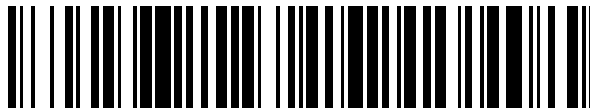


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 153**

51 Int. Cl.:
C07D 213/73 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) **C07D 213/74** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) **C07D 213/75** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) **C07D 213/82** (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05710622 .1**
96 Fecha de presentación: **17.02.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1717229**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2006**

54 Título: **NUEVO COMPUESTO CÍCLICO QUE PRESENTA UN GRUPO 4-PIRIDILALQUILTIO QUE PRESENTA AMINO (NO) SUSTITUIDO INTRODUCIDO EN EL MISMO.**

30 Prioridad:
17.02.2004 JP 2004039862
06.09.2004 JP 2004294347

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.11.2011

73 Titular/es:
SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.
9-19, SHIMOSHINJO 3-CHOME HIGASHIYODOGAWA-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 533-8651, JP

72 Inventor/es:
HONDA, Takahiro; TAJIMA, Hisashi;
KAWASHIMA, Kenji; OKAMOTO, Kazuyoshi;
YAMAMOTO, Minoru; INABA, Takaaki y
TAKENO, Yuriko

74 Agente: **Curell Aguila, Marcelino**

ES 2 368 153 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevo compuesto cíclico que presenta un grupo 4-piridilalquiltio que presenta amino (no) sustituido introducido en el mismo.

Campo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto cíclico que presenta un grupo 4-piridilalquiltio que presenta un grupo amino sustituido o no sustituido introducido en el mismo o una sal del mismo que es útil como producto farmacéutico. Un compuesto de este tipo es útil como agente terapéutico para una enfermedad en la que está implicada la angiogénesis o la hiperpermeabilidad vascular, particularmente como agente terapéutico para el cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusión venosa retiniana, angiopatía coroidea polipoide, edema macular diabético, psoriasis vulgar, aterosclerosis o similares.

Antecedentes de la técnica

La angiogénesis es un fenómeno en el que se forma una nueva red vascular a partir de un vaso sanguíneo existente y se observa principalmente en un microvaso. La angiogénesis es originariamente un fenómeno fisiológico y es esencial para la formación de vasos sanguíneos en la embriogénesis, pero habitualmente sólo se observa en un sitio limitado tal como el endometrio o el folículo o en un periodo limitado tal como un proceso de cicatrización de heridas en adultos. Sin embargo, se observa angiogénesis patológica en una enfermedad tal como cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusión venosa retiniana, angiopatía coroidea polipoide, degeneración macular diabética, psoriasis vulgar y aterosclerosis, y se refiere estrechamente a la evolución de la patema de estas enfermedades. Se considera que la angiogénesis o la hiperpermeabilidad vascular están reguladas por el equilibrio entre su factor promotor y su factor inhibidor, y la angiogénesis o la hiperpermeabilidad vascular están provocadas por la alteración del equilibrio (Molecular Medicine vol. 35, número especial, "Molecular Mechanism of Symptoms and Pathologic conditions", Nakayama Shoten, 73-74 (1998), y Protein, Nucleic Acid, Enzyme, número extra, "The Most Advanced Development of New Drugs", Kyoritsu Shuppan, 1182-1187 (2000)).

Un factor de crecimiento endotelial vascular (abreviado a continuación en la presente memoria como "VEGF") es un factor que actúa específicamente sobre un receptor (Flt-1, KDR/Flk-1 o similares) presente en la superficie de las células endoteliales vasculares, de ese modo sobre la proliferación y migración de las células endoteliales vasculares, la construcción de una red de vasos capilares debida a vasculogénesis. El VEGF desempeña un papel muy importante en la aparición de la angiogénesis y la hiperpermeabilidad vascular. Por lo tanto, se han presentado muchos informes sobre intentos de tratar una enfermedad en la que está implicada la angiogénesis o la hiperpermeabilidad vascular mediante la inhibición de VEGF para controlar la angiogénesis y la hiperpermeabilidad vascular. Los ejemplos de fármacos que van a utilizarse para el tratamiento incluyen derivados de 2-indolinona (documento WO 98/50356), derivados de ftalazina (documento WO 98/35958), derivados de quinazolina (documento WO 97/30035), derivados de antranilamida (documento WO 00/27819), derivados de ácido 2-aminonicotínico (documento WO 01/55114) y similares.

Sin embargo, no existe ninguna descripción sobre compuestos cíclicos que presenten un grupo 4-piridilalquiltio en estos documentos de patentes. Todavía menos, no hay ninguna descripción sobre compuestos que presenten un grupo amino sustituido o no sustituido introducido en el anillo de piridina de un grupo 4-piridilalquiltio.

Por otra parte, Il Farmaco-Ed. Sc., 18, 288 (1963) y el documento WO 02/066470 notificaron compuestos que presentan estructuras químicas relativamente próximas a las de los compuestos cíclicos que presentan un grupo 4-piridilalquiltio que presenta un grupo amino sustituido o no sustituido introducido en el mismo. El compuesto dado a conocer en Il Farmaco-Ed. Sc., 18, 288 (1963) es un derivado de amida de ácido benzoico que presenta un grupo 3-piridilalquiltio, y se cita una acción antibacteriana como su utilización. El documento WO 02/066470 se refiere a derivados de alquilamina sustituidos y a su utilización farmacéutica, y da a conocer compuestos que presentan enormes combinaciones de estructuras químicas. El documento WO 02/066470 justo da a conocer un derivado que presenta un grupo 4-piridilalquilamino como ejemplo entre esos compuestos, y no describe en absoluto un compuesto cíclico que presenta un grupo 4-piridilalquiltio que presenta un grupo amino sustituido o no sustituido introducido en el mismo.

Descripción de la invención

Es un tema muy interesante estudiar la síntesis de nuevos compuestos cíclicos que presentan un grupo 4-piridilalquiltio que presenta un grupo amino sustituido o no sustituido introducido en el mismo y hallar una acción farmacológica de los compuestos.

Se ha estudiado la síntesis de nuevos compuestos cíclicos que presentan un grupo 4-piridilalquiltio que presenta un grupo amino sustituido o no sustituido introducido en el mismo y han tenido éxito en la producción de varios nuevos compuestos.

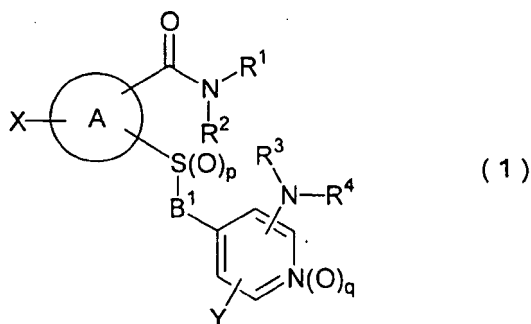
5 Además, se estudiaron ampliamente las acciones farmacológicas de estos compuestos, y se descubrió que los compuestos presentan un efecto inhibidor de la proliferación celular, un efecto inhibidor del crecimiento tumoral, un efecto inhibidor del edema de la pata y/o un efecto inhibidor de la neovascularización coroidea, y son útiles como agente terapéutico para una enfermedad en la que está(n) implicada(s) la angiogénesis y/o la hiperpermeabilidad vascular, particularmente como agente terapéutico para el cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusión venosa retiniana, angiopatía coroidea polipoide, edema macular diabético, psoriasis vulgar, aterosclerosis o similares, por tanto completaron la presente invención.

