplo de Producción 46

5 Preparación de 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(2-metil-tiazol-4-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 46 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-metiltiazol, 3-mercapto-6-metil-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.63 (3H, s), 2.72 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz),
 15 7.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (1H, s), 7.76 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 8.26 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 2.2 Hz)

ESI-MS (m/e): 442 [M+H] $^+$

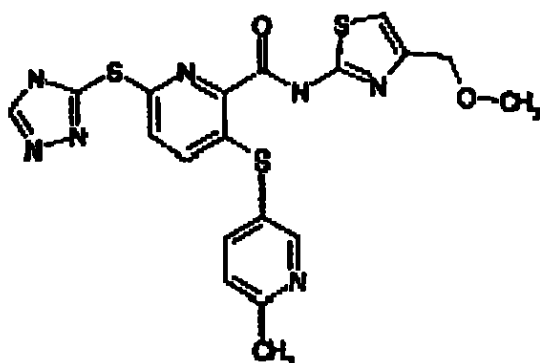
Ejemplo de Producción 47

5 Preparación de 3-(4-dimetilcarbamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(2-metil-tiazol-4-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 47 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-metiltiazol, 4-dimetilcarbamoiltiofenol y 3-mercaptop-1,2,4-triazol.

RMN-H1(CDCl₃) δ : 2.69 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.14 (3H, s), 6.95 (1H, d, J
 15 = 8.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, s), 8.29 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 498 [M+H]⁺

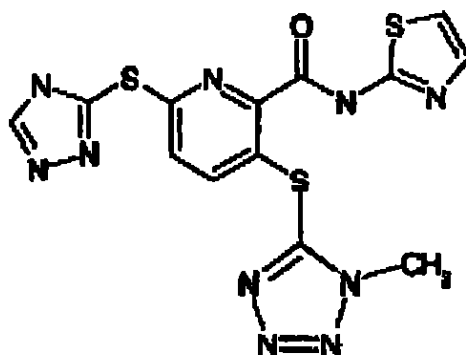
Ejemplo de Producción 48

5 Preparación de 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 48 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-metoximetil-tiazol, 3-mercapto-6-metil-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.62 (3H, s), 3.44 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.91 (1H, s),
 15 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 2.4 Hz), 8.35 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 2.4 Hz)

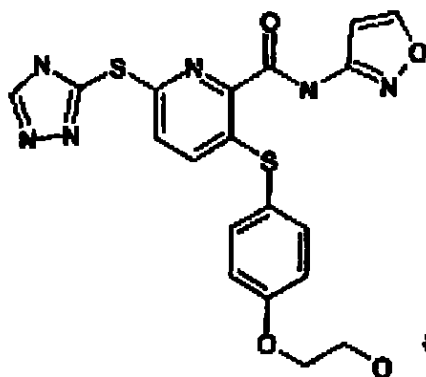
ESI-MS (m/e): 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 49

5 **Preparación de 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 49 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 5-mercapto-1-metil-1,2,4-triazol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN-H1(CDCl₃) δ : 4.11 (3H, s), 7.11 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.42 (1H, s)
 15 ESI-MS (m/e): 419 [M+H]⁺

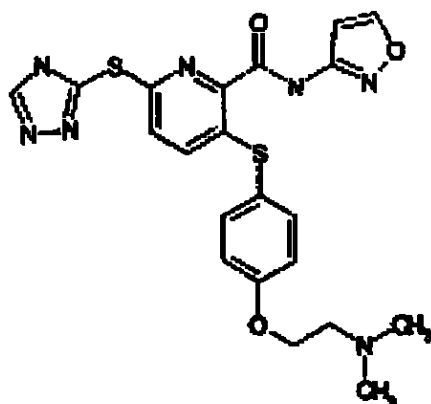
Ejemplo de Producción 50

5 **Preparación de 3-(4-hidroxietiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 50 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-aminooxazol, 4-hidroxietiltiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.91 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.05 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.91
 15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.29 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 51

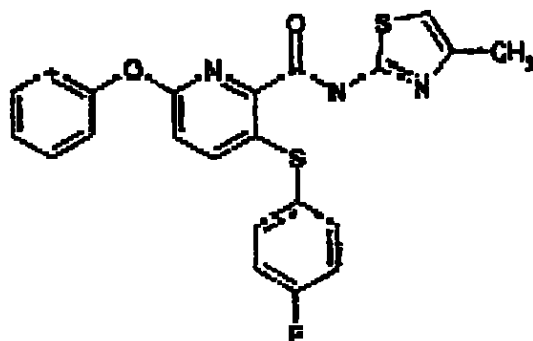
5 Preparación de 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 51 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-amino-oxazol, 4-dimetilaminoetiloxi-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 2.43 (6H, s), 2.85 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.12 (2H, t, J =
 15 5.5 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (1H, s), 7.38 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.30 (1H, s), 8.38 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 484 [M+H] $^+$

Ejemplo de Producción 52



5 Preparación de 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-fenoxi-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

Fenol (135 mg; 1.43 mmol) y 540 mg (1.66 mol) de carbonato de cesio fueron adicionados a una solución (3 ml) de 84 mg (0.292 mmol) de 3,6-dicloro-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida en N,N-dimetilformamida seguido de agitación a 120°C durante 24 horas. Fue adicionada una solución acuosa (1N) de hidróxido de sodio a la solución de reacción seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y una solución salina acuosa saturada, secada y concentrada *al vacío*. El residuo resultante fue purificado por medio de una cromatografía en capa delgada de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para proporcionar 61 mg (rendimiento: 61%) de 3-cloro-6-fenoxi-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida como un sólido blanco.

20 Carbonato de potasio (80 mg; 0.579 mmol) y 20 μ l (0.188 mmol) de 4-fluorotiofenol fue adicionado a una solución (2 ml) del resultante

derivado 3-cloro en N,N-dimetilformamida seguido por agitación a 100°C durante 16 horas. Fue adicionada agua a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo y lavando con una solución salina acuosa saturada. Después de secar y concentrar, el residuo
5 resultante fue purificado cromatografía en capa delgada de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para proporcionar 11 mg (rendimiento: 32%) del compuesto del título como un sólido blanco.

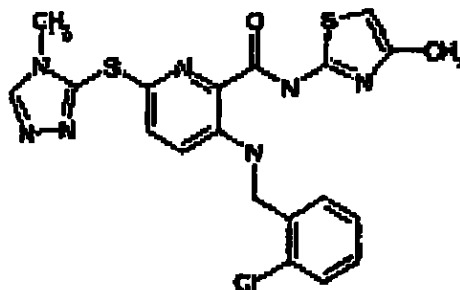
RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.37 (3H, s), 6.58 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 9.0 Hz),
10 7.10 – 7.23 (6H, m), 7.46 (1H, d, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.62 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$

El compuesto del Ejemplo de producción 53 fue obtenido por medio del mismo método como el anterior Ejemplo de producción 52.

15 Datos analíticos de aquellos compuestos son mostrados abajo.

Ejemplo de Producción 53



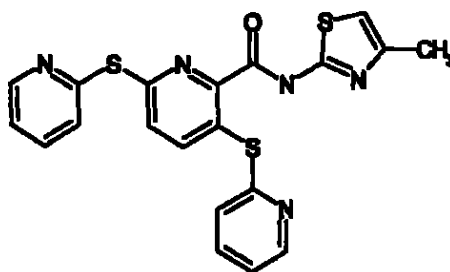
Preparación de 3-(2-cloro-fenilmetil-amino)-6-amino-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 53 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-N-(4-metil-tiazol-2il)-2-piridin carboxamida, 2-clorobencilamin, y 3-mercapto-4-metil-1,2,4-triazol.

10 RMN-H¹(CDCl₃) δ : 2.41 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.55 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.58 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.20 – 7.45 (5H, m), 8.32 (1H, s), 8.72 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 472, 474 [M+H]⁺

15 Ejemplo de Producción 54



Preparación de 3,6-bis-(piridin-2-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

20

2-mercaptopiridina (24 mg; 0.205 mmol) y 68 g (0.492 mmol) de carbonato de potasio fueron adicionados a una solución (2 ml) de 3, 6-

dicloro-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida producida por medio del mismo método como en el Ejemplo de Producción 1 en N,N-dimetilformamida seguida por agitación a 100°C durante 15 horas. Se adicionó agua a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo y lavado con una solución salina acuosa saturada. Después de secar y concentrar, el residuo resultante fue purificado por medio de una cromatografía de capa delgada en gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para dar 15 mg (rendimiento: 23%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

10

RMN-H¹ (CDCl₃)

δ : 2.39 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.20 – 7.30 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.46 (1H, br, d, J = 8.1 Hz), 7.52 – 7.75 (4H, m), 8.55 – 8.65 (2H, m)

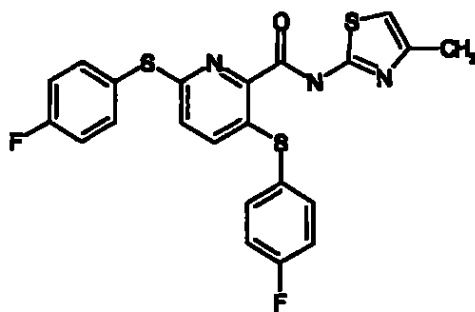
ESI-MS (m/e): 438 [M+H]⁺

15

El compuesto de los Ejemplos de producción 55 a 57 fueron obtenidos por medio del mismo método como en el anterior Ejemplo de producción 54.

Datos analíticos para esos compuestos son mostrados abajo.

20 Ejemplo de Producción 55

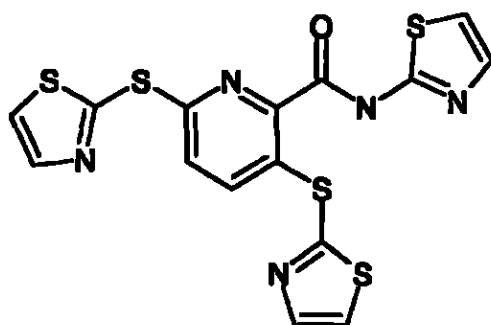


Preparación de 3-, 6-bis-(4-fluoro-fenilsulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 55 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 3,6-dicloro-N-(4-metil-tiazol-2il)-2-piridin carboxamida, y 4-fluorotiofenol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.88 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.09 – 7.20 (4H, m), 7.49 – 7.60 (4H, m)
ESI-MS (m/e): 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 56



15

Preparación de 3-,6-bis-(tiazol-2-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

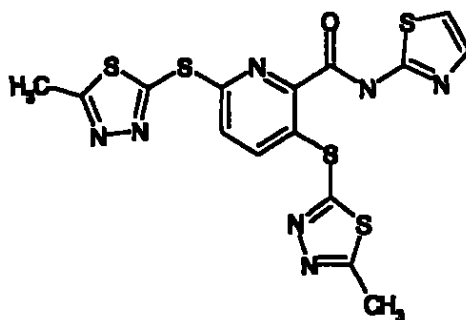
El compuesto del Ejemplo de Producción 56 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una

combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 3,6-dicloro-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida, y 2-mercapto-tiazol.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 7.06 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.8 Hz),
 5 7.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.98 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 3.6 Hz)

ESI-MS (m/e): 436 $[M+H]^+$

10 Ejemplo de Producción 57



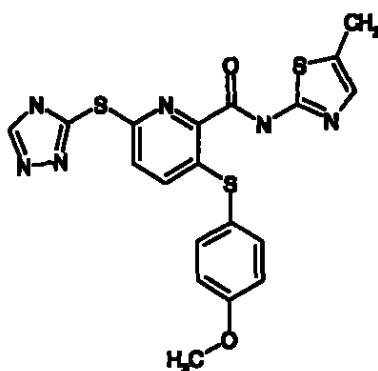
15 Preparación de 3,6-bis-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 57 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 3,6-
 20 dicloro-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida, y 2-mercapto-5-metil-1,3,4-tiazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.86 (3H, s), 2.91 (3H, s), 7.07 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.44 (1H, d $J = 8.8$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)

ESI-MS (m/e): 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 Ejemplo de Producción 58



Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-

10 N-(5-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

Acido sulfúrico concentrado (0.441 ml; 8.27 mmol) fue goteado en una suspensión (35 ml) de 3.86 g (32.2 mmol) de sulfato de magnesio en diclorometano y, después de completado el goteo, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de esto, 750 mg (3.91 mmol) de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico y solución de 3.84 ml (40.2 mmol) de *tert*-butilalcohol en diclorometano (10 ml) fueron adicionados a la solución de reacción a temperatura ambiente seguido rápidamente por agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Bajo enfriamiento con hielo, una solución acuosa (40 ml) de 3.0 g de carbonato de sodio fue goteada allí dentro, seguida por agitación hasta

que la solución de reacción llegó a ser una solución homogénea. La solución de reacción fue extraída con cloroformo y la capa orgánica fue lavada con una solución salina acuosa saturada, secada y concentrada *al vacío*. El residuo resultante fue purificado por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 97:3) para dar 644 mg (rendimiento: 66%) de 3,6-dicloro-2-piridincarboxilato de tert-butilo como un sólido blanco.

4-metoxitiofenol (0.927 ml; 7.55 mmol) y 1.14 g (8.26 mmol) de carbonato de potasio fueron adicionados, a temperatura ambiente, a una solución (70 ml) de 1.70 g (6.86 mmol) del compuesto éster resultante en N,N-dimetilformamida seguidos por agitación durante 1 hora. Fue adicionado cloroformo a la solución de reacción seguido por lavado con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución salina acuosa saturada, secando y concentrando *al vacío*. El residuo resultante fue purificado por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1) para dar 743 mg (rendimiento: 31%) de 6-cloro-3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-2-piridincarboxilato de tert-butilo como una sustancia aceitosa incolora.

20

3-mercapto-1,2,4-triazol (258 mg; 2.55 mmol) y 353 mg (2.56 mmol) de carbonato de potasio fueron adicionados, a temperatura ambiente, a una solución de (30 ml) de 451 mg (1.28 mmol) del compuesto de cloro resultante en N,N-dimetilformamida y la solución de reacción fue agitada a 130°C durante 10 horas. Fue adicionado cloroformo a la solución de reacción seguido por lavado con una

25

solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución salina acuosa saturada, secando y concentrando *al vacío*. El residuo resultante fue purificado por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para dar 264 mg (rendimiento: 49%) de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-2-piridincarboxilato de tert-butilo como una sustancia aceitosa incolora.

Acido trifluoroacético (2.0 ml) fue adicionado, a temperatura ambiente, a una solución (5.0 ml) de 264 mg (0.633 mmol) del compuesto éster resultante en diclorometano y la solución de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1.45 horas. La solución de reacción fue concentrada *al vacío* para dar 228 mg de ácido 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-(1,2,4)triazol-3-il-sulfanil)-2-piridincarboxílico como un sólido amarillo claro.

5-metilaminotiazol (3.2 mg; 29 µmol), 3.8 mg (27 µmol) de hidrato de N-hidroxibenzotriazol y 5.4 mg (28 µmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida fueron exitosamente adicionados, a temperatura ambiente, a una solución (1.0 ml) de 5.9 mg (16 µmol) del compuesto ácido carboxílico resultante en diclorometano y la solución de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción fue adicionada solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio seguida por extracción con cloroformo. La capa orgánica fue lavada con una solución salina acuosa saturada, secada y concentrada *al vacío*. El residuo resultante fue purificado por

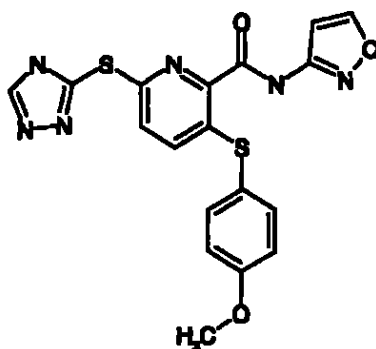
medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 95:5) para dar 2.0 mg (rendimiento: 15%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

5 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 2.43 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.09 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.32 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 457 $[M+H]^+$

10 Los compuestos de los Ejemplos de Producción 59 a 65 fueron obtenidos por medio del mismo método como en el anterior Ejemplo de Producción 58. Los datos analíticos de esos compuestos son mostrados abajo.

15 Ejemplo de Producción 59

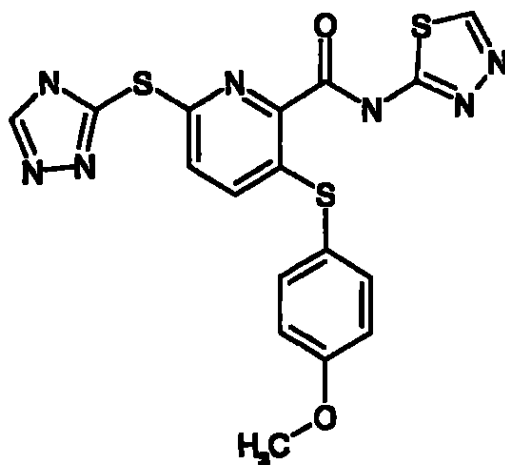


Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 59 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 58, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 3,6-dicloro-2-piridin carboxamida, 4-metoxitiofenol, 3-mercapto-1,2,4-triazol y 3-amino-isoxazol.

- 10 RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (1H, s), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.31 (1H, s), 8.41 (1H, s)
ESI-MS (m/e): 427 [M+H] $^+$

15 **Ejemplo de Producción 60**



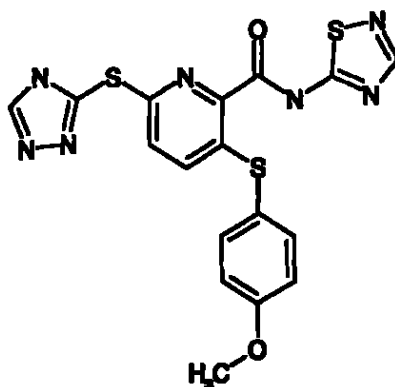
Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 60 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 58, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 3,6-dicloro-2-piridin carboxamida, 4-metoxitiofenol, 3-mercapto-1,2,4-triazol y 2-amino-1,3,4-tiadiazol.

10 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 3.86 (3H, s), 6.99 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.45 (1H, s), 8.85 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 444 [M+H] $^+$

15 Ejemplo de Producción 61

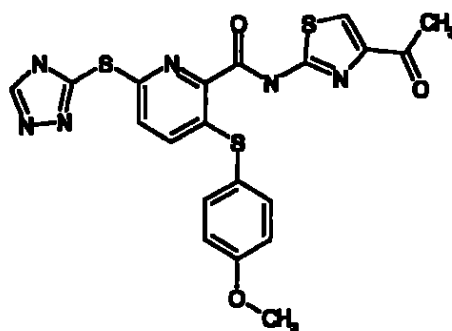


Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 61 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 58, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 3,6-dicloro-2-piridin carboxamida, 4-metoxitiofenol, 3-mercapto-1,2,4-triazol y 5-amino-1,2,4-tiadiazol.

- 10 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 3.87 (3H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (1H, s), 8.36 (1H, s),
ESI-MS (m/e): 444 [M+H] $^+$

15 **Ejemplo de Producción 62**



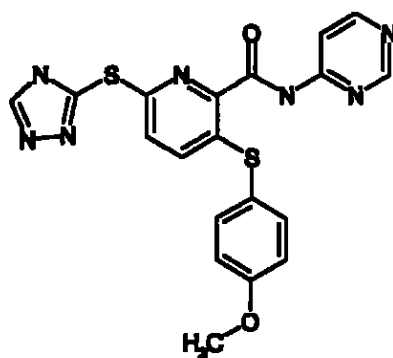
Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metilcarbonil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 62 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 58, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 3,6-dicloro-2-piridin carboxamida, 4-metoxitiofenol, 3-mercapto-1,2,4-triazol y 4-acetil-2-amino-tiazol.

10 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 2.63 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.86 (1H, s), 8.33 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 485 $[M+H]^+$

15 Ejemplo de Producción 63



Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(pirimidin-4-il)-2-piridin carboxamida

20

El compuesto del Ejemplo de Producción 63 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 58, por

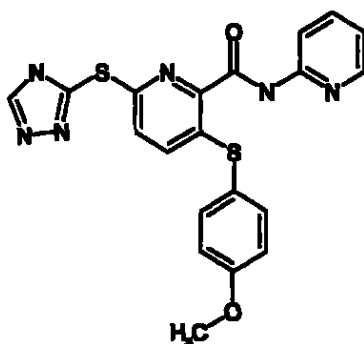
medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 3,6-dicloro-2-piridin carboxamida, 4-metoxitiofenol, 3-mercapto-1,2,4-triazol y 4-amino-pirimidina.

5

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 6.98 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.38 (1H, dd, $J = 5.9, 0.8$ Hz), 8.41 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.93 (1H, d, $J = 0.8$ Hz)

10 ESI-MS (m/e): 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 64



15

Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(pirimidin-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 64 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 58, por

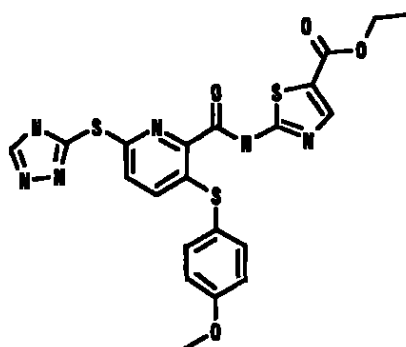
20 medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 3,6-

dicloro-2-piridin carboxamida, 4-metoxitiofenol, 3-mercapto-1,2,4-triazol y 2-amino-pirimidina.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.85 (3H, s), 6.97 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.5, 4.5$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73 (1H, ddd, $J = 8.5, 8.5, 1.5$ Hz), 8.29 (1H, dd, $J = 4.5, 1.5$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J = 8.5$ Hz)

ESI-MS (m/e): 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 Ejemplo de Producción 65



Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-

15 N-(5-etoxicarbonil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

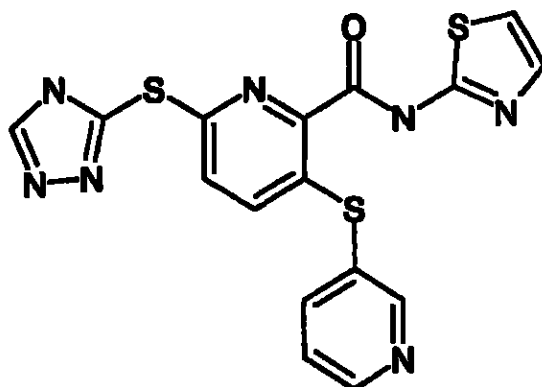
El compuesto del Ejemplo de Producción 65 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 58, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 3,6-
20 dicloro-2-piridin carboxamida, 4-metoxitiofenol, 3-mercapto-1,2,4-triazol y 2-amino-5-etoxicarbonil-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.86 (3H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.11 (1H, s), 8.36 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Ejemplo de Producción 66



10 Preparación de 3-(piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

Aniscl (0.40 ml; 0.390 mmol) y 5 ml de ácido trifluoroacético fueron adicionados a 152 mg (0.390 mmol) de 6-cloro-3-(4-metoxifenilmetilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida producida por medio del mismo método como en el Ejemplo de Producción 1 y la solución de reacción fue agitada a 60°C durante 5 horas y después agitada durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción fue concentrada *al vacío* para dar un derivado 3-tiol como una sustancia aceitosa de color naranja.