15 La presente invención proporciona un nuevo compuesto cíclico que presenta un grupo 4-piridilalquiltio que presenta un grupo amino sustituido o no sustituido introducido en el mismo o una sal del mismo que es útil como producto farmacéutico. El nuevo compuesto cíclico según la presente invención presenta un excelente efecto inhibidor de la proliferación celular, un efecto inhibidor del crecimiento tumoral, un efecto inhibidor del edema de la pata y/o un efecto inhibidor de la neovascularización coroidea, y es útil como agente terapéutico para una enfermedad en la que está(n) implicada(s) la angiogénesis y/o la hiperpermeabilidad vascular, por ejemplo, cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusión venosa retiniana, angiopatía coroidea polipoide, edema macular diabético, psoriasis vulgar, aterosclerosis o similares.

25 La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo (denominado a continuación en la presente memoria "el compuesto de la presente invención" a menos que se especifique de otro modo) y a una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención. El compuesto de la presente invención presenta una característica estructural química en la que un grupo amino sustituido o no sustituido se ha introducido en el resto de anillo de piridina del grupo 4-piridilalquiltio.

30 Para describir una aplicación farmacéutica del compuesto de la presente invención con mayor detalle, se hace referencia a un agente terapéutico que contiene el compuesto de la presente invención como principio activo para una enfermedad en la que está(n) implicada(s) la angiogénesis y/o la hiperpermeabilidad vascular, por ejemplo, se refiere a un agente terapéutico para el cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusión venosa retiniana, angiopatía coroidea polipoide, edema macular diabético, psoriasis vulgar, aterosclerosis o similares.

35



40 (En la fórmula, el anillo A representa un anillo de benceno, o un anillo heterocíclico de cinco miembros aromático o un anillo heterocíclico de seis miembros aromático que puede condensarse con un anillo de cicloalcano;

45 R^1 y R^2 , que son iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo sustituido o no sustituido, un grupo ariloxilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, un grupo amino, un grupo alquilamino sustituido o no sustituido, un grupo arilamino sustituido o no sustituido, o un grupo acilo sustituido o no sustituido;

R^1 y R^2 pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

50 R^3 y R^4 , que son iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, un grupo hidrocarbonilo, un grupo alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo arilcarbonilo sustituido o no sustituido, o $Z-R^5$;

R^3 y R^4 pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

Z representa CO, CS, COB²O, CSB²O, CONB²R⁶, CSB²NR⁶, CONB²R⁶SO₂, CSB²NR⁶SO₂ o SO₂;

5 R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo alqueno sustituido o no sustituido, un grupo alquino sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, un grupo carboxilo o un éster del mismo o una amida del mismo, un grupo hidrocarbonilo, un grupo alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo arilcarbonilo sustituido o no sustituido, o un grupo carbonilo heterocíclico sustituido o no sustituido;

10 R⁵ y R⁶ pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, o un grupo arilo sustituido o no sustituido;

15 X e Y, que son iguales o diferentes, representan uno o varios grupos seleccionados de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo sustituido o no sustituido, un grupo ariloxilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilamino sustituido o no sustituido, un grupo arilamino sustituido o no sustituido, un grupo mercapto, un grupo alquiltio sustituido o no sustituido, un grupo ariltio sustituido o no sustituido, un grupo carboxilo o un éster del mismo o una amida del mismo, un grupo ciano y un grupo nitro;

B¹ representa un grupo alquileo;

25 B² representa un enlace sencillo o un grupo alquileo;

p representa 0, 1 ó 2; y

q representa 0 ó 1. Se aplican las mismas definiciones a continuación en la presente memoria.)

30 Se definen los respectivos átomos, anillos o grupos definidos anteriormente para que presenten los siguientes significados en toda esta memoria descriptiva.

35 El "anillo de cicloalcano" se refiere a un anillo de cicloalcano que presenta de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano, un anillo de ciclopentano, un anillo de ciclohexano, un anillo de cicloheptano, un anillo de ciclooctano y similares.

40 El "anillo heterocíclico de cinco miembros aromático" se refiere a un anillo heterocíclico de cinco miembros aromático monocíclico que presenta uno o varios heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en el anillo. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un anillo de pirrol, un anillo de pirazol, un anillo de imidazol y un anillo de [1, 2, 3]triazol, presentando cada uno un átomo de nitrógeno en el anillo; un anillo de furano, que presenta un átomo de oxígeno en el anillo; un anillo de tiofeno, que presenta un átomo de azufre en el anillo; un anillo de oxazol y un anillo de isoxazol, presentando cada uno un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo; y un anillo de tiazol y un anillo de isotiazol, presentando cada uno un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo. Resulta preferido un anillo de pirazol, un anillo de furano o un anillo de tiofeno, y particularmente se prefiere un anillo de tiofeno.

El "anillo heterocíclico de cinco miembros aromático condensado con un anillo de cicloalcano" se refiere a un anillo bicíclico en el que un anillo heterocíclico de cinco miembros aromático se condensa con un anillo de cicloalcano.

50 El "anillo heterocíclico de seis miembros aromático" se refiere a un anillo heterocíclico de seis miembros aromático monocíclico que presenta uno o varios átomos de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un anillo de piridina, un anillo de piridazina, un anillo de pirimidina, un anillo de pirazina, un anillo de [1,2,3]triazina, un anillo de [1,2,4]triazina y un anillo de [1,2,3,4]tetrazina. Resulta preferido un anillo de piridina o un anillo de pirazina, y resulta particularmente preferido un anillo de piridina.

55 El "anillo heterocíclico de seis miembros aromático condensado con un anillo de cicloalcano" se refiere a un anillo bicíclico en el que un anillo heterocíclico de seis miembros aromático se condensa con un anillo de cicloalcano.

60 El "alquileo" se refiere a alquileo de cadena lineal o ramificado que presenta de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, metilmetileno, dimetilmetileno, propileno, 2-metiltrimetileno y similares.

65 El "alcoxilo" se refiere a alcoxilo de cadena lineal o ramificado que presenta de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, n-butoxilo, n-pentoxilo, n-hexiloxilo, isopropoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, isopentoxilo y similares.

El "alquilo" se refiere a alquilo de cadena lineal o ramificado que presenta de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo y similares.

5 El "cicloalquilo" se refiere a cicloalquilo que presenta de 3 a 8 átomos de carbono. Además, un hidrocarburo policíclico saturado formado por la condensación de 2 ó 3 anillos de cicloalcano también está incluido en el "cicloalquilo" de la presente invención. Los ejemplos específicos del cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Los ejemplos específicos del hidrocarburo policíclico saturado incluyen adamantilo y similares.

10 El "arilo" se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico o un hidrocarburo aromático policíclico condensado bicíclico o tricíclico que presenta de 6 a 14 átomos de carbono. Además, un hidrocarburo policíclico condensado formado mediante la condensación del mismo con un anillo de cicloalcano también está incluido en el "arilo" de la presente invención. Un ejemplo específico del hidrocarburo aromático monocíclico es fenilo, los ejemplos específicos del hidrocarburo aromático policíclico condensado incluyen naftilo, antrilo, fenantrilo y similares, y los ejemplos específicos del hidrocarburo policíclico condensado incluyen indanilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroantrano y similares.

15 El "ariloxilo" se refiere a un hidrocarburoxilo aromático monocíclico o hidrocarburoxilo aromático policíclico condensado que presenta de 6 a 14 átomos de carbono, o un hidrocarburoxilo policíclico condensado formado mediante la condensación del mismo con un anillo de cicloalcano. Un ejemplo específico del hidrocarburoxilo aromático monocíclico es fenoxilo, los ejemplos específicos del hidrocarburoxilo aromático policíclico condensado incluyen naftiloxilo, antriloxilo, fenantriloxilo y similares, y los ejemplos específicos del hidrocarburoxilo policíclico condensado incluyen indaniloxilo, tetrahidronaftiloxilo, tetrahidroantraniloxilo y similares.

20 El "anillo heterocíclico" se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado, o anillo heterocíclico policíclico condensado bicíclico o tricíclico que presenta uno o varios heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en el anillo.

25 Los ejemplos específicos del anillo heterocíclico monocíclico saturado incluyen aziridina, azetidina, pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, triazolidina, piperidina, hexahidropiridazina, hexahidropirimidina, piperazina, homopiperidina, homopiperazina y similares, presentando cada uno un átomo de nitrógeno en el anillo; oxirano, tetrahydrofurano, tetrahydropirano y similares, presentando cada uno un átomo de oxígeno en el anillo; tetrahydrotiofeno, tetrahydrotiopirano y similares, presentando cada uno un átomo de azufre en el anillo; oxazolidina, isoxazolidina, morfolina y similares, presentando cada uno un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo; y tiazolidina, isotiazolidina, tiomorfolina y similares, presentando cada uno un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo.

30 Además, un anillo heterocíclico monocíclico saturado de este tipo puede condensarse con un anillo de benceno o similares para formar un anillo heterocíclico policíclico condensado tal como dihidroindol, dihidroindazol, dihidrobencimidazol, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, tetrahydrocinolina, tetrahydroftalazina, tetrahydroquinazolina, tetrahydroquinoxalina, dihydrobenzofurano, dihydroisobenzofurano, cromano, isocromano, dihydrobenzotiofeno, dihydroisobenzotiofeno, tiocromano, isotiocromano, dihydrobenzoxazol, dihydrobencisoxazol, dihydrobenzoxazina, dihydrobenzotiazol, dihydrobenzoisotiazol, dihydrobenzotiazina, xanteno, 4a-carbazol o perimidina.

35 Los ejemplos específicos del anillo heterocíclico monocíclico insaturado incluyen dihidropirrol, pirrol, dihidropirazol, pirazol, dihidroimidazol, imidazol, dihidrotriazol, triazol, tetrahydropiridina, dihidropiridina, piridina, tetrahydropiridazina, dihidropiridazina, piridazina, tetrahydropirimidina, dihidropirimidina, pirimidina, tetrahydropirazina, dihidropirazina, pirazina y similares, presentando cada uno un átomo de nitrógeno en el anillo; dihydrofurano, furano, dihydropirano, pirano y similares, presentando cada uno un átomo de oxígeno en el anillo; dihydrotiofeno, tiofeno, dihydrotiopirano, tiopirano y similares, presentando cada uno un átomo de azufre en el anillo; dihydrooxazol, oxazol, dihydroisoxazol, isoxazol, dihydrooxazina, oxazina y similares, presentando cada uno un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo; dihydrotiazol, tiazol, dihydroisotiazol, isotiazol, dihydrotiazina, tiazina y similares, presentando cada uno un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo.

40 Además, un anillo heterocíclico monocíclico insaturado de este tipo puede condensarse con un anillo de benceno o similares para formar un anillo heterocíclico policíclico condensado tal como indol, indazol, bencimidazol, benzotriazol, dihydroquinolina, quinolina, dihydroisoquinolina, isoquinolina, fenantridina, dihydrocinolina, cinolina, dihydroftalazina, ftalazina, dihydroquinazolina, quinazolina, dihydroquinoxalina, quinoxalina, benzofurano, isobenzofurano, cromeno, isocromeno, benzotiofeno, isobenzotiofeno, tiocromeno, isotiocromeno, benzoxazol, bencisoxazol, benzoxazina, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotiazina, fenoxantina, carbazol, -carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina o fenoxazina.

45 El "alquilamino" se refiere a monoalquilamino que presenta de 1 a 6 átomos de carbono o dialquilamino que presenta de 2 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de monoalquilamino incluyen metilamino, etilamino,

hexilamino y similares, y los ejemplos específicos de dialquilamino incluyen etilmetilamino, dimetilamino, dietilamino, dihexilamino y similares.

5 El "arilamino" se refiere a monoarilamino que presenta de 6 a 20 átomos de carbono o diarilamino que presenta de 12 a 28 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de monoarilamino incluyen fenilamino, naftilamino, etilfenilamino y similares, y los ejemplos específicos de diarilamino incluyen difenilamino, diantrilamino y similares.

10 El "acilo" se refiere a hidrocarbonilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo o carbonilo heterocíclico. Los ejemplos específicos de hidrocarbonilo incluyen formilo, los ejemplos específicos de alquilcarbonilo incluyen acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, monocloroacetilo, trifluoroacetilo y similares, los ejemplos específicos de cicloalquilcarbonilo incluyen ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo y similares, los ejemplos específicos de arilcarbonilo incluyen benzoilo, naftoilo, toluoilo y similares, y los ejemplos específicos de carbonilo heterocíclico incluyen furoilo, tenoilo, picolinoilo, nicotinoilo, isonicotinoilo y similares.

15 El "alqueno" se refiere a alqueno de cadena lineal o ramificado que presenta de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen vinilo, alilo, 1-propeno, 3-butenilo, 3-pentenilo, 4-hexeno, 5-hepteno, 7-octeno, 1-metilvinilo y similares.

20 El "alquino" se refiere a alquino de cadena lineal o ramificado que presenta de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen etino, 2-propino, 2-butino, 3-pentino, 4-hexino, 5-heptino, 7-octino, 2-metilbutino y similares.

El "halógeno" se refiere un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo.

25 El "éster de un grupo carboxilo" se refiere a un éster con un alcohol alquílico, un alcohol arílico o similares. Los ejemplos específicos de alcohol alquílico incluyen metanol, etanol, propanol, butanol, alcohol bencílico, alcohol fenílico y similares. Los ejemplos específicos de alcohol arílico incluyen fenol, naftol, antról, cresol, xilenol y similares.

30 El "amida de un grupo carboxilo" se refiere a una amida con alquilamina, cicloalquilamina, arilamina, amina heterocíclica o similares. Los ejemplos específicos de alquilamina incluyen metilamina, etilamina, etilmetilamina, dimetilamina, dietilamina, bencilamina y similares, los ejemplos específicos de cicloalquilamina incluyen ciclopentilamina, ciclohexilamina, ciclohexilmetilamina y similares, los ejemplos específicos de arilamina incluyen anilina, naftilamina, difenilamina, etilfenilamina, anisidina, toluidina y similares, y los ejemplos específicos de amina heterocíclica incluyen benzofuranamina, quinolilamina y similares.

40 El "alquilcarbonilo" se refiere a alquilcarbonilo de cadena lineal o ramificado que presenta de 2 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, isopropilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, isopentilcarbonilo y similares.

45 El "arilcarbonilo" se refiere a hidrocarburocarbonilo aromático monocíclico o hidrocarburocarbonilo aromático policíclico condensado que presenta de 7 a 15 átomos de carbono, o hidrocarburocarbonilo policíclico condensado formado mediante la condensación del mismo con un anillo de cicloalcano. Un ejemplo específico del hidrocarburocarbonilo aromático monocíclico es fenilcarbonilo, los ejemplos específicos del hidrocarburocarbonilo aromático policíclico condensado incluyen naftilcarbonilo, antrilcarbonilo, fenantrilcarbonilo y similares, y los ejemplos específicos del hidrocarburocarbonilo policíclico condensado incluyen indanilcarbonilo, tetrahidronaftilcarbonilo, tetrahidroantrilcarbonilo y similares.