20

A una solución de (3 ml) del derivado 3-tiol producido anteriormente en 2-propanol, fueron adicionados 62 μ l (1.10 mmol) etileno glicol, 141 mg (1.02 mmol) de carbonato de potasio, 114 mg (0.560 mmol) de 3-yodopirimidina y 5.3 mg (0.030 mmol) de yoduro de cobre y la solución de reacción fue agitada a 80°C durante una noche. La solución de reacción fue filtrada a través de Celita y el filtrado fue particionado por medio de cloroformo y agua. La capa orgánica fue lavada con agua, secada y concentrada *al vacío*. El residuo resultante fue purificado por medio de una cromatografía en capa delgada de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para dar 28 mg (rendimiento: 21%) de un derivado 6-cloro como un sólido amarillo claro.

Después 22 mg (0.22 mmol) de 3-mercapto-1,2,4-triazol fueron adicionados a una solución (1 ml) de 254 mg (0.22 mmol) de Pert-butóxido de potasio en N,N-dimetilformamida, una solución (3 ml) de 28 mg (0.080 mmol) del derivado 6-cloro producido anteriormente en N,N-dimetilformamida fue goteada allí dentro y después de completado el goteo, la solución de reacción fue agitada a 120°C durante 2 horas. Se adicionó agua a la solución de reacción seguida por extracción con cloroformo. La capa orgánica fue lavada con agua, secada y concentrada *al vacío*. El residuo resultante fue purificado por medio de cromatografía en capa delgada de gel de sílice (cloroformo:metanol = 9:1) para dar 12 mg (rendimiento: 37%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

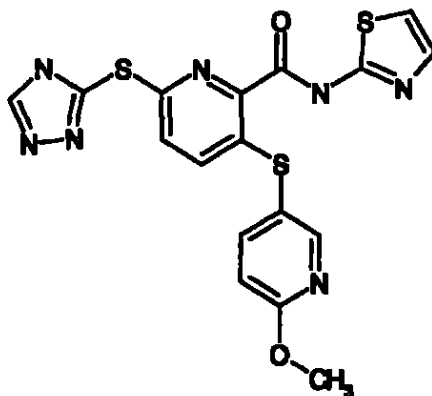
RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 6.96 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.40 – 7.43 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.87 – 7.90 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.64 – 8.66 (1H, m), 8.70 – 8.71 (1H, m)

5 ESI-MS (m/e): 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Los compuestos de los Ejemplos de Producción 67 y 68 fueron obtenidos por el mismo método como el anterior Ejemplo de Producción 66. Los datos analíticos de esos compuestos son mostrados abajo.

10

Ejemplo de Producción 67



15

Preparación de 3-(6-metoxi-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4])triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

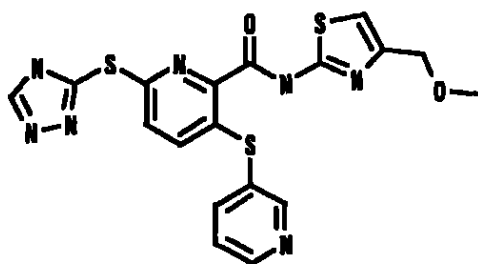
El compuesto del Ejemplo de Producción 67 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 66, por
20 medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una

combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 6-cloro-3-(4-metoxi-fenilmetilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida, 6-metoxi-3-yodopiridina, 3-mercapto-1,2,4-triazol.

- 5 RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 4.00 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.00 – 7.11 (2H, m), 7.26 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.38 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 Ejemplo de Producción 68



Preparación de 3-(piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-

15 (4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

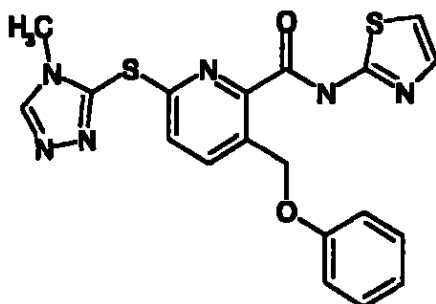
- El compuesto del Ejemplo de Producción 68 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción , por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 3,6-
- 20 dicloro-N-(4-metoxi-fenilmetilsulfanil)-N-(metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida, 3-yodopiridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol que pueden ser obtenidos por el mismo método como en el Ejemplo de Producción 1.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.49 (3H, s), 4.56 (2H, s), 6.94 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 7.6, 3.3$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.38 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.77 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Ejemplo de Producción 69



10 Preparación de 3-feniloximetil-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(thiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

Acido 3-cloroperbenzoico (6.30 g; 21.0 mmol) fue adicionado a una solución (50 ml) de 350 g (14.0 mmol) de 2-ciano-3-tert-butildimetilsililoximetilpiridina en cloroformo seguido por calentamiento a reflujo durante una noche. Una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio fue adicionada a la solución de reacción, seguida por extracción con cloroformo y la capa orgánica fue lavada con agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución salina acuosa saturada, seguida por secado y concentración. El residuo resultante fue purificado por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para dar 1.50 g (rendimiento: 41%) de un N-óxido como un sólido blanco.

15

20

Una solución (10 ml) de 1.50 g (5.70 mmol) de la sustancia N-óxido resultante en oxiclورو de fósforo fue agitada a 80°C durante 1 hora. La solución de reacción fue concentrada *al vacío*, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio fue adicionada al residuo, seguida por extracción con cloroformo y la capa orgánica fue lavada con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución salina acuosa saturada. Después del secado y concentrado, el residuo resultante fue purificado por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para dar 265 mg (rendimiento: 58%) de 5-cloro-5-clorometil-6-cianopiridina como un sólido blanco. Fenol (30 mg; 0.32 mmol) y 44.0 mg (0.32 mmol) de hidrógeno carbonato de sodio fueron adicionados a una solución (5 ml) de 50 mg (0.27 mmol) de 2-cloro-5-clorometil-6-cianopiridina en acetonitrilo, seguida por agitación a temperatura ambiente durante 8 horas y 30 minutos. Se adicionó agua a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con solución salina acuosa saturada, secada y concentrada *al vacío*, y el residuo resultante fue purificado por medio de cromatografía en columna de capa delgada (hexano:acetato de etilo = 6:1) para dar 61 mg (rendimiento: 93%) de 2-cloro-6-ciano -5-fenoximetilpiridina como un sólido blanco.

3-mercaptop-4-metil-4H-1,2,4-triazol (44 mg; 0.380 mmol) y 52 mg (0.380 mmol) de carbonato de potasio fueron adicionados a una solución (5 ml) de 61 mg (0.249 mmol) del resultante 2-cloro-6-ciano-5-fenoximetilpiridina en N,N-dimetilformamida, seguido por agitación a

100°C durante una noche. Se adicionó agua a la solución de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica fue lavada con agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución salina acuosa saturada. Después de secar y
5 concentrar, el residuo resultante fue purificado por medio de cromatografía en columna de capa delgada (cloroformo:metanol = 10:1) para dar 4.4 mg (rendimiento: 5%) de un derivado tiotriazol.

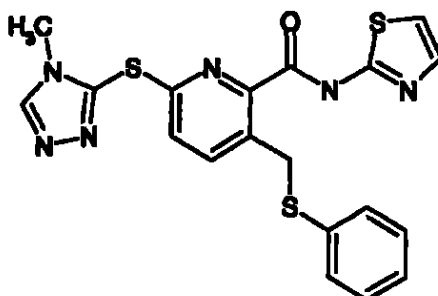
Una solución acuosa 1N (0.5 ml) de hidróxido de sodio fue
10 adicionada a una solución etanólica (5 ml) de 4.4 mg (0.014 mmol) del derivado tiotriazol resultante, seguida por calentamiento a reflujo durante una noche. A la solución de reacción se adicionó una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico para acidificar, seguida por extracción con acetato de etilo y la capa orgánica fue lavada con solución salina acuosa
15 saturada. Después de secar y concentrar, 3 mg (0.028 mmol) de 2-aminotiazol, 4 mg (0.030 mmol) de hidrato de N-hidroxibenzotriazol y 6 mg (0.030 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida fueron exitosamente adicionados a una solución (3 ml) del residuo resultante en cloruro de metileno, seguido de agitación a
20 temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción fue adicionada una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, seguida por extracción con cloroformo y la capa orgánica fue lavada con agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa salina saturada. Después de secar y
25 concentrar, el residuo resultante fue purificado por medio de cromatografía en capa delgada de gel de sílice (cloroformo:metanol =

10:1) para dar 2.8 mg (rendimiento: 47%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.79 (3H, s), 5.71 (2H, s), 6.97 – 7.02 (3H, m), 7.05
5 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.30 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.4 Hz),
7.54 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.50 (1H, s)
ESI-MS (m/e): 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$

El compuesto del Ejemplo de Producción 70 fue obtenido por el
10 mismo método como en el anterior Ejemplo de Producción 69. Los datos
analíticos del compuesto son mostrados abajo.

Ejemplo de Producción 70



15

Preparación de 3-fenilsulfanilmetil-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

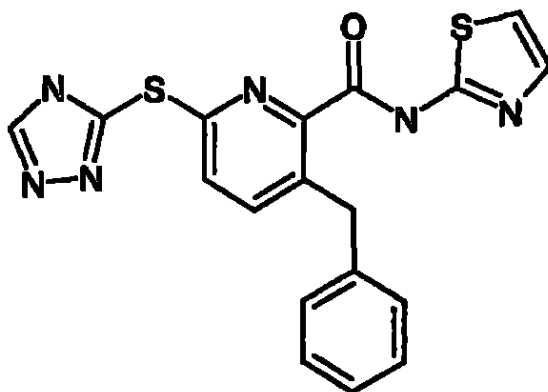
El compuesto del Ejemplo de Producción 70 puede ser producido
20 por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 69, por
medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una

combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 2-ciano-3-tert-butildimetilcililoximetilpiridina, tiofenol, 3-mercapto-4-metil-4H-1,2,4-triazol y 2-aminotiazol.

- 5 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 3.77 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 – 7.28 (4H, m), 7.53 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.48 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 441 $[M+H]^+$

10 Ejemplo de Producción 71



Preparación de 3-fenilmetil-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

- 15 Acido 3-benzoil-2-piridincarboxílico (2.0 g; 8.8 mmol) fueron disueltos en 10 ml de metanol y 10 gotas de ácido sulfúrico concentrado fueron goteadas en esta misma a temperatura ambiente, seguido por agitación a reflujo durante un día y noche completos. Después de
- 20 enfriar, el metanol fue evaporado de allí, seguido por neutralización con

una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. La extracción con cloroformo fue conducida, seguida por el secado sobre sulfato de sodio y concentrando para dar 2.0 g de un producto crudo del éster 3-benzoil-2-piridincarboxilato de metilo.

5

El éster (2.0 g) fue disuelto en 10 ml de cloroformo, y además 3.57 g (20.7 mmol) de mCPBA fueron adicionados, seguidos por calentamiento a reflujo durante un día y una noche completos. Después de enfriar, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio fue adicionada a la solución de reacción para hacerla alcalina, seguida por extracción con cloroformo. Se secó sobre sulfato de sodio y la evaporación *al vacío* fue llevada a cabo para dar un producto crudo de un N-óxido. A este producto crudo fueron adicionados 10 ml de oxiclورو de fosforo, seguidos por agitación a 80°C durante 2 horas.

15 Después de enfriar, esta fue neutralizada con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato de sodio y evaporar *al vacío*, se llevó a cabo la purificación por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:2) para dar 600 mg

20 (rendimiento: 26% en los tres pasos de la purificación) del éster 3-benzoil-6-cloro-2-piridincarboxilato de metilo.

El compuesto de cloro (300 mg ; 1.10 mmol) fue disuelto en 15 ml de metanol y además, 5 ml de hidróxido de sodio 1N fueron adicionados,

25 seguidos por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de evaporar el metanol de allí, el residuo fue neutralizado con

ácido clorhídrico 1N y extraído con cloroformo. Esté fue secado sobre sulfato de sodio y evaporado al vacío para dar 285 mg (rendimiento : 100%) de un producto crudo de ácido 3-benzoil-6-cloro-2-piridincarboxílico.

5

El anterior ácido carboxílico producido (285 mg ; 1.1 mmol) fue disuelto en 10 ml de cloroformo y 109 mg (1.1 mmol) de 2-aminotiazol, 221 mg (1.04 mmol) del hidrato de N-hidroxibenzotriazol y además, 229 mg (1.2 mmol) del clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida fueron adicionados, seguidos por agitación a temperatura ambiente durante un día y una noche completos. Después de la adición de agua destilada además, esta fue extraída con cloroformo y secada sobre sulfato de soido. El residuo obtenido por evaporación del solvente *al vacío* fue purificado por medio de una cromatografía en columna (acetato de etilo :hexano = 1 :2) para dar 225 mg (rendimiento : 60% a lo largo d ellos dos pasos) de 3-benzoil-6-cloro-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida.

El anterior compuesto de cloro producido (170 mg ; 0.495 mmol) fue disuelto en 3 ml de DMF y 55 mg (0.544 mmol) de 3-mercapto-1,2,4-triazol y además fueron adicionados 171 mg (1.24 mmol) de carbonato de potasio, seguidos por agitación a 100°C durante un día y una noche completos. La solución de reacción fue enfriada, el DMF fue evaporado de allí y además fue adicionada agua destilada, seguida por neutralización con ácido clorhídrico 1N y extracción con cloroformo. Después ésta fue secada sobre sulfato de sodio y evaporada *al vacío*. el

residuo resultante fue purificado por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:10) para dar 101 mg (rendimiento: 50%) de 3-benzoil-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(triazol-2-il)-2-piridin carboxamida.

5

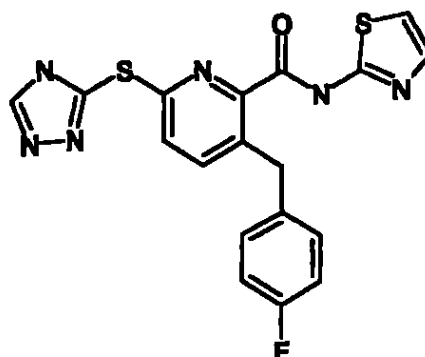
El anterior compuesto de cetona producido (70 mg ; 0.172 mmol) fue suspendido en 5 ml de metanol, además, 12.7 mg (0.343 mmol) borohidruro de sodio fueron adicionados, seguidos por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y el solvente fue evaporado de allí. Al residuo resultante fueron adicionados 99 mg (0.853 mmol) de trietilsilano y 5 ml de ácido trifluoroacético, seguidos por agitación a 60°C durante 1 hora. Después de concentrar, esta fue repartida por medio de cloroformo y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y la capa de cloroformo fue secada sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de concentrar el solvente fue purificado por medio de una cromatografía de capa delgada en gel de sílice por dos veces (metanol:cloroformo = 1:8 y acetato de etilo:acetona = 2:1) para dar 13.5 mg (rendimiento: 20%) del compuesto del título.

20

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 4.63 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.18 – 7.29 (5H, m), 7.38 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.33 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

Ejemplo de Producción 72

5 **Preparación de 3-(4-fluoro-fenilmetil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(thiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 4.60 (2H, s), 6.94 – 6.98 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.14 – 7.17 (2H, m), 7.40 – 7.46 (3H, m), 8.35 (1H, s)

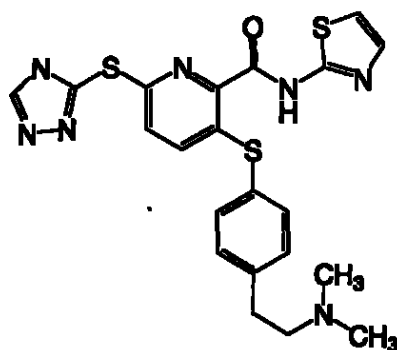
ESI-MS (m/e): 413 $[M+H]^+$

10

El compuesto del Ejemplo de Producción 72 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 71, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3-(4-fluoro benzoyl)-2-piridincarboxílico, 2-aminotiazol y 3-mercaptop-1,2,4-triazol.

15

Ejemplo de Producción 73

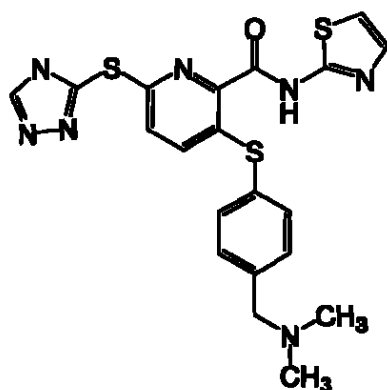


5 Preparación de 3-(4-dimetilaminoetil-fenilsulfanil)-6-(4H)-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 73 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-aminotiazol, 4-dimetilaminoetil-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.39 (6H, s), 2.68 (2H, m), 2.84 (2H, m), 7.00 – 7.05
 15 (2H, m), 7.18 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.41 – 7.58 (3H, m), 8.32 (1H, s)

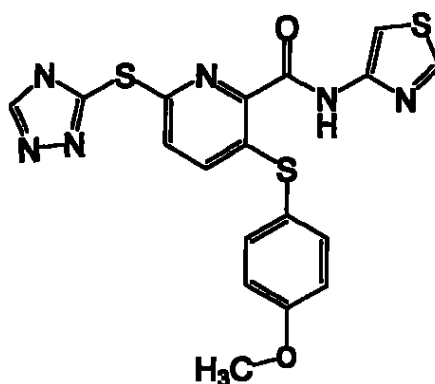
ESI-MS (m/e): 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 74**Preparación de 3-(4-dimetilaminometil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-****3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 74 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-
 10 dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-dimetilaminometil-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.23 (6H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.29 (1H, s)
 15

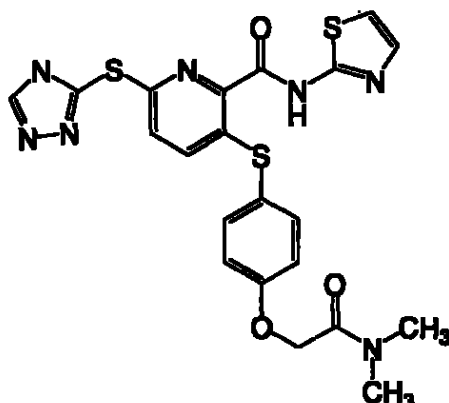
ESI-MS (m/e): 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 75**Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-****5 N-(thiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 75 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-
 10 dicloro-2-piridincarboxílico, 4-amino-tiazol, 4-metoxi-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.85 (3H, s), 6.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.34 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 2.4 Hz)
 15

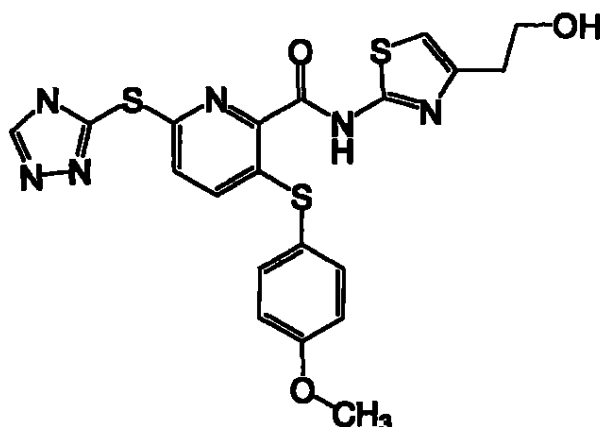
ESI-MS (m/e): 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 76

Preparación de 3-(4-dimetilcarbamoilmetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 76 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-dimetilcarbamoilmetiloxi-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

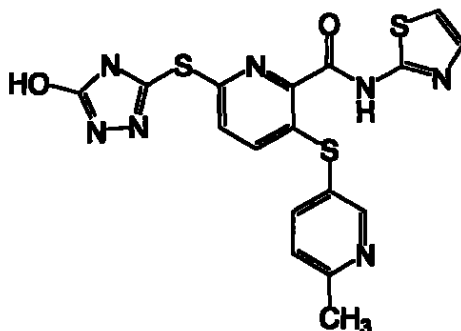
RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 2.99 (3H, s), 3.09 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.99 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.01 – 7.03 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.30 (1H, s)
ESI-MS (m/e): 514 $[M+H]^+$

Ejemplo de Producción 77**Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-****5 N-(4-hidroxietil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 77 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-
 10 dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-hidroxietil-tiazol, 4-metoxi-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 2.90 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.90 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 6.65 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),
 15 7.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.34 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 487 $[M+H]^+$

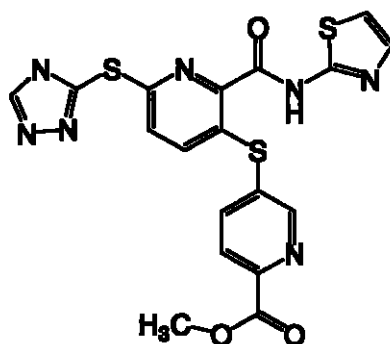
Ejemplo de Producción 78

Preparación de 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(5-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 78 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-hidroxi-tiofenol y 5-hidroxi-3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.65 (3H, s), 6.98 – 7.50 (5H, m), 7.82 (1H, m), 8.64 (1H, brs),

ESI-MS (m/e): 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 79

Preparación de 3-(6-metoxycarbonil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-

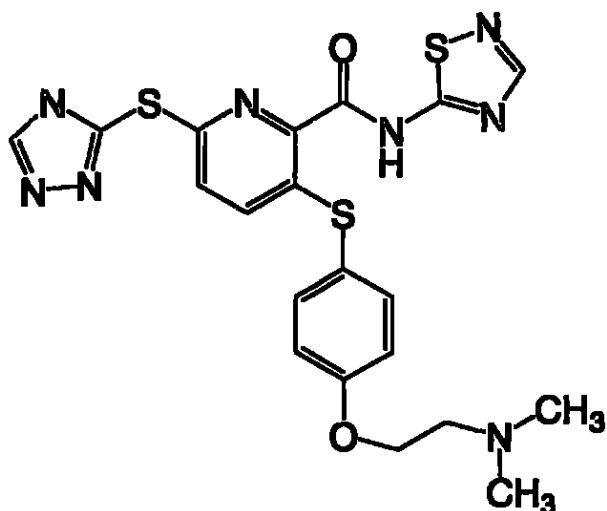
5 [1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 79 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 66, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 6-cloro-3-

10 (4-metoxi-fenilmetilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida, 5-yodo-3-metoxycarbonil-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol que puede ser obtenido por medio del mismo método como en el Ejemplo de Producción 1.