50 El "carbonilo heterocíclico" se refiere a carbonilo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado, o carbonilo heterocíclico policíclico condensado bicíclico o tricíclico, presentando, cada uno, uno o varios heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en el anillo.

55 El "alquilsulfonilo" se refiere a alquilsulfonilo de cadena lineal o ramificado que presenta de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo, n-hexilsulfonilo, isopropilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, isopentilsulfonilo y similares.

60 El "arilsulfonilo" se refiere a hidrocarburosulfonilo aromático monocíclico o hidrocarburosulfonilo aromático policíclico condensado que presenta de 6 a 14 átomos de carbono, o hidrocarburosulfonilo policíclico condensado formado mediante la condensación del mismo con un anillo de cicloalcano. Un ejemplo específico del hidrocarburosulfonilo aromático monocíclico es fenilsulfonilo, los ejemplos específicos del hidrocarburosulfonilo aromático policíclico condensado incluyen naftilsulfonilo, antrilsulfonilo, fenantrilsulfonilo y similares, y los ejemplos específicos del hidrocarburosulfonilo policíclico condensado incluyen indanilo sulfonilo, tetrahidronaftilsulfonilo, tetrahidroantrilsulfonilo y similares.

65

El "alquiltio" se refiere a alquiltio de cadena lineal o ramificado que presenta de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, n-butiltio, n-pentiltio, n-hexiltio, isopropiltio, isobutiltio, secbutiltio, terc-butiltio, isopentiltio y similares.

5 El "ariltio" se refiere a hidrocarburotio aromático monocíclico, o hidrocarburotio aromático policíclico condensado bicíclico o tricíclico que presenta de 6 a 14 átomos de carbono. Además, se refiere a un hidrocarburotio policíclico condensado bicíclico o tricíclico formado mediante la condensación del mismo con un anillo de cicloalcano. Un ejemplo específico del hidrocarburotio aromático monocíclico es feniltio, los ejemplos específicos del hidrocarburotio aromático policíclico condensado incluyen naftiltio, antriltio, fenantriltio y similares, y los ejemplos específicos del hidrocarburotio policíclico condensado incluyen indaniltio, tetrahidronaftiltio, tetrahidroantriltio y similares.

El "halogenoalcoxilo" se refiere a un grupo alcoxilo que presenta uno o varios átomos de halógeno iguales o diferentes como sustituyentes.

15 El "hidroxialcoxilo" se refiere a un grupo alcoxilo que presenta uno o varios grupos hidroxilo como sustituyentes.

El "alcoxialcoxilo" se refiere a un grupo alcoxilo que presenta uno o varios grupos alcoxilo iguales o diferentes como sustituyentes.

20 El "ariloxialcoxilo" se refiere a un grupo alcoxilo que presenta uno o varios grupos ariloxilo iguales o diferentes como sustituyentes.

El "halogenoalquilo" se refiere a un grupo alquilo que presenta uno o varios átomos de halógeno iguales o diferentes como sustituyentes.

25 El "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que presenta uno o varios grupos hidroxilo como sustituyentes.

El "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que presenta uno o varios grupos alcoxilo iguales o diferentes como sustituyentes.

30 El "ariloxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que presenta uno o varios grupos ariloxilo iguales o diferentes como sustituyentes.

El "hidroxiarilo" se refiere a un grupo arilo que presenta uno o varios grupos hidroxilo como sustituyentes.

35 El "alcoxiarilo" se refiere a un grupo arilo que presenta uno o varios grupos alcoxilo iguales o diferentes como sustituyentes.

El "grupo alcoxilo sustituido" se refiere a un grupo alcoxilo que presenta uno o varios grupos como sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcoxilo sustituido con un grupo arilo, un grupo ariloxilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con un grupo alcoxilo, un grupo heterocíclico, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo arilamino, un grupo mercapto, un grupo alquiltio, un grupo ariltio, un grupo carboxilo o un éster del mismo o una amida del mismo, un grupo ciano y un grupo nitro.

45 El "grupo ariloxilo sustituido" se refiere a un grupo ariloxilo que presenta uno o varios grupos como sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo ariloxilo, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo arilamino, un grupo mercapto, un grupo alquiltio, un grupo ariltio, un grupo carboxilo o un éster del mismo o una amida del mismo, un grupo formilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo ciano y un grupo nitro.

50 El "grupo alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que presenta uno o varios grupos como sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo ariloxilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alqueno, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo arilamino, un grupo mercapto, un grupo alquiltio, un grupo ariltio, un grupo carboxilo o un éster del mismo o una amida del mismo, un grupo formilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo ciano y un grupo nitro.

55 El "grupo cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo que presenta uno o varios grupos como sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo ariloxilo, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo arilamino, un grupo mercapto, un grupo alquiltio, un grupo ariltio, un grupo carboxilo o un éster del mismo o una amida del mismo, un grupo formilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo ciano y un grupo nitro.

60 El "grupo cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo que presenta uno o varios grupos como sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo ariloxilo, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo arilamino, un grupo mercapto, un grupo alquiltio, un grupo ariltio, un grupo carboxilo o un éster del mismo o una amida del mismo, un grupo formilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo ciano y un grupo nitro.

65

átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo arilamino, un grupo mercapto, un grupo alquiltio, un grupo ariltio, un grupo carboxilo o un éster del mismo o una amida del mismo, un grupo formilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo ciano y un grupo nitro, o un grupo carbonilo heterocíclico que presenta uno o varios grupos carbonilo o grupos tiocarbonilo en el anillo.

El "grupo alquiltio sustituido" se refiere a un grupo alquiltio que presenta uno o varios grupos como sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcoxilo sustituido con un grupo arilo, un grupo ariloxilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con un grupo alcoxilo, un grupo heterocíclico, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo arilamino, un grupo carboxilo o un éster del mismo o una amida del mismo, un grupo formilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo ciano y un grupo nitro.

El "grupo ariltio sustituido" se refiere a un grupo ariltio que presenta uno o varios grupos como sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo ariloxilo, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo arilamino, un grupo carboxilo o un éster del mismo o una amida del mismo, un grupo formilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo ciano y un grupo nitro, o un grupo ariltio que presenta uno o varios grupos carbonilo o grupos tiocarbonilo en el anillo.

Cuando el compuesto de la presente invención presenta un grupo hidroxilo libre, un grupo amino libre, un grupo alquilamino libre, un grupo arilamino libre o un grupo mercapto libre como sustituyente, estos sustituyentes pueden protegerse con un grupo protector. Cuando el grupo heterocíclico presenta un átomo de nitrógeno libre, el átomo de nitrógeno también puede protegerse con un grupo protector.