15 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 4.01 (3H, s), 7.03 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.00 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.33 (1H, s), 8.79 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 472 $[M+H]^+$

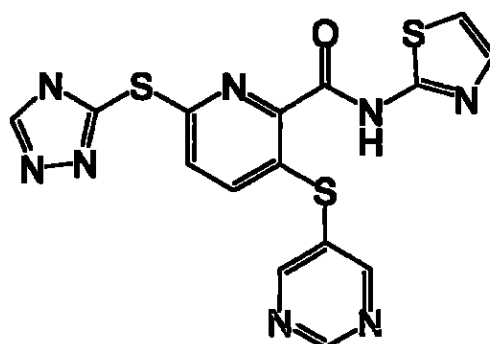
Ejemplo de Producción 80

5 Preparación de 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 80 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-1,2,4-tiadiazol, 4-dimetilaminoetiloxi-tiofenol y 3-mercaptop-1,2,4-triazol.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 2.42 (6H, s), 2.84 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.13 (2H, t, J =
 15 5.1 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.35 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 501 $[M+H]^+$

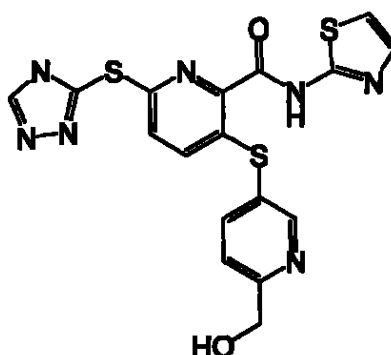
Ejemplo de Producción 81

5 Preparación de 3-(pirimidin-5-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 81 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 66, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 6-cloro-3-(4-metoxi-fenilmetilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida, 5-yodo-pirimidina y 3-mercapto-1,2,4-triazol que puede ser obtenido por medio del mismo método como en el Ejemplo de Producción 1.

15 RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.03 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.44 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.33 (1H, m), 8.82 (2H, s), 9.20 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

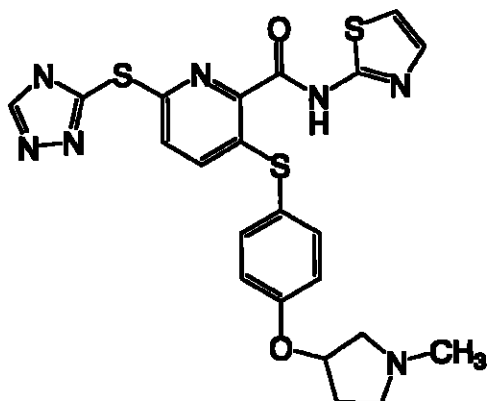
Ejemplo de Producción 82

5 Preparación de 3-(6-hidroximetil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 82 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-hidroximetil-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 4.86 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.07 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.90 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.74 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 83

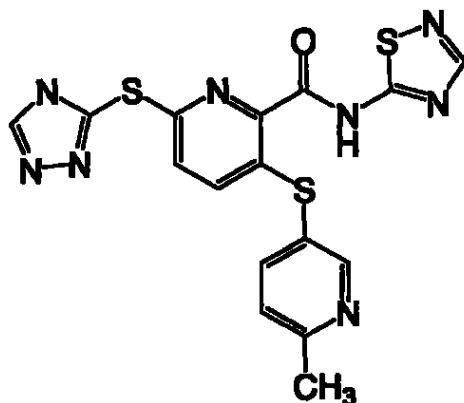
Preparación de 3-[4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenilsulfanil]-6-(4H-

5 [1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 83 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-
 10 dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-(1-metil-pirrolidin-3-il)-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1.90 – 1.98 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.25 – 2.35 (2H, m), 2.43 – 2.47 (1H, m), 2.80 – 2.83 (2H, m), 4.78 – 4.85 (1H, m), 6.85
 15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.29 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$

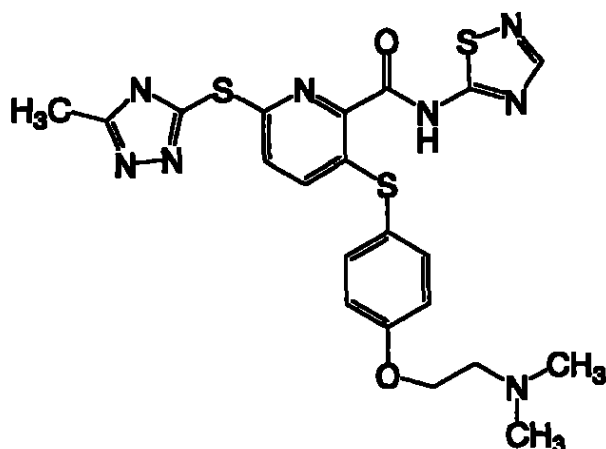
Ejemplo de Producción 84

5 **Preparación de 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 84 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-1,2,4-tiadiazol, 3-mercapto-6-metil-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.65 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz), 8.35
 15 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)

ESI-MS (m/e): 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

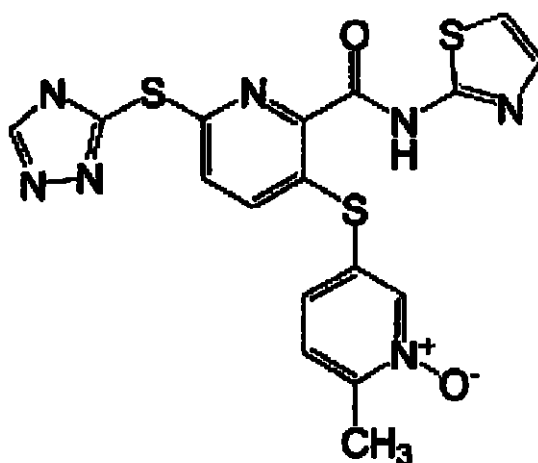
Ejempl de Producción 85

Preparación de 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 85 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de ácido 3,6-
 10 dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-1,2,4-tiadiazol, 4-dimetilaminoetiloxi-tiofenol y 3-mercapto-5-metil-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.40 (6H, s), 2.62 (6H, s), 2.81 (2H, t, $J = 5.5$ Hz),
 4.12 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz),
 15 7.20 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.34 (1H, s)

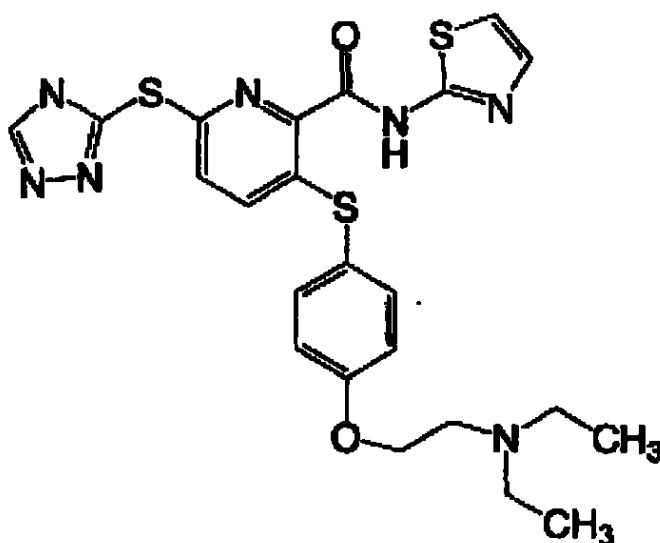
ESI-MS (m/e): 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 86**Preparación de 3-(1-oxi-6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-****il-sulfanil)-N-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 86 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-
 10 dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 3-mercapto-6-metil-1-oxi-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.60 (3H, s), 7.06 (1H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.39 – 7.39 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J =$
 15 3.2Hz), 8.44 (1H, s), 8.51 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 446 [M+H]

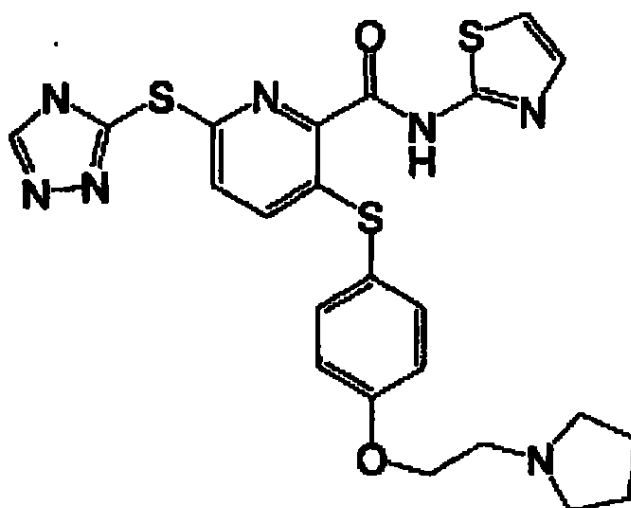
Ejemplo de Producción 87

5 Preparación de 3-(4-dietilaminoetiloxy-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 87 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-dietilaminoetiloxy-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1.14 (6H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.73 (4H, q, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.99
 15 (2H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 4.14 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 6.99 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J = 4.0\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J = 4.0\text{Hz}$), 8.36 (1H, s)

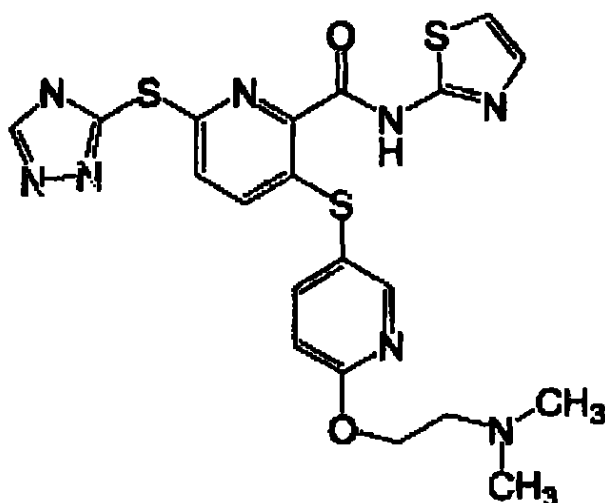
ESI-MS (m/e): 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 88

5 Preparación de 3-(4-pirrolidinoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(thiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 88 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-pirrolidinoetiloxi-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1.80 – 1.90 (4H, m), 2.70 – 2.80 (4H, m), 3.02 (2H, t,
 15 J = 5.2Hz), 4.18 (2H, t, J = 5.2Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.8Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.02 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.45 (1H, d, J = 3.6Hz), 8.29 (1H, s)
 ESI-MS (m/e): 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$

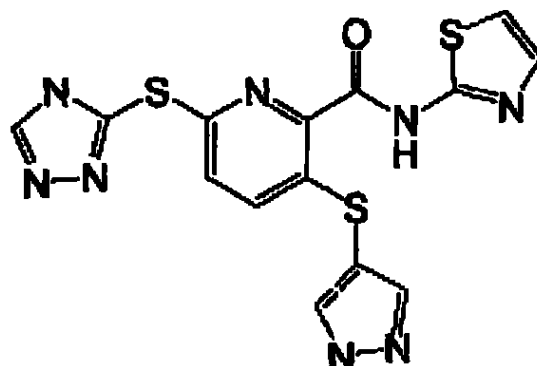
Ejemplo de Producción 89

5 **Preparación de 3-(6-dimetilaminoetiloxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 89 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 3-mercapto-6-dimetilaminoetiloxi-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.41 (6H, s), 2.82 (2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 4.48 (2H, t, $J =$
 15 5.6Hz), 6.80 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.36 (1H, s)

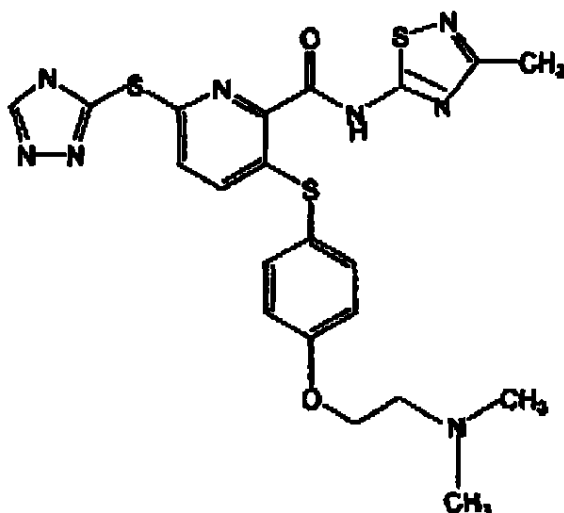
ESI-MS (m/e): 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 90

5 Preparación de 3-(pirazol-4-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 90 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 6-cloro-3-(4-metoxi-fenilmetilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida, 4-yodopirazol y 3-mercapto-1,2,4-triazol que pueden ser obtenidos por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1.

15 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 7.07 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.49 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.70 (2H, s), 8.35 (1H, s)
 ESI-MS (m/e): 403 $[M+H]^+$

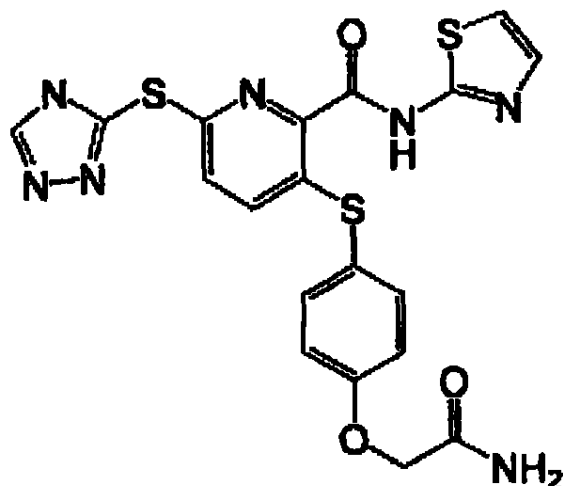
Ejemplo de Producción 91

5 Preparación de 3-(4-dimetilaminoetiloxy-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 91 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol, 4-dimetilaminoetiloxy-tiofenol y 3-mercaptop-1,2,4-triazol.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 2.37 (6H, s), 2.61 (3H, s), 2.80 (2H, t, J = 5.6Hz),
 15 4.12 (2H, t, J = 5.6Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.34 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 515 $[M+H]^+$

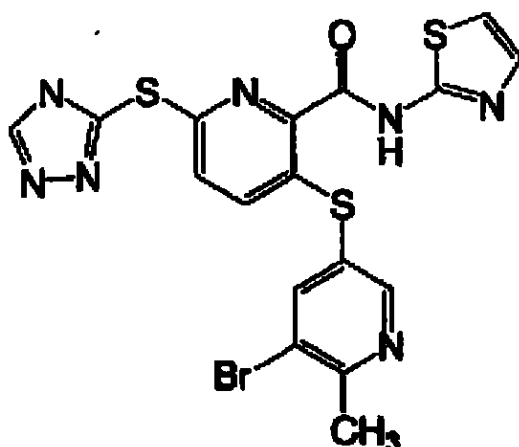
Ejemplo de Producción 92

5 Preparación de 3-(4-carbamoylmethoxy-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(thiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 92 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-carbamoylmethoxi-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 4.48 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.98 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.33 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$

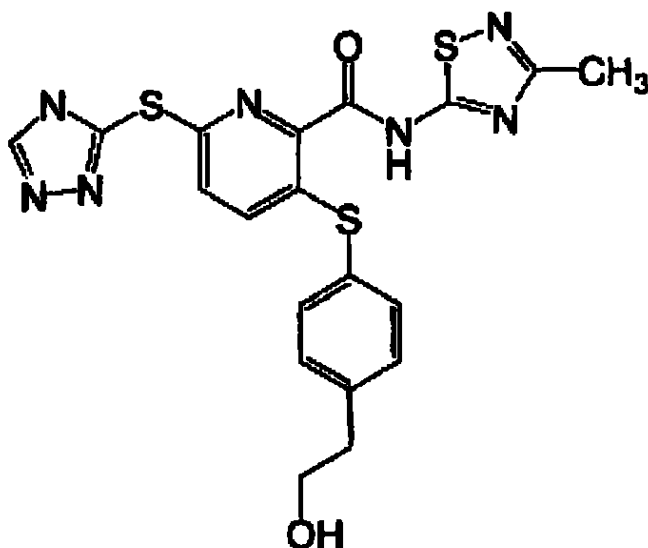
Ejemplo de Producción 93

5 Preparación de 3-(5-bromo-6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 93 puede ser producido por medio del mismo ejemplo como el Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 5-bromo-3-mercapto-6-metil-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.72 (3H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.05 (1H, d, J =
 15 3.6Hz), 7.22 – 7.24 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 3.6Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.33 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.0Hz)

ESI-MS (m/e): 505, 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$

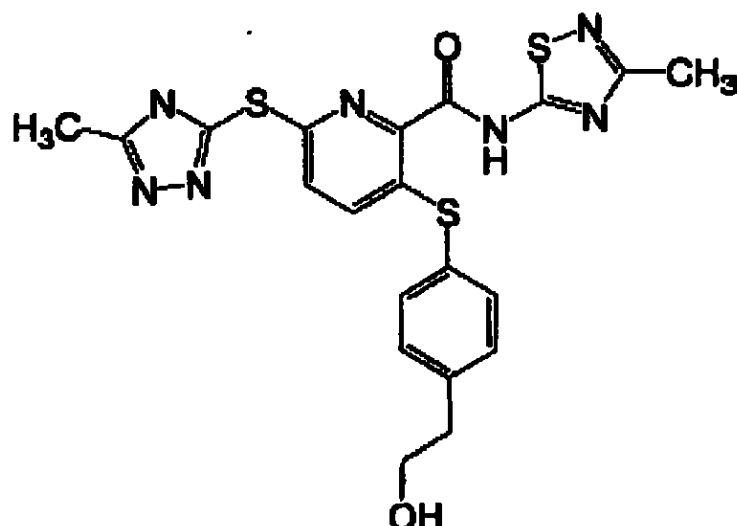
Ejemplo de Producción 94

5 **Preparación del ácido 3-[4-(2-hidroxietil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridincarboxílico**

El compuesto del Ejemplo de Producción 94 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol, 4-(2-hidroxietil)-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.61 (3H, s), 2.91 (2H, t, J = 6.8Hz), 3.84 (2H, t, J =
 15 6.8Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.0Hz), 8.36 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$

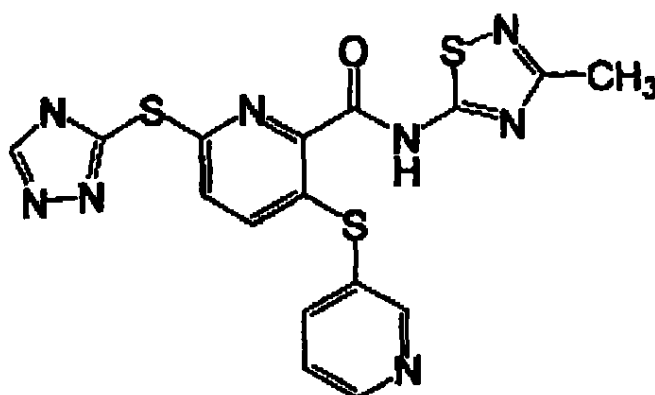
Ejempl de Producción 95

5 Preparación de 3-[4-(2-hidroxietil-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 95 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol, 4-(2-hidroxietil)-tiofenol y 3-mercapto-5-metil-1,2,4-triazol.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 12.59 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.94 (2H, t, J = 6.4Hz),
 15 3.94 (2H, t, J = 6.4Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.0Hz)

ESI-MS (m/e): 486 $[M+H]^+$

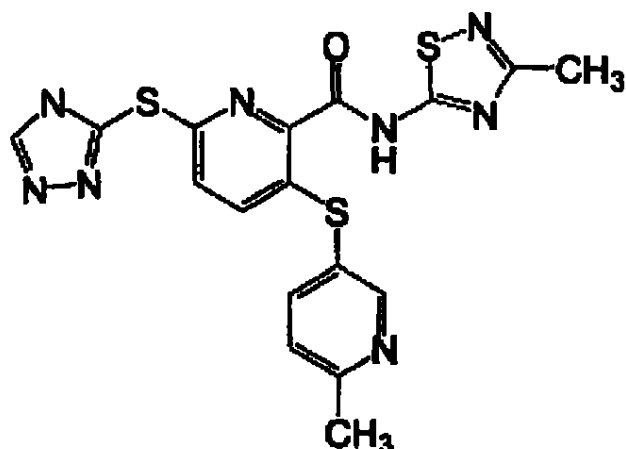
Ejemplo de Producción 96

5 **Preparación de 3-(piridin-2-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 96 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol, 3-mercapto-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.61 (3H, s), 7.00 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J =$
 15 8.8Hz), 7.41 – 7.44 (1H, m), 7.88 – 7.91 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.71 – 8.73 (1H, m), 8.76 – 8.77 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

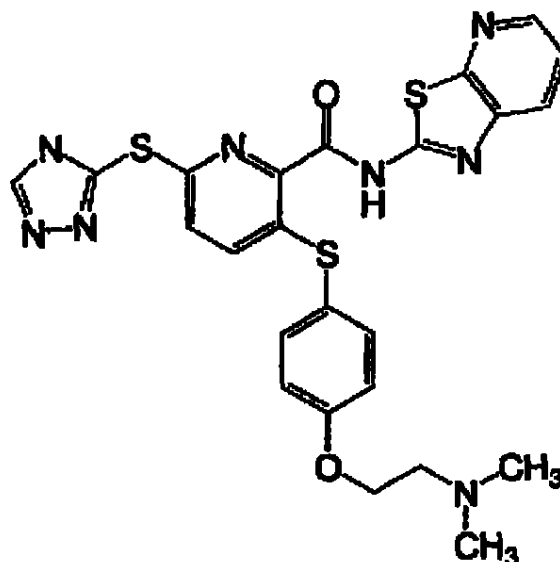
Ejemplo de Producción 97

5 Preparación de 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 97 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol, 3-mercapto-6-metil-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.62 (3H, s), 2.64 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 8.0Hz), 8.35 (1H, s), 8.60 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$)

ESI-MS (m/e): 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$

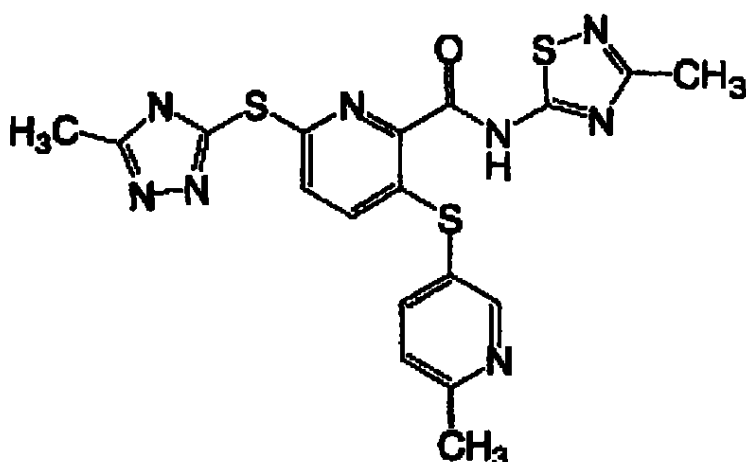
Ejemplo de Producción 98

5 Preparación de 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfonil)-N-(thiazol[5,4-b]piridin-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 98 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-thiazol[5,4-b]piridina, 4-dimetilaminoetiloxi-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.43 (6H, s), 2.70 – 2.88 (2H, m), 4.08 – 4.14 (2H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.4Hz), 6.89 - 6.93 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.8Hz),
 15 7.31 – 7.35 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.37 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 4.0Hz)

ESI-MS (m/e): 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$

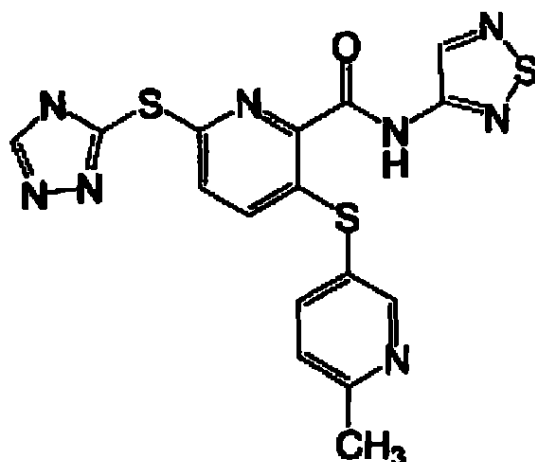
Ejemplo de Producción 99

5 Preparación de 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 99 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol, 3-mercaptop-6-metil-piridina y 3-mercaptop-5-metil-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.60 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.64 (3H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.20 – 7.36 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.77 (1H, dd, J = 2.4, 8.0Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.4Hz)

ESI-MS (m/e): 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$

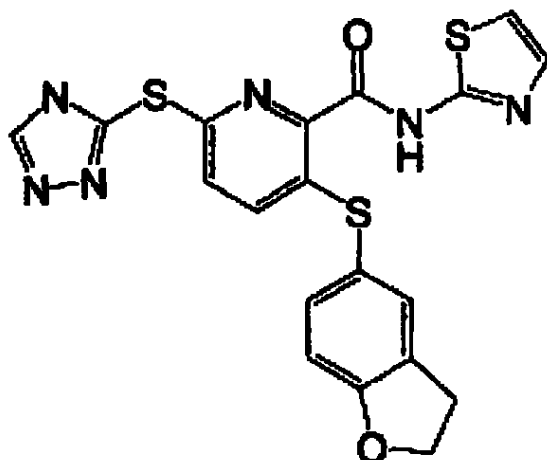
Ejemplo de Producción 100

5 Preparación de 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,5]-tiadiazol-3-il)-2-piridincarboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 100 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-amino-1,2,5-tiadiazol, 3-mercapto-6-metil-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.63 (3H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.1, 2.2Hz), 8.37 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 2.2Hz), 9.38 (1H, s)

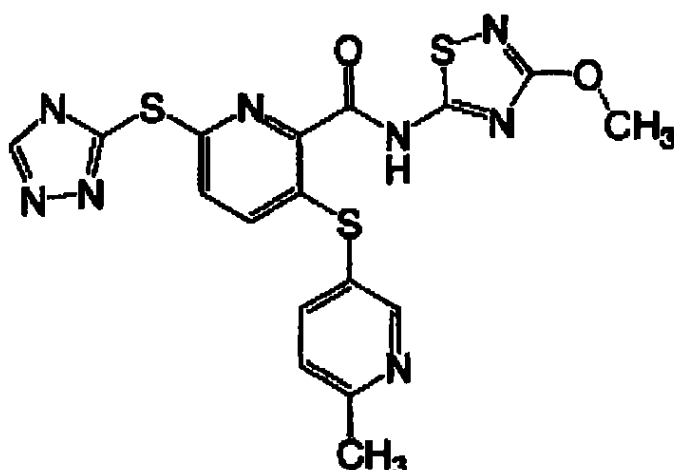
15 ESI-MS (m/e): 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 101

5 Preparación de 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(thiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 66, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 6-cloro-3-(4-metoxi-fenilmetilsulfanil)-N-(thiazol-2-il)-2-piridin carboxamida, 5-yodo-2,3-dihidrobenzofurano y 3-mercapto-1,2,4-triazol, lo cuales fueron obtenidos por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1.

15 RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.26 (2H, t, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.66 (2H, t, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, brs), 8.34 (1H, s)
ESI-MS (m/e): 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$

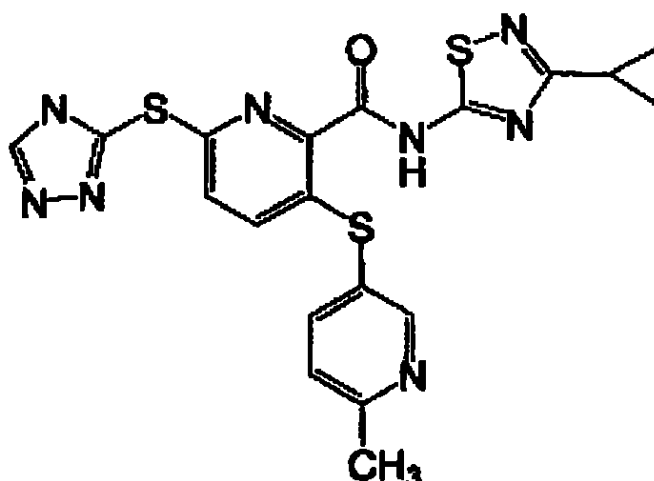
Ejemplo de Producción 102

5 Preparación de 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metoxi-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 102 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metoxi-1,2,4-tiadiazol, 3-mercapto-6-metil-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.65 (3H, s), 4.08 (3H, s), 6.90 - 7.05 (1H, m), 7.10 -
 15 7.30 (2H, m), 7.70 - 7.80 (1H, m), 8.39 (1H, s), 8.63 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$

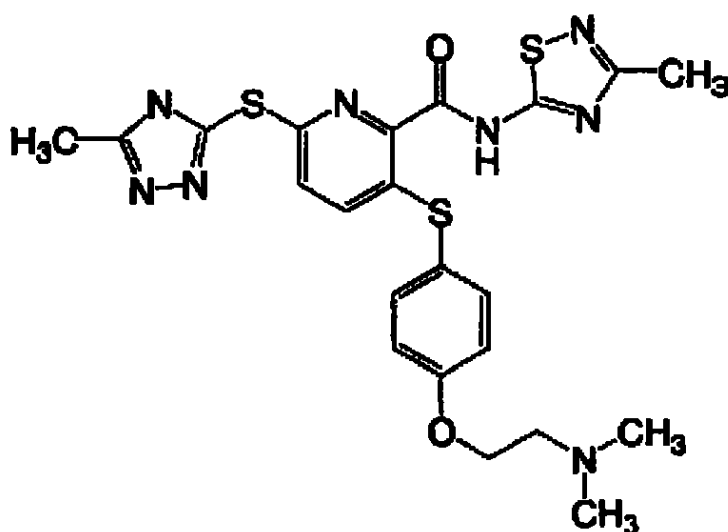
Ejemplo de Producción 103

5 Preparación de 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-ciclopropil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 103 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-ciclopropil-1,2,4-tiadiazol, 3-mercapto-6-metil-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 0.90 – 1.20 (4H, m), 2.20 – 2.35 (1H, m), 2.64 (3H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.20 – 7.30 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 2.4, 8.0Hz), 8.38 (1H, s), 8.62 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$

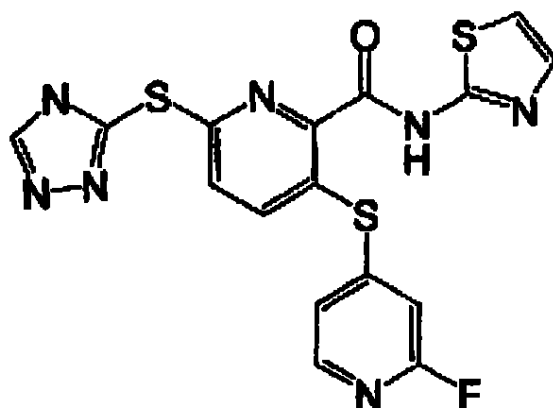
Ejemplo de Producción 104

5 **Preparación de 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 104 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol, 4-dimetilaminoetiloxi-tiofenol y 3-mercaptop-5-metil-1,2,4-triazol.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 2.41 (6H, s), 2.58 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.83 (2H, t, J = 5.5Hz), 4.12 (2H, t, J = 5.5Hz), 6.01 (2H, d, J = 8.8Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.8Hz)

ESI-MS (m/e): 529 $[M+H]^+$

Ejemplo de Producción 105

5 **Preparación de 3-(2-fluoro-piridin-4-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(thiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

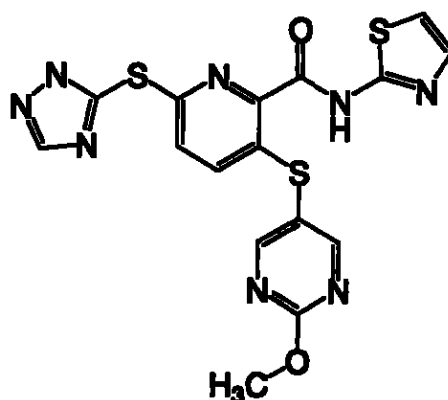
El compuesto del Ejemplo de Producción 105 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 66, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 6-cloro-3-(4-metoxi-fenilmetilsulfanil)-N-(thiazol-2-il)-2-piridin carboxamida, 2-fluoro-4-yodo-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol los cuales pueden ser obtenidos por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1.

15

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 6.95 – 7.10 (2H, m), 7.20 – 7.26 (2H, m), 7.30 – 7.42 (1H, m), 7.40 – 7.50 (1H, m), 8.10 – 8.26 (1H, m), 8.38 – 8.45 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

Ejemplo de Producción 106

5 Preparación de 3-(2-metoxi-pirimidin-5-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

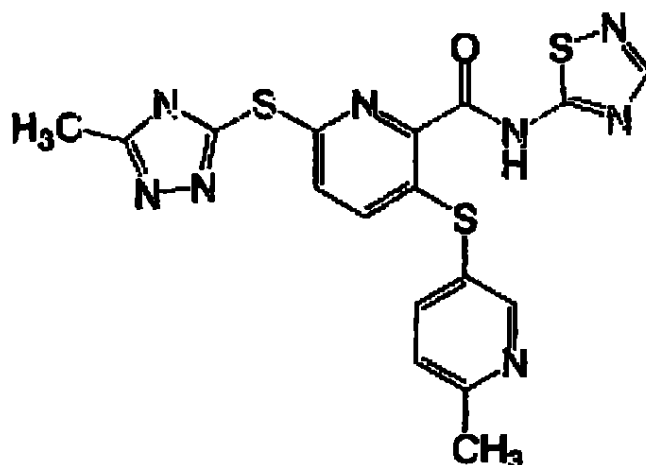
El compuesto del Ejemplo de Producción 106 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 66, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo de 6-cloro-3-(4-metoxi-fenilmetilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida, 5-yodo-2-metoxi-pirimidina y 3-mercapto-1,2,4-triazol los cuales pueden ser obtenidos por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1.

15

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 4.10 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 8.39 (1H, s), 8.65 (2H, s)

ESI-MS (m/e): 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

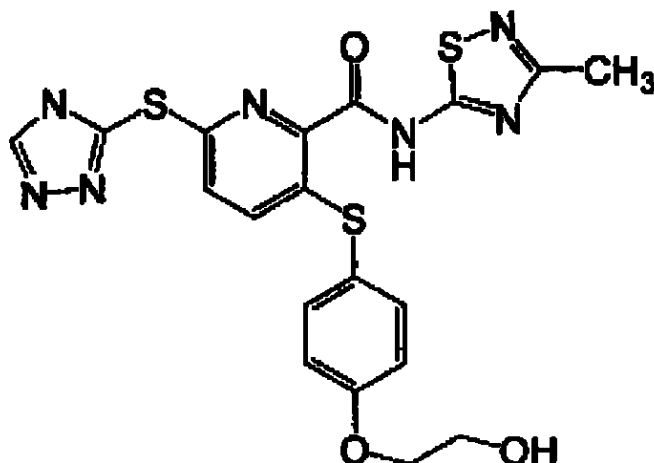
Ejemplo de Producción 107

5 Preparación de 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 107 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-1,2,4-tiadiazol, 3-mercapto-6-metilpiridina y 3-mercapto-5-metil-1,2,4-triazol.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 2.62 (3H, s), 2.64 (3H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.8Hz),
 15 7.20 – 7.35 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J = 2.0, 8.0Hz), 8.35 (1H, s), 8.63 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 443 [M+H] $^+$

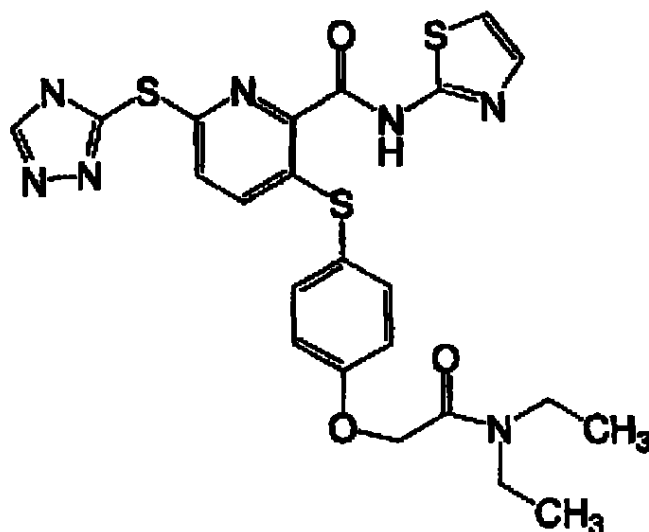
Ejemplo de Producción 108

5 **Preparación de 3-(4-hidroxietiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 108 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol, 4-hidroxietiloxi-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.63 (3H, s), 3.99 (2H, m), 4.13 (2H, m), 7.00 – 7.08
 15 (3H, m), 7.25 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.36 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$

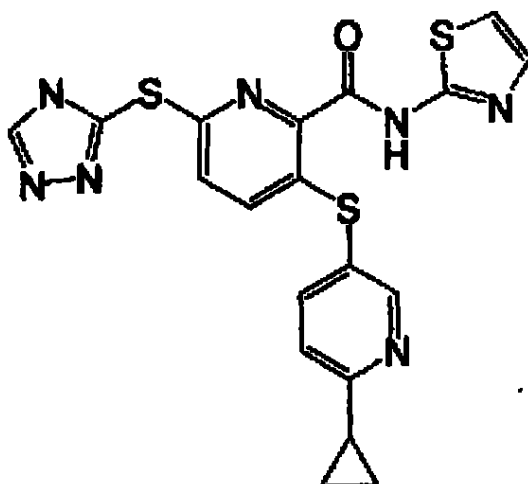
Ejemplo de Producción 109

5 Preparación de 3-(4-dietilcarbamoilmetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 109 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-dietilcarbamoilmetiloxi-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.72 (6H, s), 7.02 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.03 (1H, d, J =
 15 8.0Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.44 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.31 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$

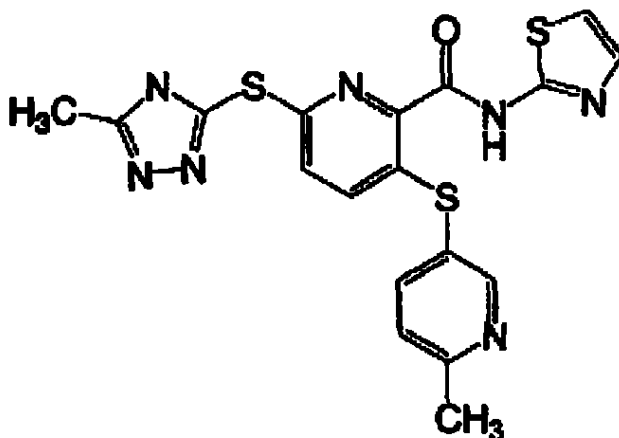
Ejemplo de Producción 110

5 Preparación de 3-(6-ciclopropil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 110 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 6-ciclopropil-3-mercapto-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 0.70 – 1.38 (4H, m), 1.98 - 2.18 (1H, m), 6.96 – 7.08
 15 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J = 2.0, 8.4\text{Hz}$), 8.36 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$)

ESI-MS (m/e): 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$

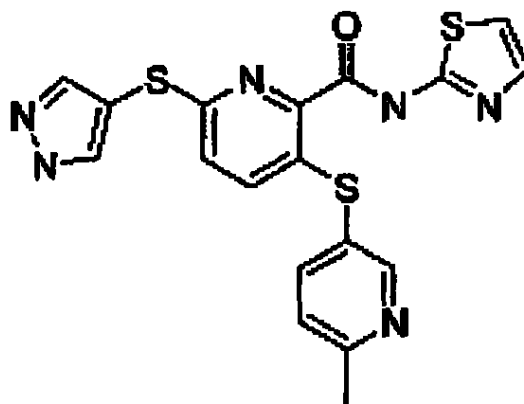
Ejemplo de Producción 111

5 Preparación de 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 111 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 3-mercapto-6-metil-piridina y 3-mercapto-5-metil-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 2.64 (3H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$),
 15 7.02 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.25– 7.29 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J = 2.4, 7.6\text{Hz}$), 8.63 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$

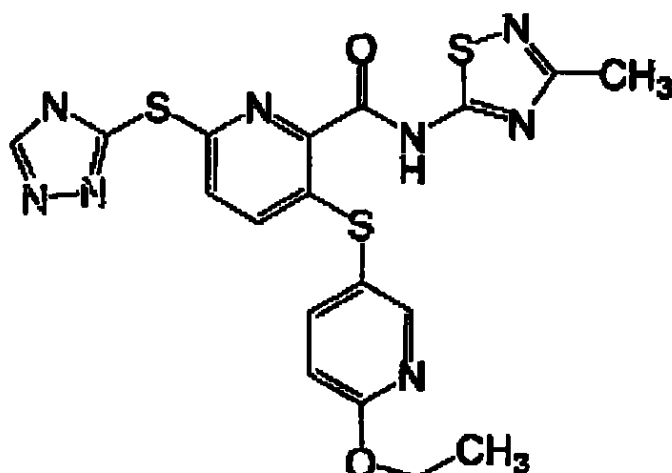
Ejemplo de Producción 112

5 **Preparación de 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(pirazol-4-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 112 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 3-mercapto-6-metil-piridina y 4-mercapto-pirazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.62 (3H, s), 6.88 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.24 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.30 – 7.68 (3H, m), 7.72 (1H, dd, $J = 1.1, 8.9\text{Hz}$), 7.76 – 7.82 (1H, m), 8.60 (1H, d, $J = 1.1\text{Hz}$)
 15

ESI-MS (m/e): 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$

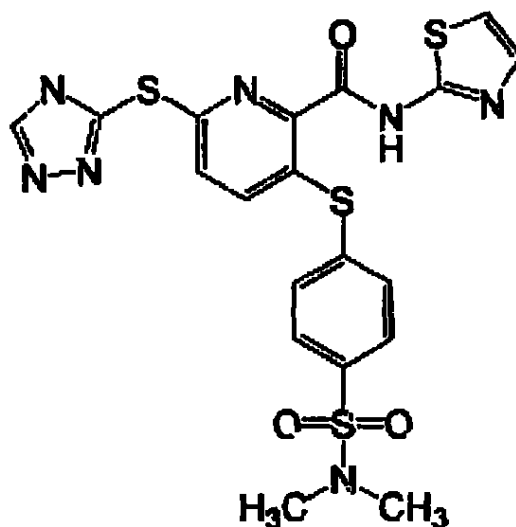
Ejemplo de Producción 113

5 Preparación de 3-(6-etoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 113 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-hidroxi-1,2,4-tiadiazol, 6-etoxi-3-mercapto-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, J = 6.9Hz), 2.06 (3H, s), 4.42 (2H, q, J =
 15 6.9Hz), 6.85 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.08 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.69 (1H, dd, J = 9.0, 2.1Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.37 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$

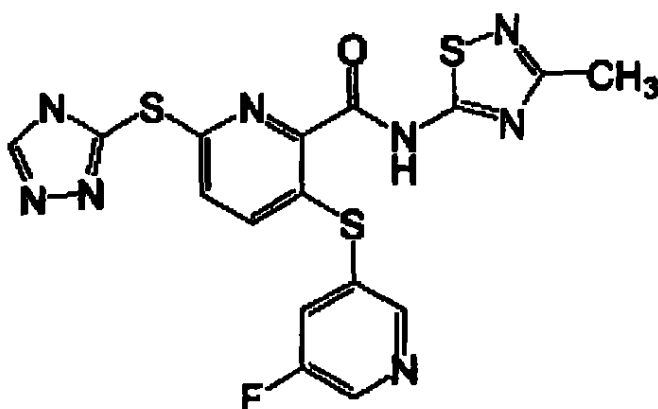
Ejemplo de Producción 114

5 **Preparación de 3-(4-dimetilaminosulfonil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(thiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 114 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-thiazol, 4-dimetilaminosulfonil-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.72 (6H, s), 7.02 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J =$
 15 8.0Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.66 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.33 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$

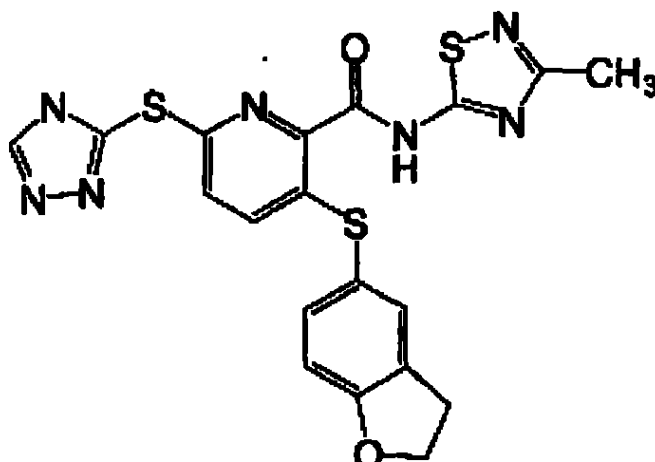
Ejempl de Producción 115

5 Preparación de 3-(5-fluoro-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.59 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.60 - 7.75 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.50 - 8.65 (2H, m)

10 ESI-MS (m/e): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

El compuesto del Ejemplo de Producción 115 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 15 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol, 5-fluoro-3-mercapto-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

Ejemplo de Producción 116

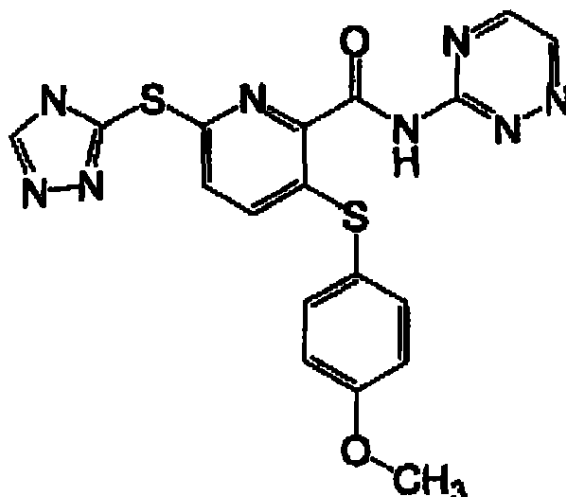
5 Preparación de 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 116 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 66, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 6-cloro-3-(4-metoxi-fenilmetilsulfanil)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida, 5-yodo-2,3-dihidrobenzofurano y 3-mercapto-1,2,4-triazol que pueden ser obtenidos mediante el mismo método como el del Ejemplo de Producción 1.