El "grupo protector para el grupo hidroxilo libre" se refiere a uno utilizado ampliamente como grupo protector tal como un grupo alquilo sustituido o no sustituido, o un grupo alqueno no sustituido tal como un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo bencilo, un grupo 4-metoxifenilmetilo o un grupo alilo; un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido tal como grupo 3-bromotetrahidropirano, un grupo tetrahidropirano o un grupo tetrahidrofurano; un grupo alquilcarbonilo sustituido o no sustituido o un grupo arilcarbonilo sustituido o no sustituido tal como un grupo acetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo benzoilo o un grupo 4-clorobenzoilo; un grupo alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo alqueniloxicarbonilo no sustituido, o un grupo ariloxicarbonilo sustituido o no sustituido tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloicarbonilo, un grupo p-metoxibenciloicarbonilo, grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo, un grupo viniloicarbonilo, un grupo ariloicarbonilo, un grupo feniloicarbonilo o un grupo p-nitrofeniloicarbonilo; o un grupo sililo sustituido tal como un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo terc-butildimetilsililo o un grupo terc-butildifenilsililo.

El "grupo protector para el grupo amino libre, el grupo alquilamino libre, el grupo arilamino libre, o el átomo de nitrógeno libre en el caso en el que el grupo heterocíclico presenta un átomo de nitrógeno en su anillo" se refiere a uno utilizado ampliamente como grupo protector tal como un grupo alqueno no sustituido tal como un grupo alilo; un grupo hidrocarbonilo tal como un grupo formilo; un grupo alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo arilcarbonilo sustituido o no sustituido, o un grupo carbonilo heterocíclico no sustituido tal como un grupo acetilo, un grupo tricloroacetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo benzoilo, un grupo 4-clorobenzoilo o un grupo picolinoilo; un grupo alquiloicarbonilo sustituido o no sustituido, o un grupo ariloicarbonilo sustituido o no sustituido tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, un grupo benciloicarbonilo, un grupo difenilmetoxicarbonilo, un grupo fenoxicarbonilo o un grupo m-nitrofenoxicarbonilo; o un grupo alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, o un grupo arilsulfonilo sustituido o no sustituido tal como un grupo metilsulfonilo, un grupo bencilsulfonilo, un grupo fenilsulfonilo, grupo 4-clorofenilsulfonilo, un grupo toilsulfonilo o grupo 2,4,6-trimetilfenilsulfonilo.

El "grupo protector para el grupo mercapto libre" se refiere a uno utilizado ampliamente como grupo protector tal como un grupo alquilo sustituido o no sustituido, o un grupo alqueno no sustituido tal como un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo bencilo, un grupo 4-metoxifenilmetilo o un grupo alilo; un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido tal como grupo 3-bromotetrahidropirano, un grupo tetrahidropirano o un grupo tetrahidrofurano; un grupo alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, o un grupo arilcarbonilo sustituido o no sustituido tal como un grupo acetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo benzoilo o un grupo 4-clorobenzoilo; o un grupo alquiloicarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo alqueniloicarbonilo no sustituido, o un grupo ariloicarbonilo sustituido o no sustituido tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloicarbonilo, un grupo p-metoxibenciloicarbonilo, grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo, un grupo viniloicarbonilo, un grupo ariloicarbonilo, un grupo feniloicarbonilo o un grupo p-nitrofeniloicarbonilo.

Los "varios grupos" tal como se utiliza en la presente memoria pueden ser o bien iguales o bien diferentes, respectivamente.

Además, en el “grupo” tal como se utiliza en la presente memoria, los respectivos átomos y anillos también están incluidos.

5 La “sal” en el compuesto de la presente invención no está particularmente limitada siempre que sea una sal farmacéuticamente aceptable, y los ejemplos de la misma incluyen sales con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; sales con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido láctico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico; sales con un metal alcalino tal como litio, sodio o potasio; sales con un metal alcalinotérreo tal como calcio o magnesio; y sales
10 cuaternarias con amoniaco, yoduro de metilo y similares.

En el caso en el que existen isómeros geométricos o isómeros ópticos en el compuesto de la presente invención, estos isómeros también están incluidos en el alcance de la presente invención.

15 Además, el compuesto de la presente invención puede estar en forma de un hidrato o un solvato.

Además, en el caso en el que existe tautomería protónica en el compuesto de la presente invención, los isómeros tautoméricos del mismo también están incluidos en el alcance de la presente invención.

20 (a) Los ejemplos preferidos del compuesto de la presente invención incluyen compuestos que satisfacen las siguientes definiciones y sales de los mismos.

En la fórmula general (1),

25 (a1) el anillo A representa un anillo de benceno, un anillo de tiofeno o un anillo de piridina; y/o

(a2) R^1 representa un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo o un anillo heterocíclico; y/o

30 (a3) en el caso en el que R^1 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo arilo, un grupo hidroxiarilo y un grupo alcoxiarilo; y/o

35 (a4) en el caso en el que R^1 es un grupo arilo, el grupo arilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo halogenoalcoxilo, un grupo hidrocarboniloxilo, un grupo alquilcarboniloxilo, un grupo arilcarboniloxilo, un grupo alquilo, grupo halogenoalquilo y un grupo arilo; y/o

(a5) R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo arilo; y/o

40 (a6) en el caso en el que R^2 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo y un grupo ariloxicarbonilo; y/o

(a7) R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un anillo heterocíclico o Z- R^5 ; y/o

45 (a8) en el caso en el que R^3 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo ariloxilo, un grupo amino, un grupo alquilamino y un grupo arilamino; y/o

50 (a9) en el caso en el que R^3 es un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios grupos ciano como sustituyentes; y/o

(a10) R^3 y R^4 pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico; y/o

55 (a11) en el caso en el que R^3 y R^4 se unen entre sí para formar un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo ariloxilo, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo ariloxialquilo, un grupo arilo, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo arilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo hidrocarbonilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo aminocarbonilo, un grupo alquilaminocarbonilo y un grupo arilaminocarbonilo, además, el anillo heterocíclico puede presentar un grupo
60 carbonilo en el anillo; y/o

(a12) R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo hidrocarbonilo, un grupo alquilcarbonilo o un grupo arilcarbonilo; y/o

65 (a13) en el caso en el que R^4 es un grupo alquilcarbonilo, el grupo alquilcarbonilo puede presentar uno o varios grupos alquilcarboniloxilo como sustituyentes; y/o

(a14) Z representa CO, CS, CO-B²-O, CS-B²-O, CO-B²-NR⁶, CS-B²-NR⁶, CO-B²-NR⁶SO₂, CS-B²-NR⁶SO₂ o SO₂; y/o

5 (a15) R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un anillo heterocíclico, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo hidrocarbonilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo carbonilo heterocíclico, un grupo aminocarbonilo, un grupo alquilaminocarbonilo, o un grupo arilaminocarbonilo; y/o

10 (a16) en el caso en el que R⁵ es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo hidroxialcoxilo, grupo alcoxialcoxilo, un grupo ariloxialcoxilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un anillo heterocíclico, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo hidrocarbonilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo arilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo ariloxycarbonilamino, un grupo hidrocarbonilamino, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo arilcarbonilamino, un grupo mercapto, un grupo alquiltio, un grupo ariltio y un grupo ciano; y/o

(a17) en el caso en el que R⁵ es un grupo arilo, el grupo arilo puede presentar uno o varios átomos de halógeno como sustituyentes; y/o

20 (a18) en el caso en el que R⁵ es un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo y un grupo arilo; y/o

(a19) en el caso en el que R⁵ es un grupo alquilcarbonilo, el grupo alquilcarbonilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo hidrocarboniloxilo, un grupo alquilcarboniloxilo, un grupo arilcarboniloxilo, un grupo amino, un grupo alquilamino y un grupo arilamino; y/o

(a20) R⁵ y R⁶ pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico; y/o

30 (a21) en el caso en el que R⁵ y R⁶ se unen entre sí para formar un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo ariloxilo, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo ariloxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo carbonilo, un grupo hidrocarbonilo, un grupo alquilcarbonilo y un grupo arilcarbonilo, además, el anillo heterocíclico puede presentar un grupo carbonilo en el anillo; y/o

35 (a22) R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo arilo; y/o

(a23) X e Y, que son iguales o diferentes, representan uno o varios grupos seleccionados de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y grupo alquilo; y/o

40 (a24) B¹ representa un grupo alqueno; y/o

(a25) B² representa un enlace sencillo o un grupo alqueno; y/o

45 (a26) p representa 0, 1 ó 2; y/o

(a27) q representa 0 ó 1.