15

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.61 (3H, s), 3.25 (2H, t, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.65 (2H, t, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.06 - 7.33 (3H, m), 7.78 (1H, dd, $J = 2.4, 8.5\text{Hz}$), 8.31 (1H, s)

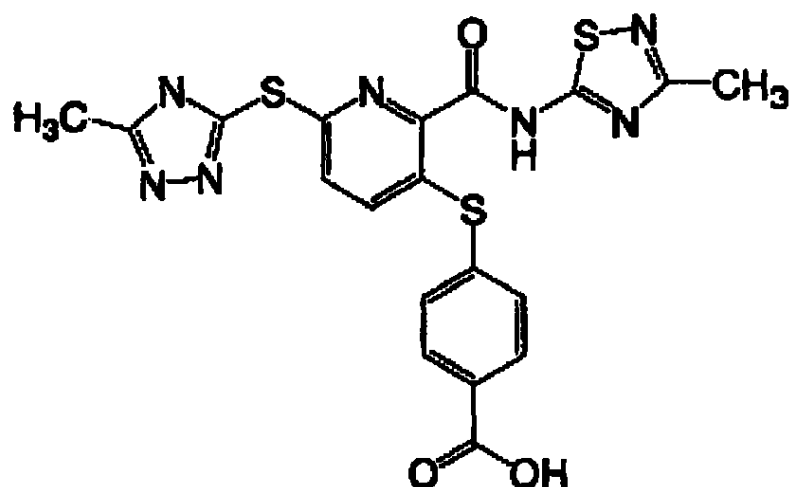
ESI-MS (m/e): 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 117**Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-****5 ([1,2,4]-triazin-3-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 117 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-
 10 dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-1,2,4-triazina, 4-metoxi-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.84 (3H, s), 6.95 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.44 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.40 (1H, s),
 15 8.63 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.96 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$)

ESI-MS (m/e): 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

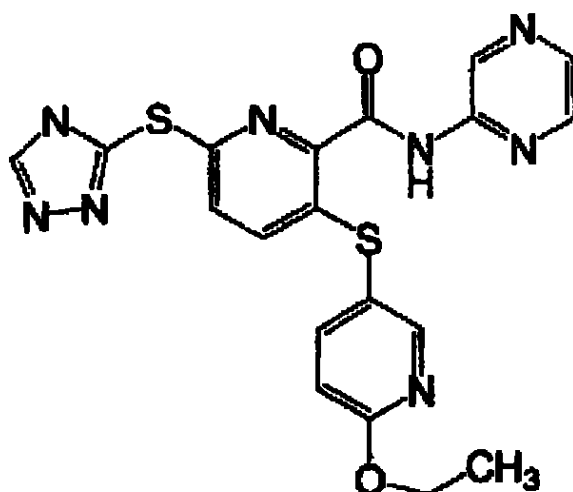
Ejemplo de Producción 118

5 **Preparación de 3-(4-carboxi-fenilsulfanil)-6-(5-metil-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 118 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol, 4-carboxi-tiofenol y 3-mercapto-5-metil-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.46 (3H, s), 2.52 (3H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.8Hz),
 15 7.13 (1H, d J = 8.8Hz), 7.52 (2H, d, J = 7.8Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.0Hz)

ESI-MS (m/e): 486 [M+H] $^+$

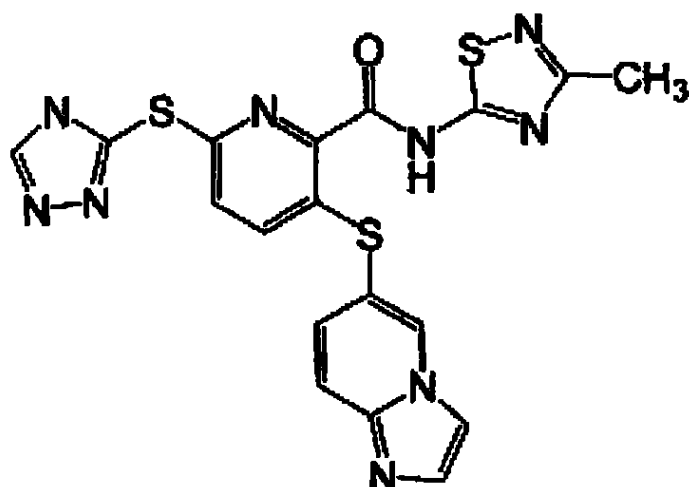
Ejemplo de Producción 119

5 Preparación de 3-(6-etoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(piridin-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 119 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-piridina, 6-etoxi-3-mercapto-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 1.43 (3H, t, J = 6.9Hz), 4.41 (2H, q, J = 6.9Hz), 6.83
 15 (1H, d J = 8.7Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.69 (1H, m), 8.29 – 8.35 (2H, m), 8.40 (1H, m), 8.42 (1H, s), 9.75 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 453 [M+H] $^+$

Ejemplo de Producción 120

5 Preparación de 3-(imidazo-[1,2-a]-piridin-6-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

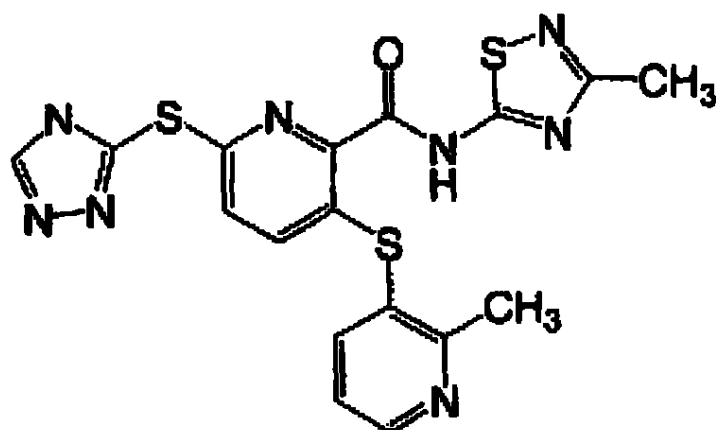
El compuesto del Ejemplo de Producción 120 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 66, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 6-cloro-3-(4-metoxi-fenilmetilsulfanil)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida, 6-yodo-imidazo-[1,2-a]-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol, que pueden ser obtenidos mediante el mismo método como el del Ejemplo de Producción 1.

15

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.30 (3H, s), 7.10 - 7.03 (3H, m), 7.60 - 7.80 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.60 - 8.80 (1H, m), 8.93 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$

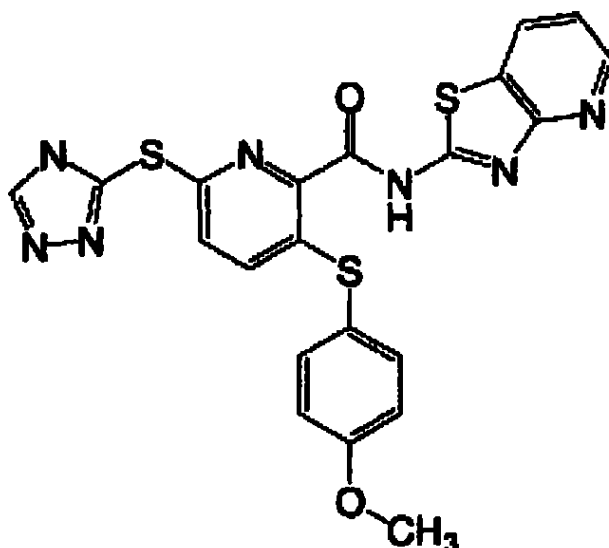
20

Ejemplo de Producción 121

5 Preparación de 3-(2-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 121 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol, 3-mercapto-2-metil-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.59 (3H, s), 2.62 (3H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.8Hz),
 15 7.20 - 7.35 (2H, m), 7.80 - 7.92 (1H, m), 8.43 (1H, s), 8.60 - 8.68 (1H, m)
 ESI-MS (m/e): 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 122

5 Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(thiazolo[4,5-b]piridin-2-il)-2-piridin carboxamida

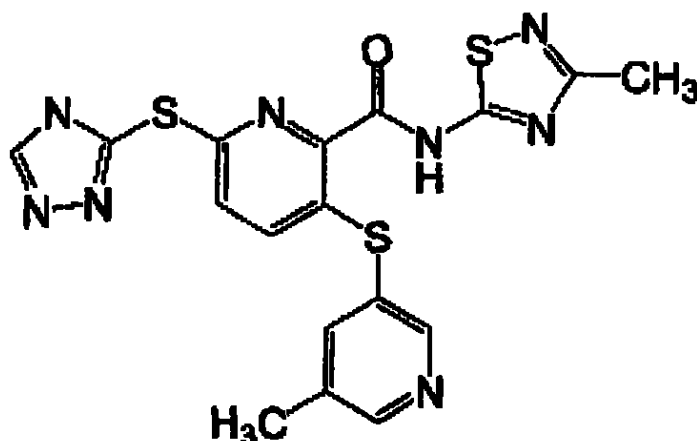
El compuesto del Ejemplo de Producción 122 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y

10 métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazolo-[4,5-b]piridina, 4-metoxi-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.88 (3H, s), 7.01 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.02 - 7.26 (1H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.23 (1H, d, $J =$

15 8.0Hz), 8.52 (1H, s), 8.59 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$

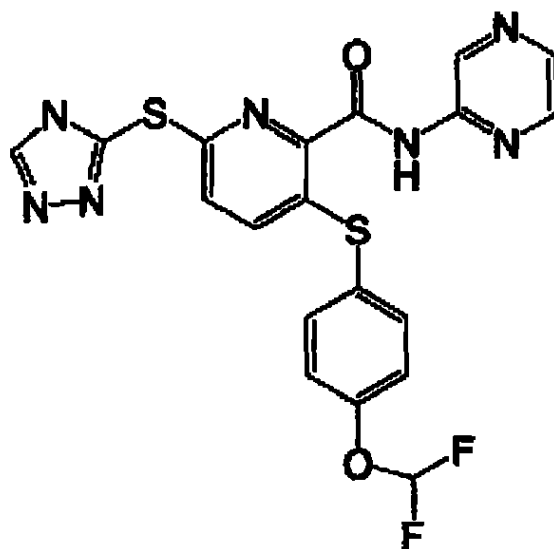
Ejemplo de Producción 123

5 Preparación de 3-(5-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 123 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol, 3-mercapto-5-metil-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 2.60 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.22 - 7.30 (1H, m), 7.71 (1H, s), 8.40 (1H,s), 8.55 (2H, m)

15 ESI-MS (m/e): 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$

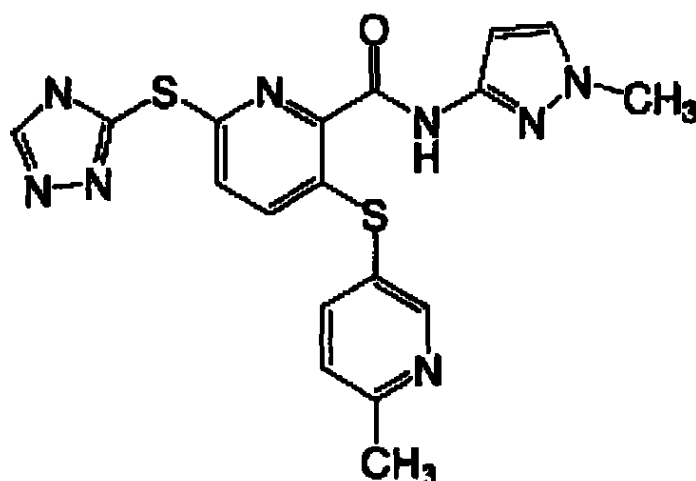
Ejemplo de Producción 124

5 Preparación de 3-(4,4-difluorometiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(piridin-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 124 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-piridina, 4,4-difluorometiloxi-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 6.62 (6H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.20 - 7.30 (3H, m), 7.60 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.30- 8.43 (2H, m), 8.41 (1H, brs),
 15 9.78 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 474 $[M+H]^+$

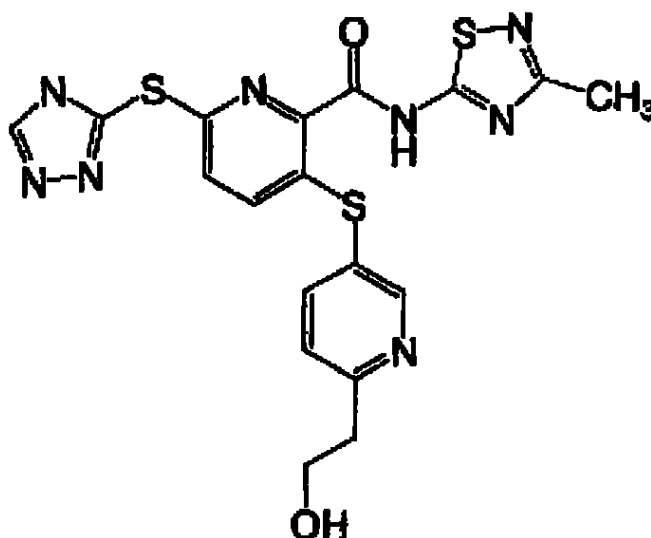
Ejemplo de Producción 125

5 **Preparación de 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 125 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-amino-1-metil-1H-[1,2]pirazol, 3-mercapto-6-metil-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.64 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.91 (1H, m), 6.97 (1H, d,
 15 J = 8.4Hz), 7.17 - 7.36 (3H, m), 7.79 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.63 (1H, m)

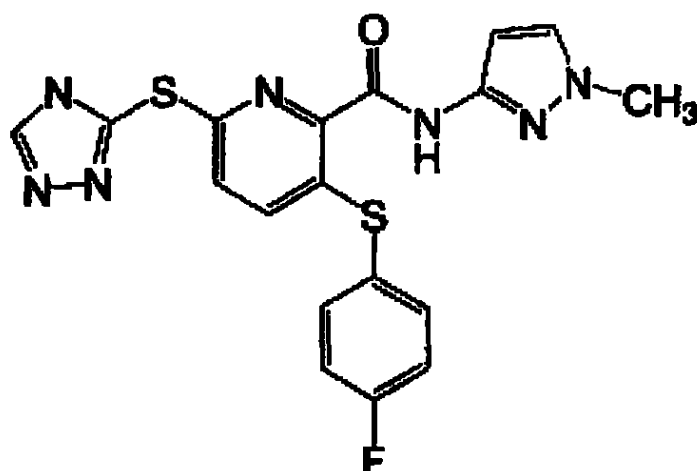
ESI-MS (m/e): 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 126

5 Preparación de 3-(6-hidroxietil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 126 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol, 6-hidroxietil-3-mercapto-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

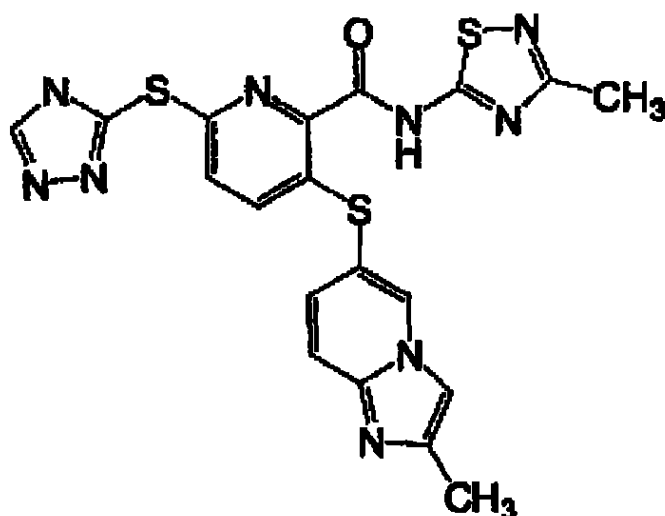
RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 3.04 (2H, t, J = 6.0Hz), 3.97 (1H, t, J =
 15 6.0Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.78 (1H, dd, J = 2.4, 8.0Hz), 8.32 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 2.4Hz)
 ESI-MS (m/e): 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 127

5 **Preparación de 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 127 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridinocarboxílico, 3-mercapto-1-metil-1H-[1,2]-pirazol, 4-fluorotiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.85 (3H, s), 6.89 (1H, brs), 6.97 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$),
 15 7.11 - 7.21 (3H, m), 7.30 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.57 (2H, m), 8.35 (1H, s)
 ESI-MS (m/e): 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

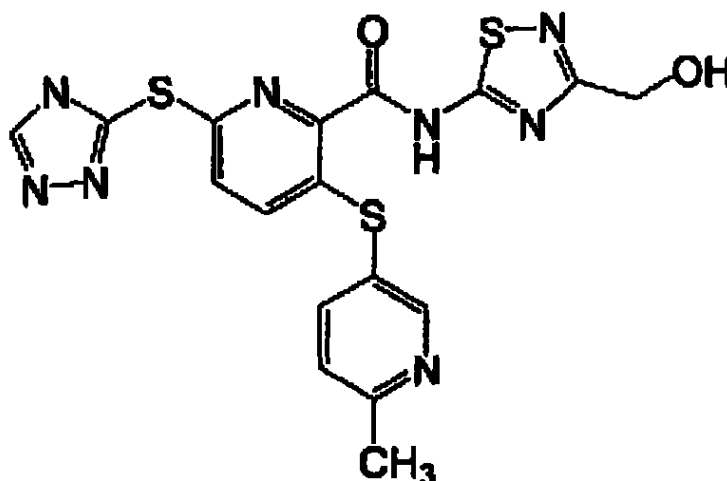
Ejemplo de Producción 128

5 **Preparación de 3-(2-metil-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 128 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol, 6-mercapto-2-metil-imidazo-[1,2-a]-piridina, y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.34 (3H, s), 2.50 (3H, s), 7.10 - 7.20 (2H, m), 7.28
 15 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.49 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.70 (1H, s), 8.70 (1H, brs), 8.83 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$

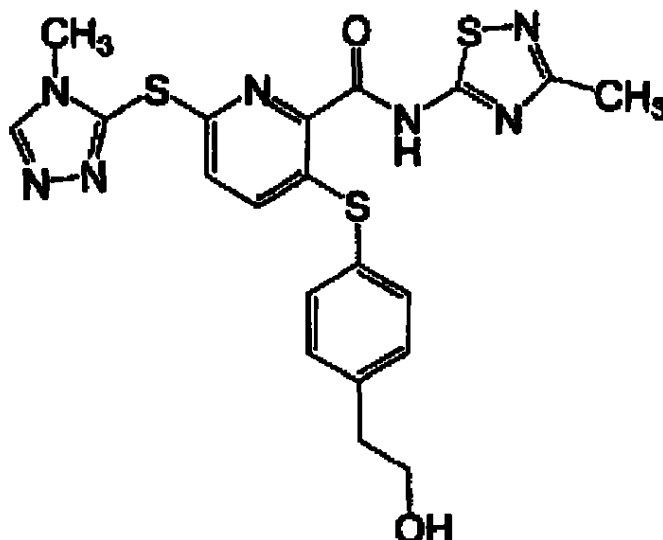
Ejemplo de Producción 129

5 **Preparación de 3-(6-metil-piridin-6-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-hidroximetil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 129 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol, 3-mercapto-6-metil-piridina, y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.59 (3H, s), 4.65 (3H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.26 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.74 (1H, dd, J = 2.0, 7.6Hz), 8.34 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 2.0Hz)
 15

ESI-MS (m/e): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$

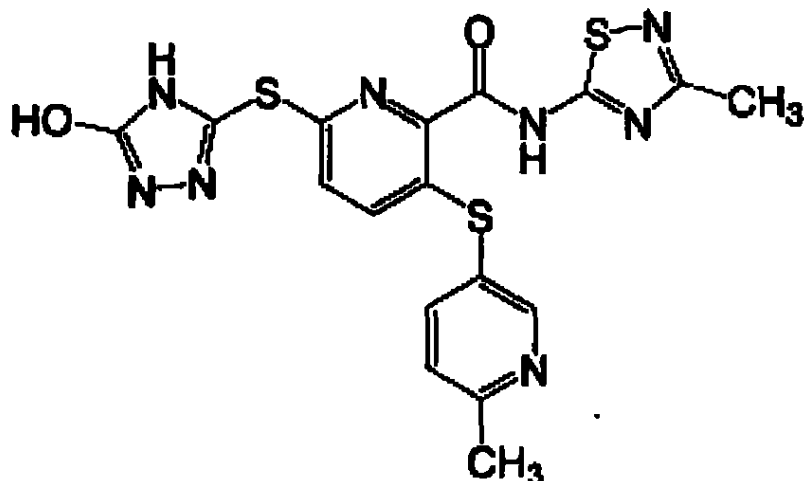
Ejemplo de Producción 130

5 **Preparación de 3-[4-(2-hidroxietil)-fenilsulfanil]-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 130 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol, 4-hidroxiofenol, y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.61 (3H, s), 2.93 (2H, t, J = 6.4Hz), 3.72 (3H, s),
 15 3.92 (2H, t, J = 6.4Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.0Hz), 8.38 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$