50 Es decir, los ejemplos preferidos de los mismos incluyen en los compuestos representados por la fórmula general (1), compuestos que satisfacen uno o una combinación de dos o más seleccionados de los anteriores (a1), (a2), (a3), (a4), (a5), (a6), (a7), (a8), (a9), (a10), (a11), (a12), (a13), (a14), (a15), (a16), (a17), (a18), (a19), (a20), (a21), (a22), (a23), (a24), (a25), (a26) y (a27) y sales de los mismos.

(b) Los ejemplos más preferidos del compuesto de la presente invención incluyen compuestos que satisfacen las siguientes definiciones y sales de los mismos.

55 En la fórmula general (1),

(b1) el anillo A representa un anillo de benceno, un anillo de tiofeno o un anillo de piridina; y/o

60 (b2) R¹ representa un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo o un anillo heterocíclico; y/o

(b3) en el caso en el que R¹ es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios grupos alcoxiarilo como sustituyentes; y/o

- (b4) en el caso en el que R^1 es un grupo arilo, el grupo arilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo halogenoalcoxilo, un grupo alquilcarboniloxilo, un grupo alquilo y un grupo halogenoalquilo; y/o
- 5 (b5) R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; y/o
- (b6) en el caso en el que R^2 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo carboxilo y un grupo alcoxycarbonilo; y/o
- 10 (b7) R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un anillo heterocíclico o $Z-R^5$; y/o
- (b8) en el caso en el que R^3 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo y un grupo alquilamino; y/o
- 15 (b9) en el caso en el que R^3 es un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios grupos ciano como sustituyentes; y/o
- (b10) R^3 y R^4 pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico; y/o
- 20 (b11) en el caso en el que R^3 y R^4 se unen entre sí para formar un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alquilamino, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquilcarbonilo y un grupo alquilaminocarbonilo, además, el anillo heterocíclico puede presentar un grupo carbonilo en el anillo; y/o
- 25 (b12) R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo alquilcarbonilo; y/o
- (b13) en el caso en el que R^4 es un grupo alquilcarbonilo, el grupo alquilcarbonilo puede presentar uno o varios grupos alquilcarboniloxilo como sustituyentes; y/o
- 30 (b14) Z representa CO , $CO-B^2-O$, $CO-B^2-NR^6$, $CS-B^2-NR^6$, $CO-B^2-NR^6SO_2$ o SO_2 ; y/o
- (b15) R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un anillo heterocíclico, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo carbonilo heterocíclico o un grupo alquilaminocarbonilo; y/o
- 35 (b16) en el caso en el que R^5 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo hidroxialcoxilo, un grupo alcoxialcoxilo, un grupo cicloalquilo, un anillo heterocíclico, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo alquilitio y un grupo ciano; y/o
- 40 (b17) en el caso en el que R^5 es un grupo arilo, el grupo arilo puede presentar uno o varios átomos de halógeno como sustituyentes; y/o
- 45 (b18) en el caso en el que R^5 es un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios grupos alquilo como sustituyentes; y/o
- (b19) en el caso en el que R^5 es un grupo alquilcarbonilo, el grupo alquilcarbonilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alquilcarboniloxilo y un grupo alquilamino; y/o
- 50 (b20) R^5 y R^6 pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico; y/o
- (b21) en el caso en el que R^5 y R^6 se unen entre sí para formar un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxycarbonilo y un grupo alquilcarbonilo, además, el anillo heterocíclico puede presentar un grupo carbonilo en el anillo; y/o
- 55 (b22) R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; y/o
- 60 (b23) X e Y representan un átomo de hidrógeno; y/o
- (b24) B^1 representa un grupo alquileo; y/o
- 65 (b25) B^2 representa un enlace sencillo o un grupo alquileo; y/o

(b26) p representa 0 ó 1; y/o

(b27) q representa 0.

5 Es decir, los ejemplos más preferidos de los mismos incluyen en los compuestos representados por la fórmula general (1), compuestos que satisfacen uno o una combinación de dos o más seleccionados de entre los anteriores (b1), (b2), (b3), (b4), (b5), (b6), (b7), (b8), (b9), (b10), (b11), (b12), (b13), (b14), (b15), (b16), (b17), (b18), (b19), (b20), (b21), (b22), (b23), (b24), (b25), (b26) y (b27) y sales de los mismos.

10 (c) Los ejemplos más preferidos adicionales del compuesto de la presente invención incluyen compuestos que satisfacen las siguientes definiciones y sales de los mismos.

En la fórmula general (1),

15 (c1) el anillo A representa un anillo de benceno, un anillo de tiofeno o un anillo de piridina; y/o

(c2) R^1 representa un grupo arilo o un anillo heterocíclico; y/o

20 (c3) en el caso en el que R^1 es un grupo arilo, el grupo arilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo halogenoalcoxilo, un grupo alquilo y un grupo halogenoalquilo; y/o

(c4) R^2 representa un átomo de hidrógeno; y/o

25 (c5) R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un anillo heterocíclico o $Z-R^5$; y/o

(c6) en el caso en el que R^3 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios grupos alquilamino como sustituyentes; y/o

30 (c7) en el caso en el que R^3 es un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios grupos ciano como sustituyentes; y/o

(c8) R^3 y R^4 pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico; y/o

35 (c9) en el caso en el que R^3 y R^4 se unen entre sí para formar un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo y un grupo alquilcarbonilo; y/o

(c10) R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; y/o

40 (c11) Z representa CO , $CO-B^2-O$, $CO-B^2-NR^6$, $CO-B^2NR^6SO_2$ o SO_2 ; y/o

(c12) R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo alquilcarbonilo o un grupo alquilaminocarbonilo; y/o

45 (c13) en el caso en el que R^5 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un anillo heterocíclico, un grupo alquilamino y un grupo alquilcarbonilamino; y/o

50 (c14) en el caso en el que R^5 es un grupo arilo, el grupo arilo puede presentar uno o varios átomos de halógeno como sustituyentes; y/o

(c15) en el caso en el que R^5 es un grupo alquilcarbonilo, el grupo alquilcarbonilo puede presentar uno o varios grupos carboxilo como sustituyentes; y/o

55 (c16) R^5 y R^6 pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico; y/o

(c17) en el caso en el que R^5 y R^6 se unen entre sí para formar un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios grupos hidroxialquilo como sustituyentes; y/o

60 (c18) R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; y/o

(c19) X e Y representan un átomo de hidrógeno; y/o

65 (c20) B^1 representa un grupo alquileo; y/o

(c21) B² representa un enlace sencillo o un grupo alquileo; y/o

(c22) p representa 0; y/o

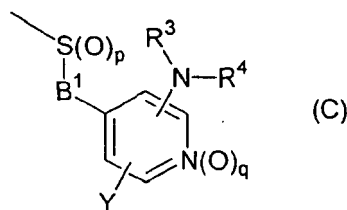
5 (c23) q representa 0.