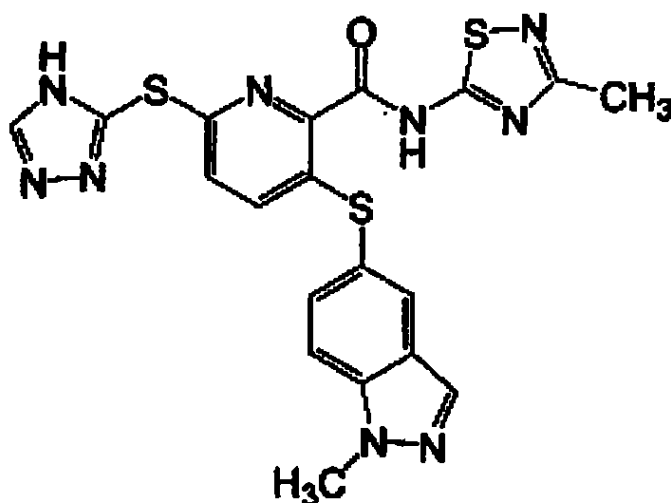
Ejempl de Producción 131

5 Preparación de 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(5-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 131 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-tiadiazol, 3-mercapto-6-metil-piridina, y 5-hidroxi-3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.53 (3H, s), 2.65 (3H, s), 7.13 - 7.71 (3H, m), 7.84 -
 15 7.98 (1H, m), 8.43 - 8.63 (1H, m)

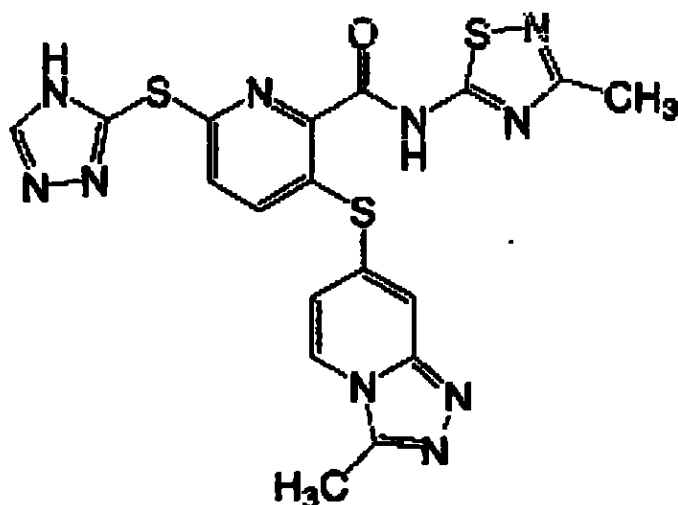
ESI-MS (m/e): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejempl de Producción 132

5 Preparación de 3-(1-metil-1H-indazol-5-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 132 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-mercapto-1,2,4-tiadiazol, 5-mercapto-1-metil-1H-indazol, y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.53 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.8Hz),
 15 7.06 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.39 – 7.45 (2H, m), 7.94 (2H, m), 8.27 (1H, s)
 ESI-MS (m/e): 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$

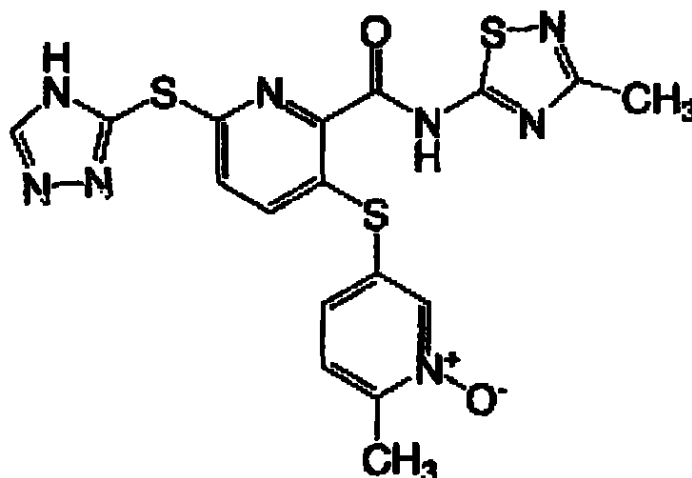
Ejemplo de Producción 133

5 Preparación de 3-(3-metil-[1,2,4]-triazoleo-[4,3-a]-piridin-7-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 133 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-mercapto-1,2,4-tiadiazol, 7-mercapto-3-metil-[1,2,4]-triazoleo-[4,3-a]-piridina, y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

15 RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 2.49 (3H, s), 2.67 (3H, s), 6.82 - 6.87 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.86 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 7.2Hz), 8.07 - 8.90 (1H, brs)

ESI-MS (m/e): 483 $[M+H]^+$

Ejemplo de Producción 134

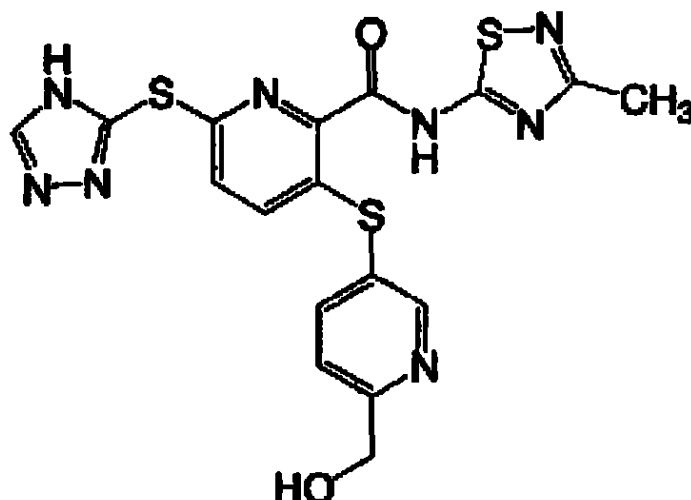
5

Preparación de 3-(1-oxi-6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 134 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-tiadiazol, 3-mercapto-6-metil-1-oxi-piridina, y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

15 RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.58 (3H, s), 2.61 (3H, s), 7.16 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.40 – 7.45 (2H, m), 8.38 (1H, s), 8.43 (1H, brs)
ESI-MS (m/e): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

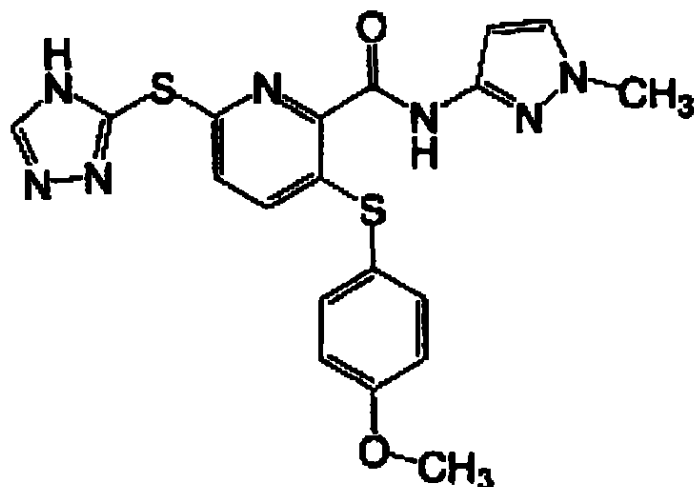
Ejemplo de Producción 135

5 Preparación de 3-(6-hidroximetil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 135 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y
 10 métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-tiadiazol, 6-hidroximetil-3-mercapto-piridina, y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.62 (3H, s), 4.80 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$),
 15 7.26 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J = 8.0\text{Hz}$, 1.2Hz), 8.36 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$)

ESI-MS (m/e): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$

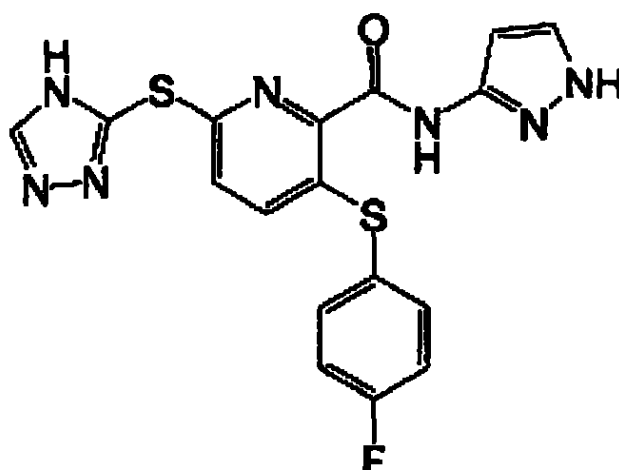
Ejemplo de Producción 136

5 Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 136 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-amino-1-metil-1H-[1,2]-pirazol, 4-metoxi-tiofenol, y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.80 (1H, d, J = 2.4Hz),
 15 6.93 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.4Hz),
 7.25 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.8Hz), 8.32 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$

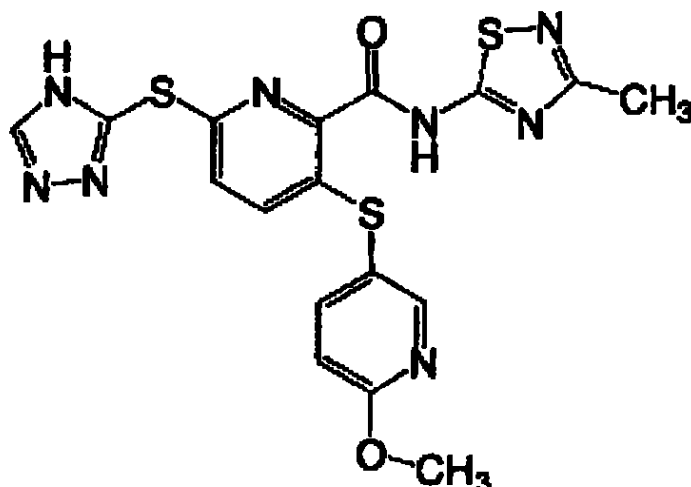
Ejemplo de Producción 137

5 **Preparación de 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 137 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-amino-1H-[1,2]-pirazol, 4-fluorotiofenol, y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 6.87 (1H, bs), 6.94 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.12 - 7.18
 15 (3H, m), 7.45 - 7.53 (3H, m), 8.30 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$

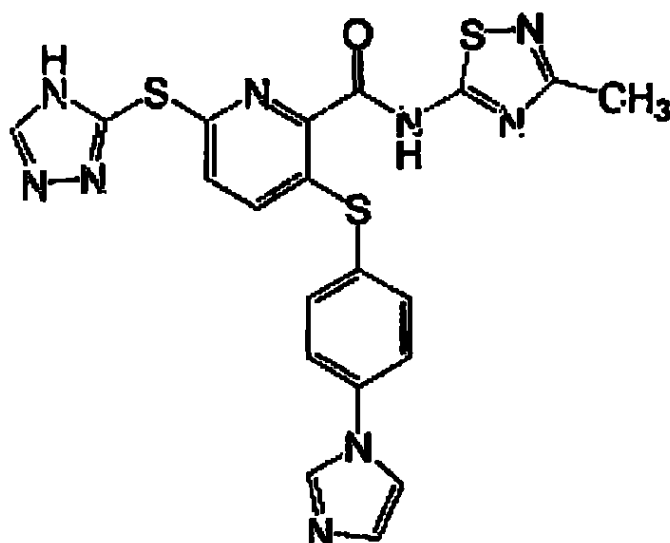
Ejemplo de Producción 138

5 Preparación de 3-(6-metoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 138 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-tiadiazol, 3-mercapto-6-metoxi-piridina, y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.63 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.7Hz),
 15 7.07 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.7, 2.1Hz), 8.31 - 8.40 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$

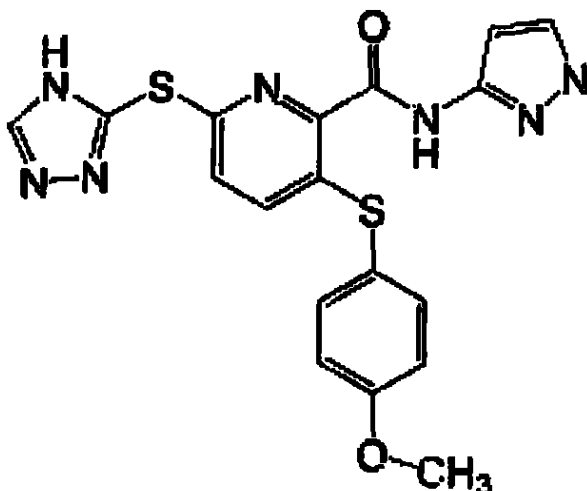
Ejemplo de Producción 139

5 Preparación de 3-[4-(1H-imidazol-1-il)]-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 139 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol, 4-(1H-imidazol-1-il)-tiofenol, y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 2.57 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.16 (2H, brs),
 15 7.31 (1H, brs), 7.48 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.65 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.92 (1H, s), 8.32 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 494 $[M+H]^+$

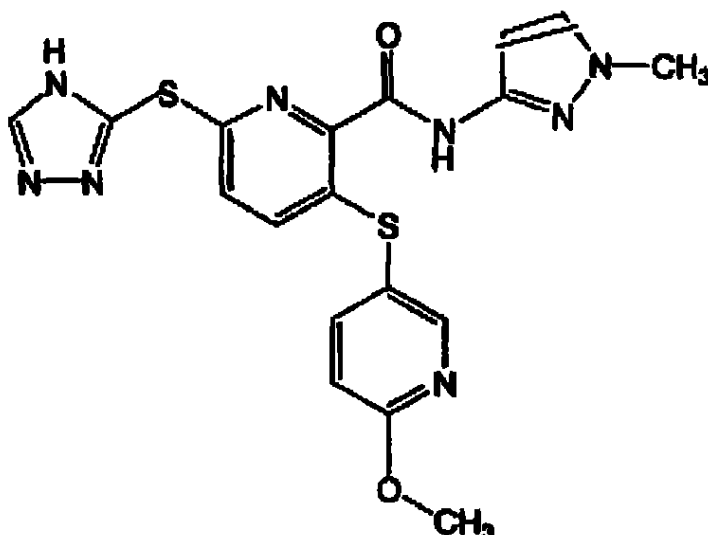
Ejemplo de Producción 140

5 **Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 140 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-amino-1H-[1,2]-pirazol, 4-metoxi-tiofenol, y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 6.86 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.8Hz), 6.99
 15 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.6Hz), 8.34 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$

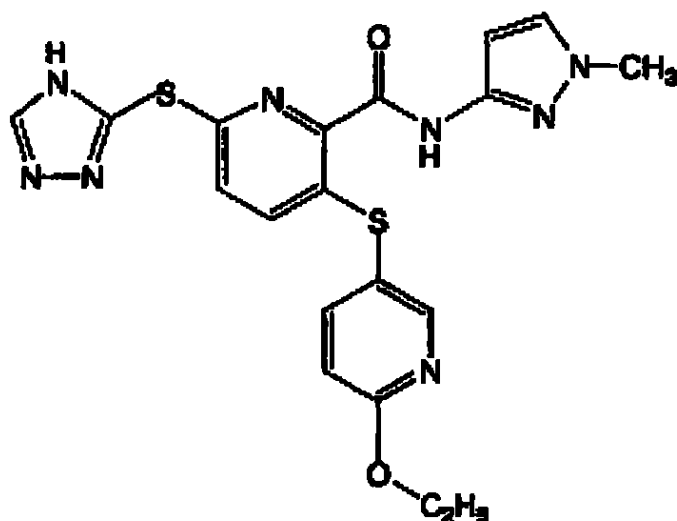
Ejemplo de Producción 141

5 Preparación de 3-(6-metoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 141 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-amino-1-metil-1H-pirazol, 3-mercapto-6-metoxi-piridina, y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.76 (1H, d, J = 2.4Hz),
 15 6.80 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.4Hz, 2.0Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.36 (1H, s), 10.11 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$

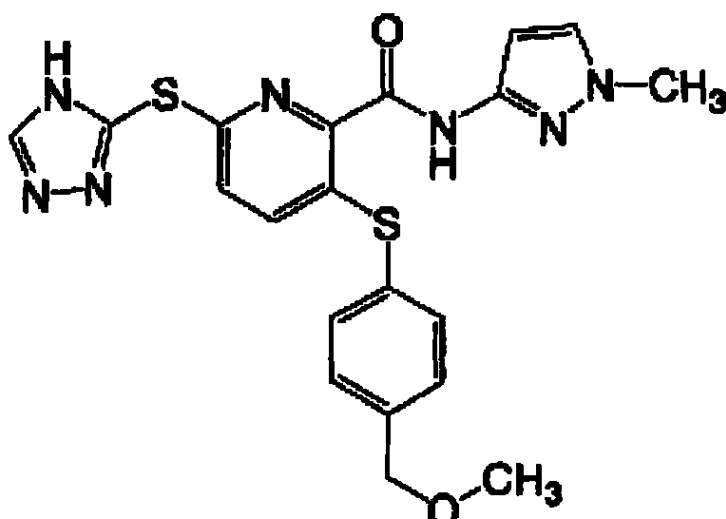
Ejemplo de Producción 142

5 Preparación de 3-(6-etoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 142 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-amino-1-metil-1H-pirazol, 3-mercapto-6-etoxi-piridina, y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, J = 6.9Hz), 3.87 (3H, s), 4.42 (2H, q, J = 6.9Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.7Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.7Hz, 2.4Hz), 8.25 - 8.39 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$

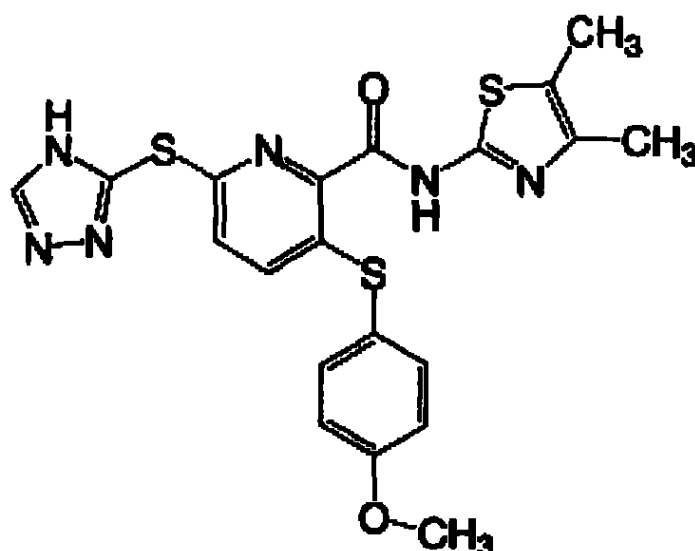
Ejemplo de Producción 143

5 Preparación de 3-(4-metoximetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 143 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-amino-1-metil-1H-pirazol, 4-metoximetil-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.45 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.49 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.40 (2H, d, J = 7.6Hz), 7.51 (2H, d, J = 7.6Hz), 8.31 (1H, s),
 15 10.14 (1H, s)

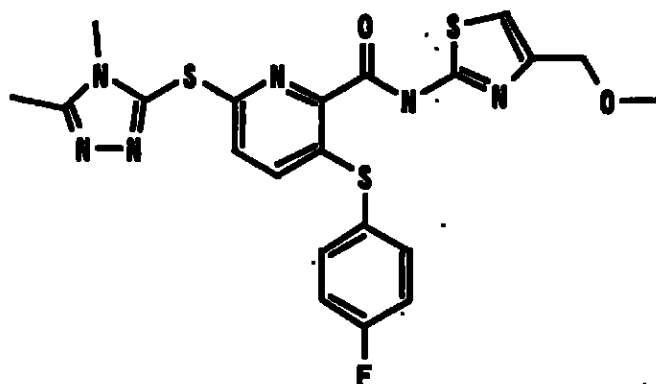
ESI-MS (m/e): 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 144

5 **Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 144 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4,5-dimetil-tiazol, 4-metoximetil-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.98 – 7.03
 15 (3H, m), 7.21 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.29 (1H, s)
 ESI-MS (m/e): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$

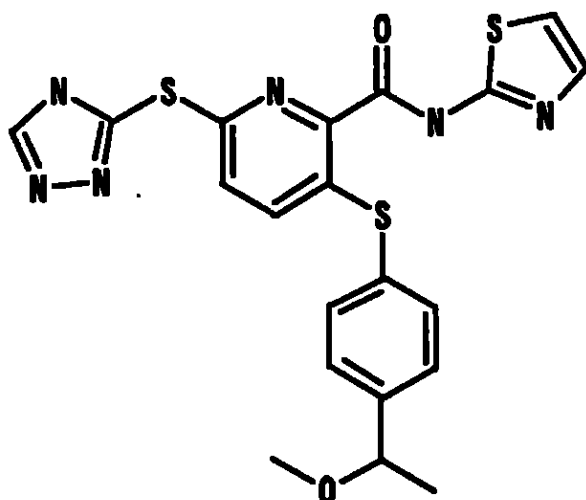
Ejemplo de Producción 145

5 Preparación de 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 145 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-metoximetil-tiazol, 4-fluoro-tiofenol y 3-mercapto-4,5-dimetil-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.60 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.62 (3H, s), 4.50 (2H, s),
 15 6.93 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.16 (2H, dd, J = 8.8, 8.8Hz), 7.53 (2H, dd, J = 5.2, 8.8Hz)

ESI-MS (m/e): 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$

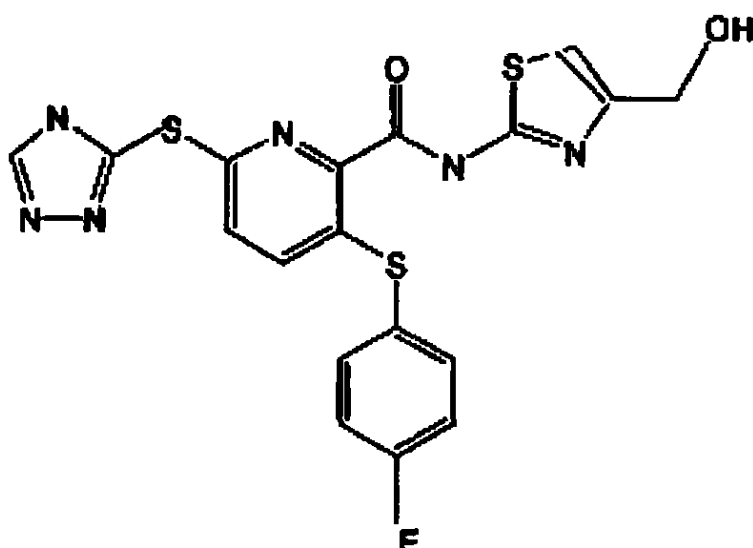
Ejemplo de Producción 146

5 Preparación de 3-(4(1-metoxietil)-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(thiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 146 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-(1-metoxietil)-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 1.27 (3H, d, J = 6.4Hz), 3.30 (3H, s), 4.36 (1H, d, J = 6.4Hz), 7.03 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.47 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.0Hz), 8.35 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 471 $[M+H]^+$

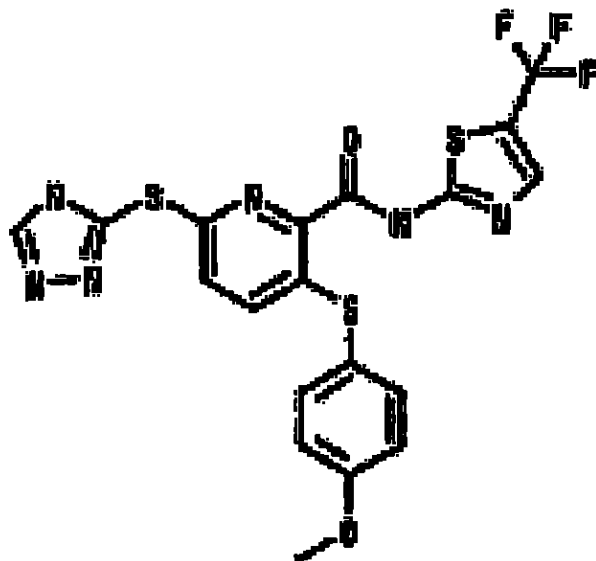
Ejemplo de Producción 147

5 Preparación de 3-(4-fluorofenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 147 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-hidroximetil-tiazol, 4-fluorotiofenol y 3-mercaptop-1,2,4-triazol.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 4.60 (2H, s), 6.84 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.8Hz),
 15 7.06 - 7.16 (3H, m), 7.40 - 7.60 (2H, m), 8.31 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 461 $[M+H]^+$

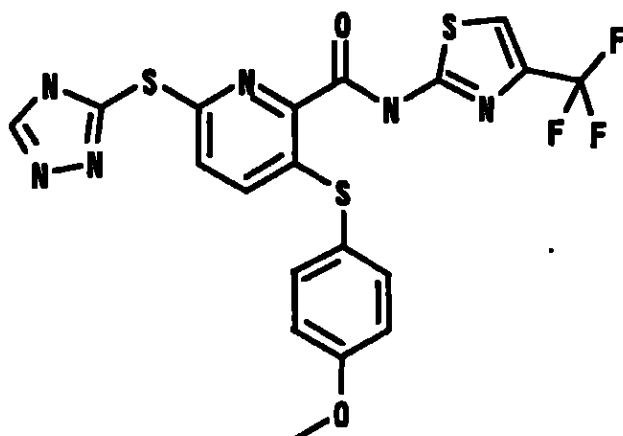
Ejemplo de Producción 148

5 Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-trifluorometiltiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 148 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-5-trifluorometil-tiazol, 4-metoxi-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.87 (3H, s), 6.97 - 7.05 (3H, m), 7.22 - 7.27 (1H, m),
 15 7.47 (2H, d, J = 8-8Hz), 7.80 (1H, s), 8.39 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$

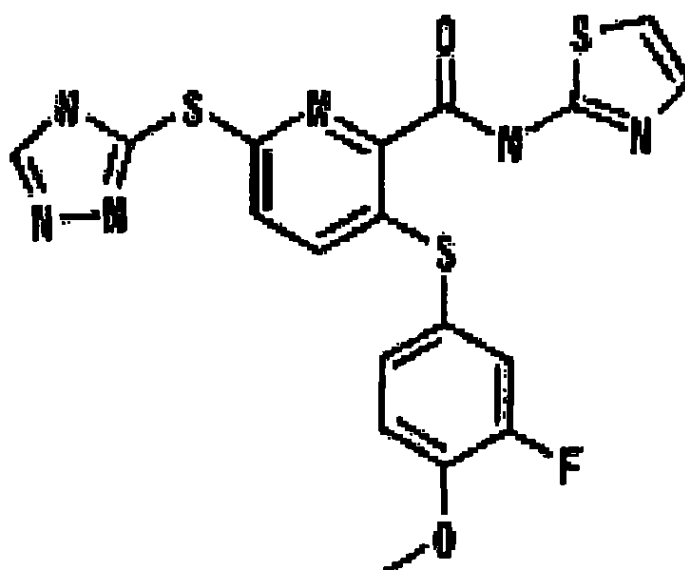
Ejemplo de Producción 149

5 Preparación de 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-trifluorometiltiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 149 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-4-trifluorometil-tiazol, 4-metoxi-
 10 tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.85 (3H, s), 6.96 - 7.00 (3H, m), 7.17 (1H, d, J =
 15 8.0Hz), 7.44 - 7.47 (3H, m), 8.37 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$

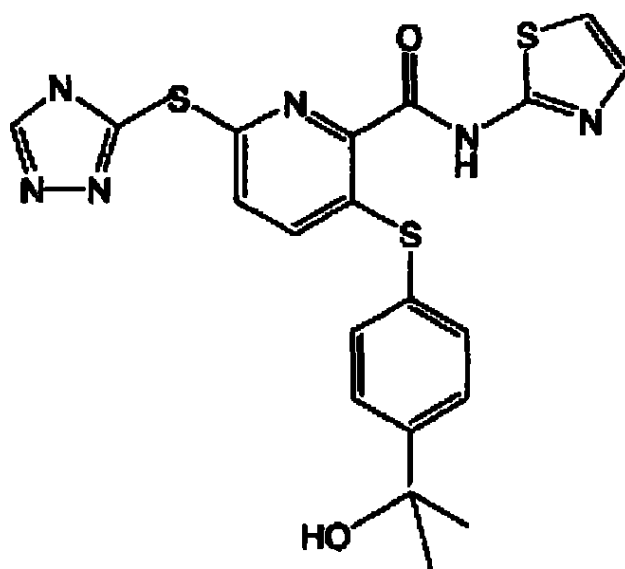
Ejemplo de Producción 150

5 Preparación de 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 150 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 3-fluoro-4-metoxi-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.95 (3H, s), 7.01 - 7.06 (3H, m), 7.23 - 7.32 (3H, m),
 15 7.47 (1H, d, $J = 4.0\text{Hz}$), 8.32 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$

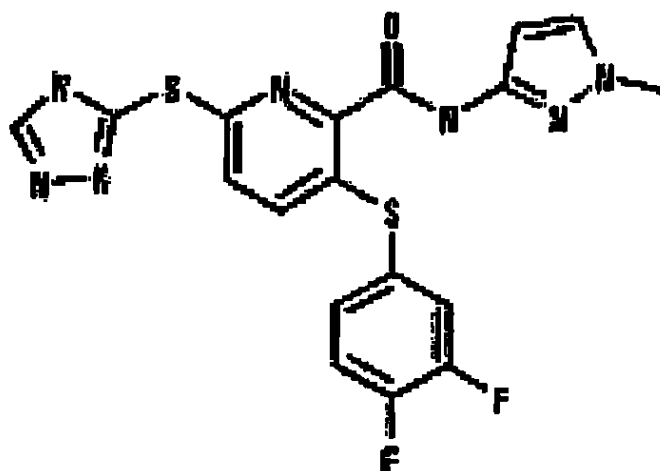
Ejempl de Producción 151

5 Preparación de 3-[4-(1,1-dimetil-1-hidroximetil)-fenilsulfanil]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 151 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-tiazol, 4-(1,1-dimetil-1-hidroximetil)-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN-H¹ (CDCl₃) δ: 1.63 (6H, s), 6.99 - 7.03 (2H, m), 7.18 (1H, d, J =
 15 8.4Hz), 7.39 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.30 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 471 [M+H]⁺

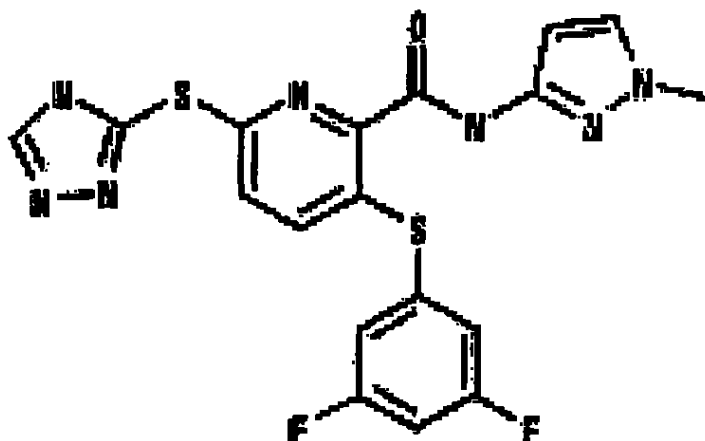
Ejemplo de Producción 152

5 Preparación de 3-(3,4-difluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 152 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-amino-1-metil-1H-[1,2]pirazol, 3,4-difluorotiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.84 (3H, s), 6.82 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J =$
 15 8.8Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.20 - 7.41 (4H, m), 8.33 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

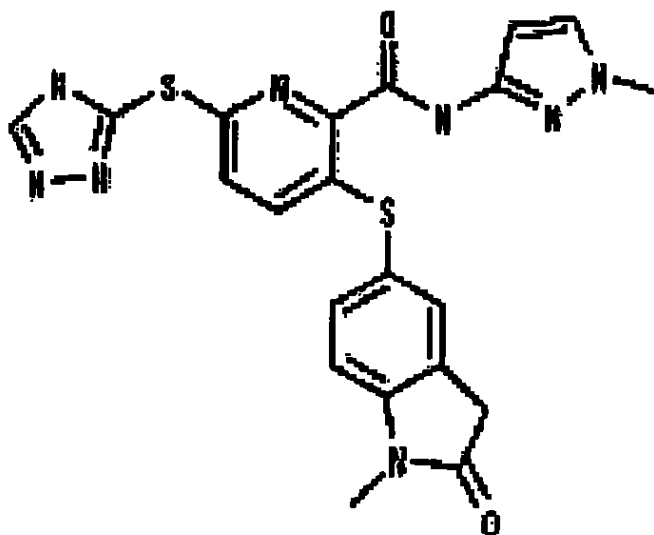
Ejemplo de Producción 153

5 Preparación de 3-(3,5-difluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 153 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-amino-1-metil-1H-[1,2]pirazol, 3,5-difluoro-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 6.81 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.83 - 6.90 (1H, m), 7.04 - 7.06 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 8.27 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

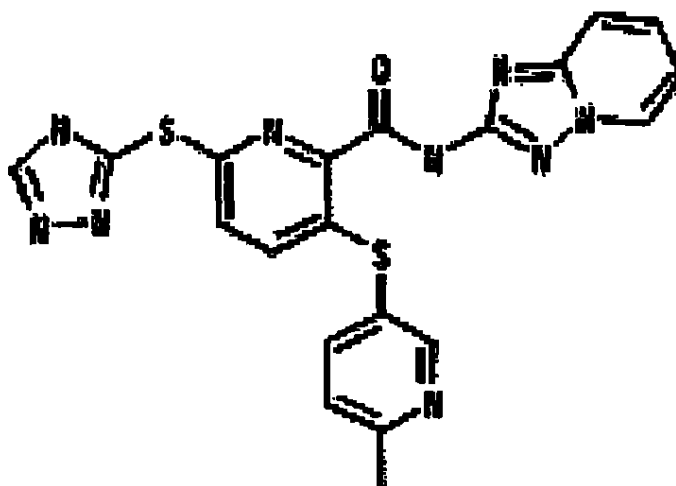
Ejemplo de Producción 154

5 Preparación de 3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 154 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-amino-1-metil-1H-[1,2]pirazol, 5-mercapto-1-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.15 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.76 (3H, s), 6.75 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.23 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.31 (1H, d, J = 1.6Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.0, 1.6Hz), 8.22 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$

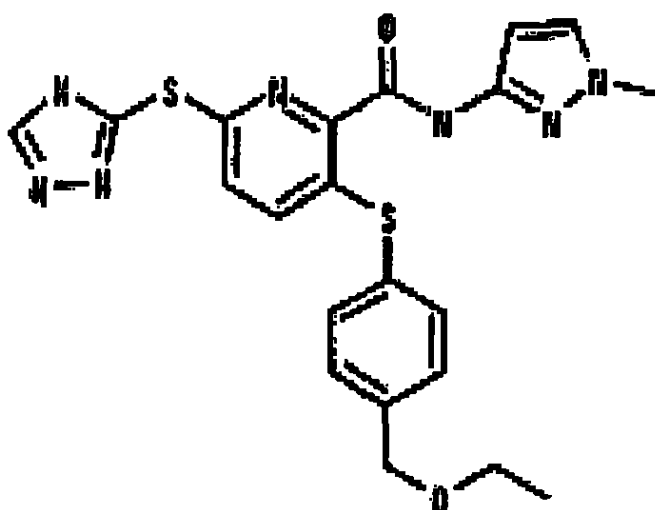
Ejemplo de Producción 155

5 Preparación de 3-(6-metil-piridin-3-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-((1,2,4)-triazolpiridin-2-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 155 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 2-amino-[1,2,4]-triazoropiridina, 3-mercapto-6-metil-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.58 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J =$
 15 6.4Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.51 – 7.60 (2H, m), 7.73 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4\text{Hz}$), 8.32 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.60 (1H, d, $J = 6.4\text{Hz}$)

ESI-MS (m/e): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$

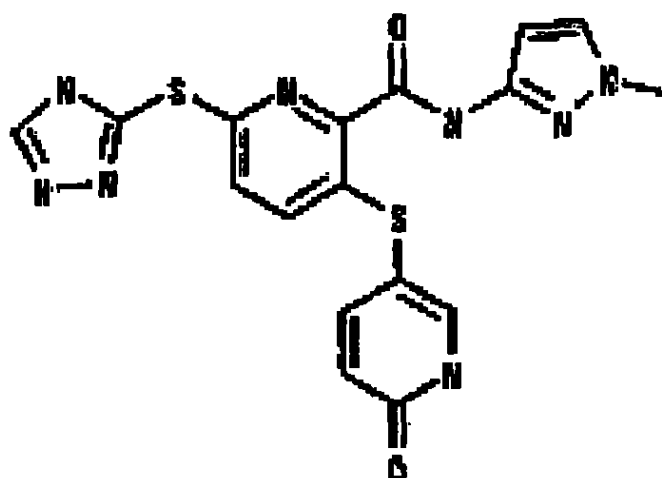
Ejempl de Producción 156

5 Preparación de 3-(4-etoximetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 156 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-amino-1-metil-1H-[1,2]-pirazol, 4-etoximetil-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.60 (2H, q, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.83
 15 (3H, s), 4.54 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.41 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.31 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$

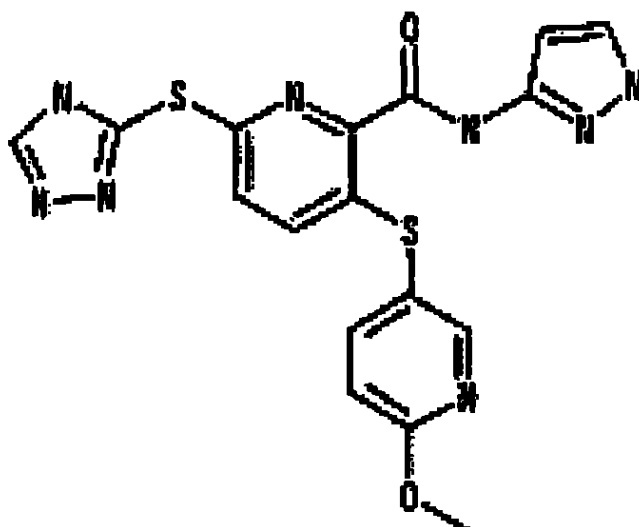
Ejemplo de Producción 157

5 Preparación de 3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 157 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-amino-1-metil-1H-[1,2]-pirazol, 3-mercaptop-6-metoxi-piridina y 3-mercaptop-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 6.63 (1H, d, J = 9.3Hz), 6.85 (1H, d, J =
 15 2.1Hz), 7.21 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.27 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.33 (1H, m), 7.45 (1H, brd, J = 9.3Hz), 7.58 (2H, d, J = 2.1Hz), 8.35 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$

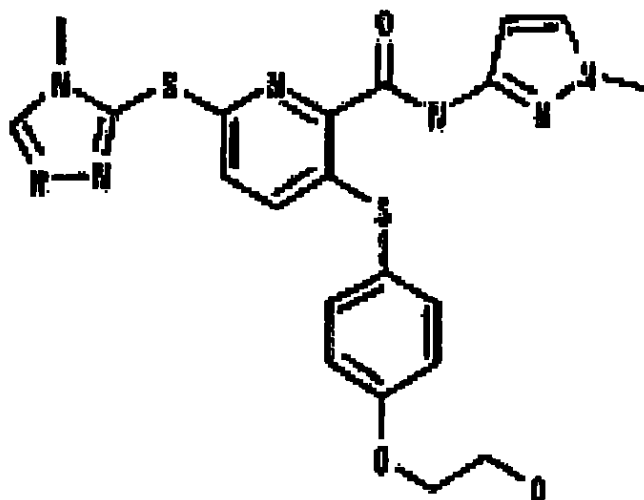
Ejemplo de Producción 158

5 Preparación de 3-(6-metoxi-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida

El compuesto del Ejemplo de Producción 158 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-amino-1-metil-1H-[1,2]-pirazol, 3-mercapto-6-metoxi-piridina y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 4.00 (3H, s), 6.84 - 6.94 (2H, m), 7.02 (1H, d, J =
 15 9.0Hz), 7.22 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.52 (1H, m), 7.70 (1H, m), 8.31 - 8.40 (2H, m)

ESI-MS (m/e): 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Producción 159

5 **Preparación de 3-(4-hidroxietiloxi-fenilsulfanil)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida**

El compuesto del Ejemplo de Producción 159 puede ser producido por medio del mismo método como el del Ejemplo de Producción 1, por medio de un método de acuerdo con el mismo, o mediante una
 10 combinación de estos y métodos ordinarios, con el empleo del ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico, 3-amino-1-metil-1H-[1,2]-pirazol, 4-hidroxietiloxi-tiofenol y 3-mercapto-1,2,4-triazol.

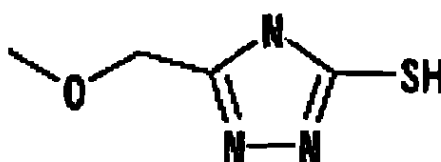
RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.73 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.00 (2H, m), 4.13 (2H, m),
 15 6.87 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 6.95 – 7.06 (3H, m), 7.24 - 7.31 (2H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.41 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tal como al pie, los procesos para la producción de los compuestos empleados para la preparación de los compuestos concernientes a la presente invención se mencionarán como los Ejemplos de Referencia 1 a 6.

5

Ejemplo de Referencia 1

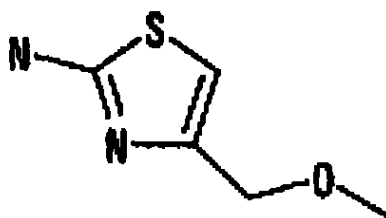


10 Preparación de 5-metoximetil-3-mercapto-1,2,4-triazol

Se adicionó cloruro de metoxiacetilo (2.82 g; 0.023 mol) a una solución (15 ml) de 2.09 g (0.0230 mol) de tiosemicarbazida en piridina seguido por agitación durante un día y una noche completos a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró y se agregaron a ella 10 ml de metanol y 8
15 ml de una solución metanólica al 25% en peso de metóxido de sodio seguido por el calentamiento hasta reflujo durante un día y una noche completos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporó el solvente y se adicionó ácido clorhídrico concentrado a la misma para acidificar. El sólido deparado de allí se filtró, se lavó con agua destilada y se secó para
20 proporcionar 1.0 g (rendimiento: 33%) del compuesto del título.

RMN- ^1H (DMSO) δ : 3.24 (3H, s), 4.29 (2H, s)

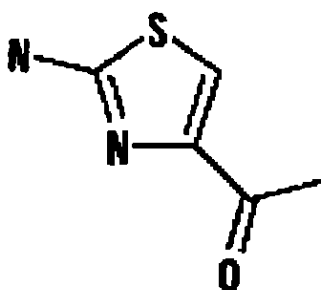
ESI-MS (m/e): 146 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejempl de Referencia 2**5 Preparación de 2-amino-4-metoximetiltiazol**

A una solución (120 ml) de 13.4 g (106 mmol) de dicloroacetona de
adicionaron 8.06 g (106 mmol) de tioúrea seguido por la agitación a 55°C
durante 3 horas. Se concentró la solución de reacción y se agregaron 200 ml
de metanol y 15.1 g (125 mmol) de sulfato de magnesio al sólido blanco
10 resultante seguido por calentamiento hasta reflujo durante 3 días. La mezcla de
reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró y repartió entre
cloroformo y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio.
Después que la capa orgánica se secó y concentró, el residuo resultante se
purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de
15 etilo) y mediante recristalización a partir de un solvente mezclado de hexano y
acetato de etilo (4:1) para proporcionar 6.59 g (rendimiento: 43%) del
compuesto del título como un sólido amarillo.

RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 3.44 (3H, s), 4.34 (2H, s), 6.45 (1H, s)

20 ESI-MS (m/e): 145 $[M+H]^+$

Ejempl de referencia 3**5 Preparación de 4-acetil-2-aminotiazol**

A una solución (30 ml) de 1.30 g 85.14 mmol) de 2-(ter-butiloxycarbonilamino)-4-carboxitiazol en N,N-dimetilformamida se adicionaron 660 mg (6.77 mmol) de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, 1.40 ml (9.96 mmol) de trietilamina, 1.10 g (8.14 mmol) de hidrato de N-hidroxibenzotriazol y
10 1.60 g (8.35 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida sucesivamente seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 días. La solución de reacción se concentró, se adicionó acetato de etilo al residuo y la mezcla se lavó con solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, agua y una solución salina acuosa saturada, se secó y concentró al vacío para
15 proporcionar 1.35 g (rendimiento: 91%) de un compuesto amida como una sustancia aceitosa. Una solución (40 ml) de 920 g (3.20 mmol) del compuesto amida resultante en tetrahidrofurano se enfrió hasta -78°C y 18.0 ml (18.0 mmol) de una solución de metil litio en dietil éter se agregaron a la misma seguido por agitación durante 7 horas. A la mezcla de reacción se adicionó una
20 solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y concentró para

proporcionar 666 mg (rendimiento: 86%) de un compuesto acetilo como una sustancia aceitosa.

Se agregó ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución (10 ml) del compuesto acetilo anteriormente producido en cloroformo seguido por agitación a temperatura ambiente durante una hora y media. La solución de reacción se concentró, se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se filtró para proporcionar 149 mg (rendimiento: 59%) del compuesto del título como un sólido blanco.

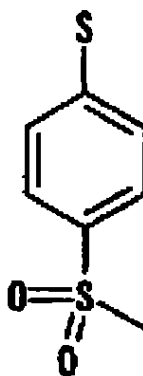
10

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 2.48 (3H, s), 7.35 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 143 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo de Referencia 4

15



Preparación de 4-metilsulfonilbencentiol

Un peróxido de hidrógeno acuoso del 35% (18 ml) y 180 mg (0.72 mmol) de metil trioxolenio se adicionaron a una solución (150 ml) de 5.0 g (36 mmol) de 4-metiltiofenol en cloroformo seguido por agitación a temperatura ambiente

durante 30 minutos. Se agregó dióxido de manganeso a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas y se agregó una solución salina acuosa saturada a la misma, seguido por la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó y concentró para proporcionar 5.0 g (rendimiento: 81%) de 4-metilsulfonilfenol como un sólido blanco.

Se adicionaron 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (6.5 g; 58 mmol) y 5.4 g (44 mmol) de cloruro de dimetiltiocarbamoilo a una solución (100 ml) de 5.0 g (29 mmol) del 4-metilsulfonilfenol resultante en N.N-dimetilformamida seguido por agitación a 75°C durante 4 horas. Se agregó agua a la solución de reacción seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución salina acuosa saturada. El residuo obtenido después del secado y la concentración se recristalizó a partir de un solvente mezclado de hexano y cloroformo para proporcionar 4.8 g (rendimiento: 63%) de dimetiltiocarbamato de O-4-metilsulfonilfenilo como un sólido blanco.

El dimetiltiocarbamato de O-4-metilsulfonilfenilo resultante (4.8 g; 18 mmol) se agitó a 180°C durante 10 horas y, después de devolverlo a temperatura ambiente, se adicionaron al mismo 10 ml de metanol. A la solución de reacción se agregaron 10 ml de una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio seguido por calentamiento hasta reflujo durante 8 horas y 30 minutos. Se agregó a la solución de reacción una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una

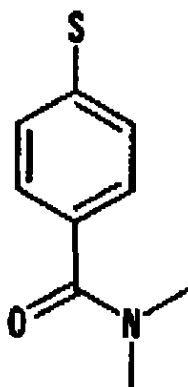
solución salina acuosa saturada, se secó y concentró y el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2:1; cloroformo : metanol = 10:1) para proporcionar 3.6 g (rendimiento: 100%) del compuesto del título como un sólido blanco.

5

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.04 (3H, s), 3.69 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.87 (2H, d, $J = 7.6\text{Hz}$)

Ejemplo de Referencia 5

10



Preparación de 4-dimetilcarbamoilbencentiol

A una solución (50 ml) de 1.30 g (5.14 mmol) de ácido 4-metiltiobenzoico
15 en tetrahidrofurano se adicionaron 1.50 g (6.77 mmol) de carbonildiimidazol y
4.70 ml (8.35 mmol) de una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano
sucesivamente seguido por agitación a temperatura ambiente durante dos
horas y media. A la solución de reacción se agregó acetato de etilo seguido
por lavado con solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y una solución salina
20 acuosa saturada. La capa orgánica se secó y concentró para proporcionar 960

mg de un producto crudo de un compuesto amida como una sustancia aceitosa.

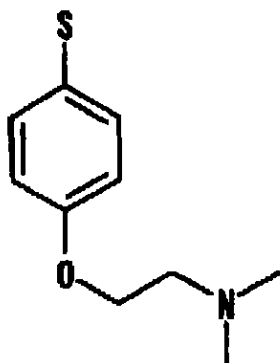
Se agregó lentamente ácido 3-cloroperbenzoico (980 mg; 4.90 mmol), a
5 temperatura ambiente, a una solución (50 ml) del compuesto amida
anteriormente producido en cloroformo seguido por agitación durante 1 hora. A
la solución de reacción se agregó una solución acuosa saturada de hidrógeno
carbonato de sodio seguido por agitación durante 30 minutos y extracción con
acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina
10 acuosa saturada, se secó y concentró para proporcionar 910 mg de un
producto crudo de un compuesto sulfóxido como una sustancia aceitosa.

A una solución (20 ml) del compuesto sulfóxido anteriormente producido
en cloroformo se agregaron 1.56 ml (13.4 mmol) de 2,6-lutidina y 1.80 ml (12.9
15 mmol) de anhídrido de ácido trifluoroacético sucesivamente seguido por
agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se
concentró y se agregaron 5 ml de trietilamina y 5 ml de metanol a la misma
seguido por agitación durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró
y al residuo resultante se agregó dietil éter seguido por lavado con una
20 solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de
hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica se secó y concentró para
proporcionar 487 mg (rendimiento: 62%) del compuesto del título como un
compuesto aceitoso de color naranja. El producto crudo resultante se utilizó
para la siguiente reacción sin purificación.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 3.03 (3H, s), 3.14 (3H, s), 7.22 – 7.38 (3H, m), 7.46 – 7.52 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 182 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 Ejemplo de Referencia 6



Preparación de 4-dimetilaminoetiloxi-bencentiol

10 Se agregaron sucesivamente clorhidrato de cloruro de dimetilaminoetilo (2.40 g; 17.1 mmol) y 5.83 g (42.2 mmol) de carbonato de potasio a una solución (70 ml) de 3.00 g (13.6 mmol) de 4-yodofenol en N,N-dimetilformamida seguido por agitación a 70°C durante 15 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de

15 etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina acuosa saturada, se secó y concentró. El residuo resultante se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : metanol = 30:1) para proporcionar 840 mg (rendimiento: 21%) de un derivado de yodo como una sustancia aceitosa.

Se adicionaron etilenglicol (120 μ l; 2.15 mmol), 305 mg (2.21 mmol) de carbonato de potasio, 150 μ l (1.08 mmol) de 4-metoxi-toluenol y 20 mg (0.105 mmol) de yoduro de cobre a una solución (8 ml) de 317 mg (1.08 mmol) del derivado de yodo anteriormente producido en 2-propanol y la solución de reacción se calentó a reflujo durante 40 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se repartió en cloroformo y una solución salina acuosa saturada. La capa orgánica se secó y concentró al vacío para proporcionar 298 mg de una sustancia aceitosa. A la sustancia aceitosa se agregaron sucesivamente 180 μ l de anisol y 1.5 ml de ácido trifluoroacético seguido por agitación a 70°C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró y el producto crudo resultante se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

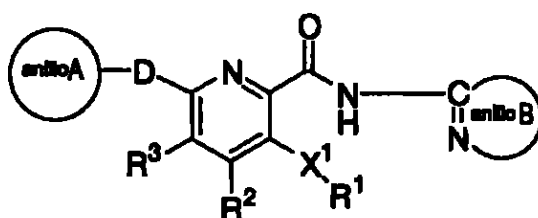
ESI-MS (m/e): 198 [M+H]⁺

15 Aplicación Industrial

Un novedoso derivado de 2-piridin carboxamida de la presente invención representado por la fórmula (I) mostró una excelente actividad glucokinasa y, por lo tanto, es útil para el tratamiento y/o prevención de diabetes mellitus, complicaciones de diabetes mellitus u obesidad en el campo de la medicina.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



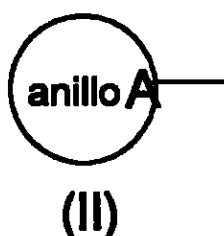
(I)

5

- [en donde X¹ representa N, S, u O, o un grupo hidrocarburo saturado divalente de 1 a 6 átomos de carbono (cuando el número de carbonos del grupo hidrocarburo saturado divalente es 2 o más, uno de los átomos de carbono allí puede ser reemplazado por un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un
- 10 átomo de azufre); R¹ representa un grupo arilo de 6 a 10 miembros, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o un grupo alquilo inferior (en donde R¹ puede ser sustituido sobre R¹ por 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste de un grupo amino, un
- 15 grupo alquilo inferior (el átomo de hidrógeno del grupo alquilo inferior puede ser sustituido por un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di carbamoilo alquilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi carboilo, un grupo alcanilo, un grupo amino, un grupo mono o di alquilamino inferior), un grupo alcoxi inferior (el átomo de
- 20 hidrógeno del grupo metileno o grupo metilo que constituyen al grupo alcoxi

inferior pueden ser sustituidos por un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo, un grupo mono o di carbamoilo alquilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi carboilo, un grupo alcanilo, un grupo amino, un grupo mono o di alquilamino inferior), un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo inferior, un grupo di alquilcarbamoilo inferior, un grupo carbamoilamino, un grupo carbamoiloxi, un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo sulfamoilo, un grupo trifluorometilo, un grupo átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo alcanilo C_2-C_6 , un grupo alcanilamino $N-C_2-C_6$, un grupo alquiltio C_1-C_6 , un grupo alquilsulfamoilo $N-C_1-C_6$, un grupo alquilsulfamoilo N,N -di- C_1-C_6 , un grupo alquilsulfinilo C_1-C_6 , un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , un grupo alquilsulfonilamino $N-C_1-C_6$, un grupo alcóxicarbonilo C_1-C_6 , un grupo alquilamino C_1-C_6 y un grupo alquilamino N,N -di- C_1-C_6); D representa O o S; R^2 y R^3 son iguales o diferentes, representando cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior o un átomo de halógeno;

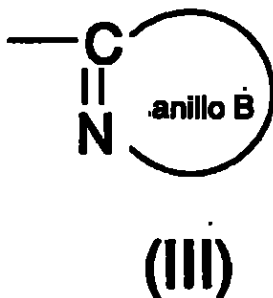
la fórmula (II):



representa un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros o un grupo arilo de 6 a 10 miembros que pueden tener sobre el anillo 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo trifluorometilo, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo (el átomo de

hidrógeno del grupo hidroxil del grupo hidroxialquilo puede ser adicionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior) y un átomo de halógeno;

la fórmula (III):



- 5 representa un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico en el cual el átomo de carbono unido al átomo de nitrógeno del grupo amida contenido en la fórmula (I) forma C=N junto con el átomo de nitrógeno en el anillo (en donde el grupo heteroarilo puede tener en el anillo B 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un
- 10 átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo hidroxialquilo (el átomo de hidrógeno del grupo hidroxil en el grupo hidroxialquilo puede ser adicionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior), un grupo aminoalquilo (el amino puede ser sustituido por un grupo alquilo inferior), un grupo alcanilo, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo y un grupo ciano)], o una sal
- 15 farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde D es S.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2, en donde tanto R²
- 20 y R³ son átomos de hidrógeno.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el anillo A es un grupo fenilo, un grupo isotiazoleilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo tienilo, un grupo triazoleilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo furilo, un grupo tiazoleilo, un grupo isoxazolilo o un grupo pirazolilo, el cual puede contener sobre el anillo 1 o 2 grupos seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo trifluorometilo, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo (el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo en el grupo hidroxialquilo puede ser adicionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior) y un átomo de halógeno.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde X^1 es un grupo seleccionado del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, un átomo de oxígeno, $-CH_2-$, $-N-CH_2-$, $-S-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-N-$, $-CH_2-O-$ y $-CH_2-S-$.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde el anillo B es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros el cual contiene al menos un átomo de nitrógeno de $C=N$ que constituye el anillo como un heteroátomo, o un grupo heteroarilo de 9 ó 10 miembros el cual está formado por la condensación del grupo heteroarilo con un grupo fenilo o un grupo piridilo.

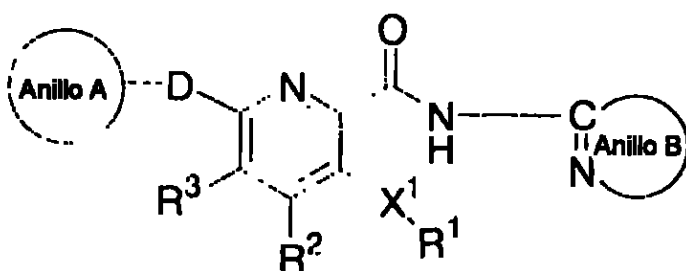
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde R^1 es un grupo arilo de 6 a 10 miembros, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, o un grupo cicloalquilo de 3 a 7 carbonos.
- 5 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde R^1 es un grupo arilo de 6 a 10 miembros o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros.
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde R^1 es un grupo arilo de 6 a 10 miembros.
- 10 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde R^1 es un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros.
- 15 11. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 9 o 10, en donde el sustituyente del anillo A es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo hidroxilo, o un grupo hidroxilo alquilo inferior (el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo en el grupo hidroxilo alquilo inferior puede ser adicionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior).
- 20 12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 9 a 11, en donde el anillo B es un grupo tiazoleilo, un grupo imidazolilo, un grupo isotiazoleilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo triazoleilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un

grupo pirazolilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridotiazoleilo o un grupo benzotiazoleilo.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10,
5 en donde el sustituyente del anillo B es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo hidroxialquilo, un grupo aminoalquilo o un grupo alcanoilo.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 9 a 12,
10 en donde el sustituyente en R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxialquilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo, un grupo dialquilcarbamoilo, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, un átomo de halógeno, un grupo alcanoilo C₂-C₆, un grupo alcanoilamino N-C₂-C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo
15 alquilamino C₁-C₆ o un grupo aminoalquilo.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, en donde el compuesto representado por la fórmula (I)



(I)

(en donde los símbolos respectivos tienen los mismos significados tal como se definieron anteriormente)

es:

5 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

10 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(1-metil-imidazol-2-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

15 3-(ciclohexilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-(tiazol-2-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(2-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-fenilsulfanil-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilossi)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

3-(4-metossi-fenilmetilsulfanil)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-
2-il)-2-piridin carboxamida,

5 3-(3-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

3-(2,4-difluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-
piridin carboxamida,

10 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-
piridin carboxamida,

3-(4-ciano-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

3-(piridin-4-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

15 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazolo[5,4-b]piridin-
2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metossi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metossimetil-tiazol-
2-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-(4-acetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

3-(tiofen-2-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

3-(4-metossimetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-
piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

5 3-(4-cloro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(3H-[1,2,3]triazol-4-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

10 3-(4-metilsulfonil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-idroxiimetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(5-metoximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

15 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-dimetilcarbamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metilcarbamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(idroxietilossi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-dimetilaminometil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

5 3-(4-hidroxietil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metilsulfamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

10 3-(4-dimetilcarbamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-hidroxi-ciclohexilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(piridazin-3-il)-2-piridin carboxamida,

15 3-(pirazin-2-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(pirazin-2-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-[4-(1-hidroxietil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(2-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-dimetilcarbamoil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(2-metil-tiazol-4-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

5 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-hidroxietiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

10 3-(4-dimetilaminoetiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-fenoksi-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(2-cloro-fenilmetil-amino)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3,6-bis-(piridin-2-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

15 3,6-bis-(4-fluoro-fenilsulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3,6-bis-(tiazol-2-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3,8-bis-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-(4-metoksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-
2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metilcarbonil-
tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

5 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(pirimidin-4-il)-2-
piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(piridin-2-il)-2-piridin
carboxamida,

10 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-etoxilcarbonil-
tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-
2-piridin carboxamida,

15 3-(4-hidroxietiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-
2-piridin carboxamida,

3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-
(isoxazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-fenoxi-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-(2-cloro-fenilmetil-amino)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-
tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3,6-bis-(piridin-2-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3,6-bis-(4-fluoro-fenilsulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3,6-bis-(tiazol-2-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3,6-bis-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(isoxazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

10 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metilcarbonil)-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(pirimidin-4-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(piridin-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(5-etoxicarbonil)-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-(6-metoxi-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-feniloximetil-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

3-fenilsulfanilmetil-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

5 3-fenilmetil-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilmetil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

3-(4-dimetilaminoetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-
2-piridin carboxamida,

10 3-(4-dimetilaminometil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-
il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-4-il)-2-piridin
carboxamida,

3-(4-dimetilcarbamoilmetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-

15 (tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-hidroxietil-tiazol-2-
il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(5-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-
2-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-
([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(pirimidin-5-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin
carboxamida,

3-(6-hidroximetil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-[4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenilsulfanil]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

5 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

10 3-(1-oxi-6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-dietilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-pirrolidinoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

15 3-(6-dimetilaminoetiloxi-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(pirazol-4-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-carbamoilmetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(5-bromo-6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-[4-(2-hidroxietil-fenilsulfanil)]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-[4-(2-hidroxietil-fenilsulfanil)]-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

5 3-(piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

10 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,5]tiadiazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

15 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metoxi-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-ciclopropil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(2-fluoro-piridin-4-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(2-metoxi-pirimidin-5-ilsulfanil)-6-(2H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

5 3-(4-hidroxietiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-dietilcarbamoilmetiloksi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

10 3-(6-ciclopropil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(pirazol-4-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

15 3-(6-etoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-dimetilaminosulfanil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-(5-fluoro-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,4]triazin-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-carboxi-fenilsulfanil)-6-(5-metil-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-
tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-etoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(piradin-2-il)-2-
piridin carboxamida,

5 3-(imidazo-[1,2-a]-piridin-6-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-
[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(2-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-
tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazolo[4,5-b]piridin-
10 2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(5-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-
tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4,4-difluorometiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(piradin-2-
il)-2-piridin carboxamida,

15 3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-
pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-hidroxietil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-
[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-
20 pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(2-metil-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-
(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-hidroximetil-
[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-[4-(2-hidroxietil)-fenilsulfanil]-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(5-hidroxi-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

5 3-(1-metil-1H-indazol-5-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(3-metil-[1,2,4]-triazoleo-[4,3-a]-piridin-7-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

10 3-(1-oxi-6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-hidroximetil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

15 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-[4-(1H-imidazol-1il)-fenilsulfanil]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(8-etoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoximetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

5 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

10 3-(4-(1-metoxietil)-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(4-idroximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(5-trifluorometiltiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

15 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(4-trifluorometiltiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(3-fluoro-4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

20 3-[4-(1,1-dimetil-idroximetil)-fenilsulfanil]-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida,

3-(3,4-difluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(3,5-difluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-metil-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-([1,2,4]triazoleopiridin-2-il)-2-piridin carboxamida,

5 3-(4-etoximetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

10 3-(6-metoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida,

3-(4-hidroxietiloxi-fenilsulfanil)-6-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(1-metil-1H-[1,2]-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida.

16. Un compuesto que es 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto que es 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto que es 3-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-N-(4-metoximetil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto que es 3-(4-metoximetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 20. Un compuesto que es 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto que es 3-(hidroxietiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

22. Un compuesto que es 3-(4-dimetilaminoetiloxi-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

23. Un compuesto que es 3-(4-hidroxietil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

24. Un compuesto que es 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Un compuesto que es 3-(4-dimetilaminoetiloxy-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 26. Un compuesto que es 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 27. Un compuesto que es 3-(4-dimetilaminoetiloxy-fenilsulfanil)-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-([1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 28. Un compuesto que es 3-(4-dimetilaminoetiloxy-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 29. Un compuesto que es 3-[4-(2-hidroxietil-fenilsulfanil)]-6-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Un compuesto que es 3-(6-metil-piridin-3-il-sulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. Un compuesto que es 3-(6-etoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(3-metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 32. Un compuesto que es 3-(6-etoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(pirazin-2-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 33. Un compuesto que es 3-(6-metoxi-piridin-3-ilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 34. Un compuesto que es 3-(4-metoximetil-fenilsulfanil)-6-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridin carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. Una composición farmacéutica que comprende los siguientes (1) a (3) utilizada para el tratamiento, prevención y/o retardo del inicio diabetes mellitus tipo II.

20

(1) un compuesto representado por (I);

(2) uno o más compuesto(s) seleccionados del grupo que consiste de los siguientes (a) hasta (g):

(a) otro activador de la glucoquinasa,

(b) bis-guanida,

(c) un agonista PPAR,

(d) insulina,

(e) somatostatina,

5 (f) un inhibidor de α -glucosidasa y

(g) un secretador de insulina; y

(3) un portador farmacéuticamente aceptable.

36. Un agente activador de la glucoquinasa que comprende como
10 componente efectivo, el compuesto de acuerdo con cualquiera de las
Reivindicaciones 1 a 34.

37. Un agente terapéutico y/o agente preventivo para la diabetes mellitus que
comprende como un componente efectivo, el compuesto de acuerdo con
15 cualquiera de la Reivindicaciones 1 a 34.

38. Un agente terapéutico y/o agente preventivo para la obesidad que
comprende como un componente efectivo, el compuesto de acuerdo con
cualquiera de la Reivindicaciones 1 a 34.

20

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05090921 00000000
Fecha (AMD): 2005-09-08 17:25:11
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Reproducción: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 432

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

487
429

**REQ. MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ♦ Descripción de la invención [X]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

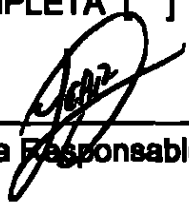
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha sept 08 de 2005

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

430

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
BANYU PHARMACEUTICAL CO, LTD.

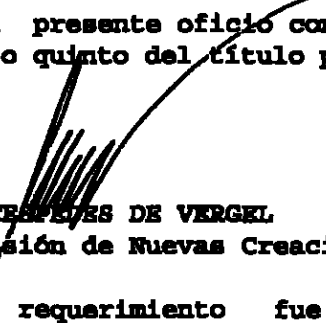
REFERENCIA	Radicación No.	5 90931
	Solicitud internacional	JP/2004/001568
	Fecha inicio fase nacional	13/09/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	747

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CERRILLOS DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 27 ENE 2006
adpall