Es decir, los ejemplos más preferidos adicionales de los mismos incluyen en los compuestos representados por la fórmula general (1), compuestos que satisfacen uno o una combinación de dos o más seleccionados de los anteriores (c1), (c2), (c3), (c4), (c5), (c6), (c7), (c8), (c9), (c10), (c11), (c12), (c13), (c14), (c15), (c16), (c17), (c18), (c19), (c20), (c21), (c22) y (c23), y sales de los mismos.

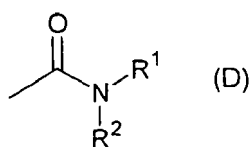
(d) Los ejemplos preferidos del compuesto de la presente invención en cuanto a actividad farmacológica incluyen compuestos que satisfacen las definiciones descritas en uno cualquiera de los anteriores (a) a (c) y en los que en la fórmula general (1), el anillo A es un anillo de piridina o un anillo de tofeno o sales de los mismos, y se prefieren particularmente compuestos en los que el anillo A es un anillo de piridina y sales de los mismos.

(e) Los ejemplos más preferidos del compuesto de la presente invención en cuanto a actividad farmacológica incluyen compuestos que satisfacen las definiciones descritas en uno cualquiera de los anteriores (a) a (d) y en los que en la fórmula general (1), una estructura parcial (C):

20



y una estructura parcial (D):



25

se unen a átomos de carbono adyacentes en el anillo A, y sales de los mismos.

(f) Los ejemplos más preferidos adicionales del compuesto de la presente invención en cuanto a actividad farmacológica incluyen compuestos que satisfacen la definición descrita en el anterior (d) y la definición descrita en el anterior (e) y en los que la estructura parcial (C) o (D) se une al átomo de carbono ubicado en la posición α con respecto a un heteroátomo en el anillo A y sales de los mismos.

(g) Los ejemplos particularmente preferidos del compuesto de la presente invención incluyen compuestos que satisfacen las definiciones descritas en uno cualquiera de los anteriores (a) a (f) y también satisfacen las definiciones descritas a continuación y sales de los mismos.

En la fórmula general (1),

40 (g1) R³ representa Z-R⁵; y/o

(g2) Z representa CO, CO-B²-O, CO-B²-NR⁶ o CO-B²-NR⁶SO₂; y/o

45 (g3) R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo alquilcarbonilo o un grupo alquilaminocarbonilo; y/o

(g4) en el caso en el que R⁵ es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un anillo heterocíclico, un grupo alquilamino y un grupo alquilcarbonilamino; y/o

50

(g5) en el caso en el que R⁵ es un grupo arilo, el grupo arilo puede presentar uno o varios átomos de halógeno como sustituyentes; y/o

5 (g6) en el caso en el que R⁵ es un grupo alquilcarbonilo, el grupo alquilcarbonilo puede presentar uno o varios grupos carboxilo como sustituyentes; y/o

(g7) R⁵ y R⁶ pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico; y/o

10 (g8) en el caso en el que R⁵ y R⁶ se unen entre sí para formar un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios grupos hidroxialquilo como sustituyentes; y/o

(g9) R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; y/o

15 (g10) B² representa un enlace sencillo o un grupo alqueno. Es decir, ejemplos particularmente preferidos de los mismos incluyen en los compuestos que satisfacen las definiciones descritas en uno cualquiera de los anteriores (a) a (f) y están representados por la fórmula general (1), compuestos que satisfacen uno o una combinación de dos o más seleccionados de los anteriores (g1), (g2), (g3), (g4), (g5), (g6), (g7), (g8), (g9) y (g10), y sales de los mismos.

20 A continuación se proporcionan ejemplos específicos particularmente preferidos del compuesto de la presente invención.

- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Ciclopropilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida
- 25 • 2-[2-(N-(2-Dimetilaminoetil)-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-morfolinopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- 30 • N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(piperidin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida
- 2-[2-(4-Acetilpiperazin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida
- 35 • N-(Indan-5-il)-2-(2-morfolinopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- 2-[2-(4-Acetilpiperazin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]-N-(indan-5-il)piridin-3-carboxamida
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-n-pentilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- 40 • 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-carboxamida
- 45 • 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(indan-5-il)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-terc-butilfenil)piridin-3-carboxamida
- 50 • 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(1H-indazol-6-il)piridin-3-carboxamida
- 2-[2-(N-terc-Butoxicarbonil-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida
- 55 • 2-[2-(5-Cianotiazol-2-ilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-carboxamida
- 60 • 2-(2-Aminopiridin-9-ilmetiltio)-N-(indan-5-il)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(9-terc-butilfenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(1H-indazol-6-il)piridin-3-carboxamida

- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- 5 • N-(Indan-5-il)-2-(2-metilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Metilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)piridin-3-carboxamida
- 10 • 2-(2-Aminopiridin-9-ilmetiltio)-N-(9-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(isoquinolin-3-il)piridin-3-carboxamida
- 15 • 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)benzamida
- 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)benzamida
- 3-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)tiofeno-2-carboxamida
- 20 • 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida
- -(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-propionilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-trifluoroacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- 25 • N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-isobutirilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-pivaloilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- 30 • N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-trifluorometanosulfonilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- 35 • 2-[2-(N-Acetil-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(1H-indazol-6-il)piridin-3-carboxamida
- 40 • 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)benzamida
- 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(9-terc-butilfenil)benzamida
- 45 • 3-(2-Acetilaminopiridin-9-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)tiofeno-2-carboxamida
- 3-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)tiofeno-2-carboxamida
- 50 • N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(N'-n-propilureido)piridin-4-ilmetiltio]-piridin-3-carboxamida
- 2-[2-(N'-terc-Butilureido)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)-piridin-3-carboxamida
- 2-[2-(N'-4-Clorofenilureido)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida
- 55 • N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-formilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-fenilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- 60 • N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(N'-metilureido)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida
- 2-[2-(N'-Metilureido)piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- N-(4-Clorofenil)-2-[2-(N'-metilureido)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida

- N-(4-Difluorometoxifenil)-2-[2-(N'-metilureido)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida
- 5 • 2-(2-Acetoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Acetoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida
- 10 • 2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-idroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- N-(4-Clorofenil)-2-(2-idroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- 15 • N-(3,5-Dimetil-9-idroxifenil)-2-(2-idroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-metilfenil)piridin-3-carboxamida
- 20 • 2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(isoquinolin-3-il)piridin-3-carboxamida
- N-(3-Clorofenil)-2-(2-idroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- 25 • 2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(indan-5-il)piridin-3-carboxamida
- N-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-2-(2-idroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- 30 • 2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-carboxamida
- N-(4-Difluorometoxifenil)-2-(2-idroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida
- 35 • 2-[2-(3-Hidroxicarbonilpropionilossi)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metanosulfonilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- 40 • 2-(2-Dimetilaminocarbonilossiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Isopropilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Dimetilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetil-fenil)piridin-3-carboxamida
- 45 • 2-(2-Dimetilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Morfolinoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- 50 • 2-[2-(2-Dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- 2-[2-(2-Morfolinoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- 2-[2-(3-Hidroxiopropil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- 55 • N-(4-Clorofenil)-2-[2-(2-dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- 60 • 2-[2-(N-(2-Dimetilaminoetil)-N-metilamino)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- 2-[2-(2-Hidroxietil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(9-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida

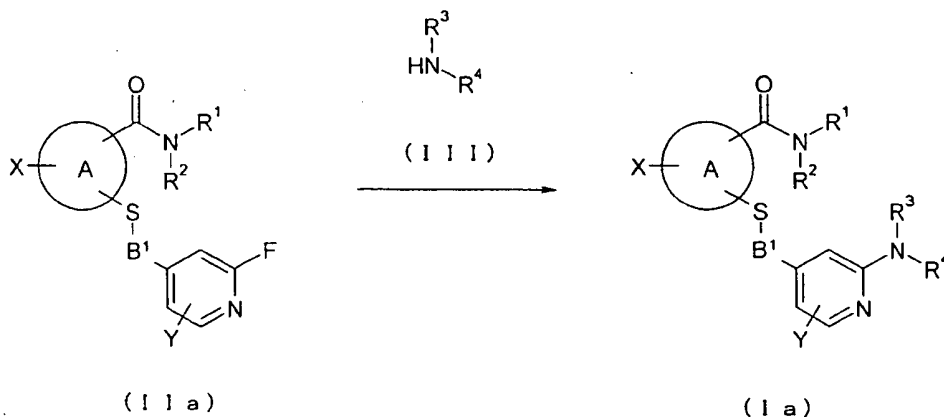
- 2-[2-(Piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- N-(9-Difluorometoxifenil)-2-(2-dimetilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- 5 • 2-[2-(2-Acetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- N-(4-Clorofenil)-2-[2-(piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida
- 10 • 2-[2-(2-Hidroxietil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(3-metilfenil)piridin-3-carboxamida
- N-(4-Difluorometoxifenil)-2-[2-(2-dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida
- N-(4-Difluorometoxifenil)-2-[2-(2-hidroxietil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida
- 15 • 2-[2-(2-Acetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-difluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- N-(9-Difluorometoxifenil)-2-[2-(N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-amino)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida
- 20 • 2-[2-(2-Dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida
- 2-[2-(4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- 25 • N-(4-Difluorometoxifenil)-2-[2-(piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida
- N-(4-Difluorometoxifenil)-2-(2-isopropilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- 2-[2-(2-Dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida
- 30 • N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-isopropilaminoacetilaminopiridin-9-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(3-hidroxipropil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida
- 35 • N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(2-morfolinoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Etilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-difluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- 40 • 2-(3-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(3-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida
- 45 • N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-morfolinoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida
- 2-[2-(3-Dimetilaminopropil)aminoacetilamino]piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida
- 2-(2-Dimetilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-metilfenil)piridin-3-carboxamida
- 50 • 2-[2-(2-Dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(3-metilfenil)piridin-3-carboxamida
- N-(3-Metilfenil)-2-[2-(piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida
- 55 • 2-[2-(Piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida
- N-(4-Difluorometoxifenil)-2-[2-(N-(2-hidroxietil)-N-metilamino)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante los siguientes procedimientos. Cada proceso específico para preparar los presentes compuestos se describirá en detalle en los siguientes ejemplos (bajo el punto de ejemplos de preparación). El término "Hal" utilizado en las siguientes rutas de síntesis representa un átomo de halógeno, el término "Boc" representa un grupo terc-butoxicarbonilo, y el término "TBS" representa un grupo terc-butildimetilsililo. Cuando un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o similares están incluidos en R¹, R², R³, R⁴, R⁵ o R⁶ de las siguientes fórmulas, puede llevarse a cabo la protección y la desprotección según procedimientos ampliamente utilizados.

Los procesos para preparar los compuestos de la presente invención se dividen en líneas generales en los procedimientos descritos a continuación, y puede elegirse el procedimiento adecuado según la clase de sustituyente.

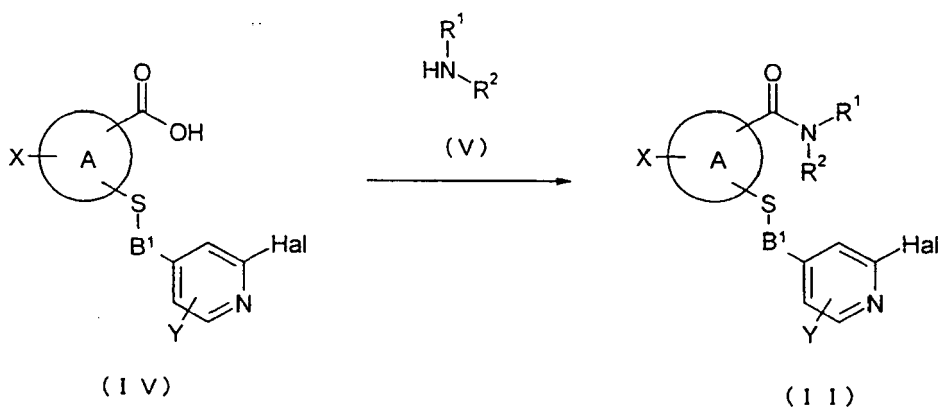
- 5 1) El compuesto de la presente invención (Ia) (R^3 , R^4 ; alquilo, arilo, hidrógeno o similares) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 1. Concretamente, el compuesto de la presente invención (Ia) puede proporcionarse mediante la reacción del compuesto (IIa) con la amina (III) sin disolvente o en un disolvente orgánico tal como tributilamina a de 100°C a 200°C durante de 1 hora a 12 horas.

10 Ruta de síntesis 1



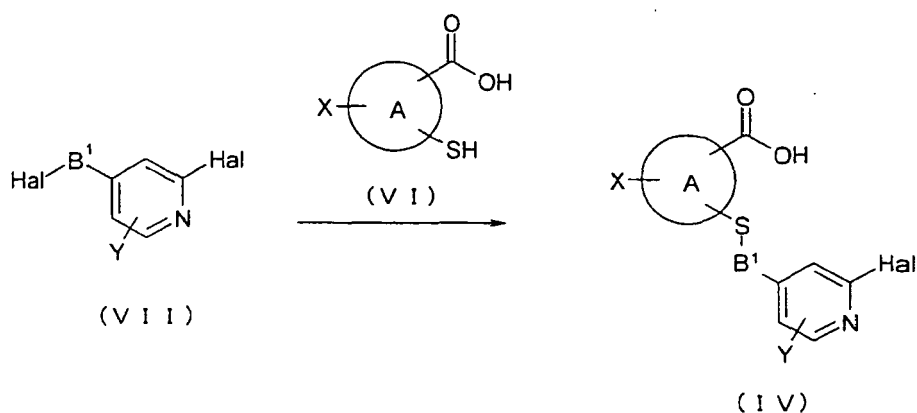
- 15 El compuesto (II) (Hal; F, Cl, Br) incluyendo el compuesto (IIa) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 1-1. Concretamente, el compuesto (II) puede proporcionarse mediante la reacción del compuesto (IV) con la amina (V) en un disolvente orgánico tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida (denominada a continuación en la presente memoria DMF) en presencia de un agente de condensación tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (denominada a continuación en la presente memoria DCC), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (denominado a continuación en la presente memoria HATU) o N-bencil-N'-ciclohexilcarbodiimida unida a polímero y en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina a de temperatura ambiente a 50°C
- 20 durante de 1 hora a 24 horas.

Ruta de síntesis 1-1



- 25 El compuesto (IV) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 1-2. Concretamente, el compuesto (IV) puede proporcionarse mediante la reacción del compuesto (VI) con el compuesto (VII) en un disolvente orgánico tal como DMF en presencia de una base tal como trietilamina a de 0°C a temperatura ambiente durante de 1 hora a 12 horas.

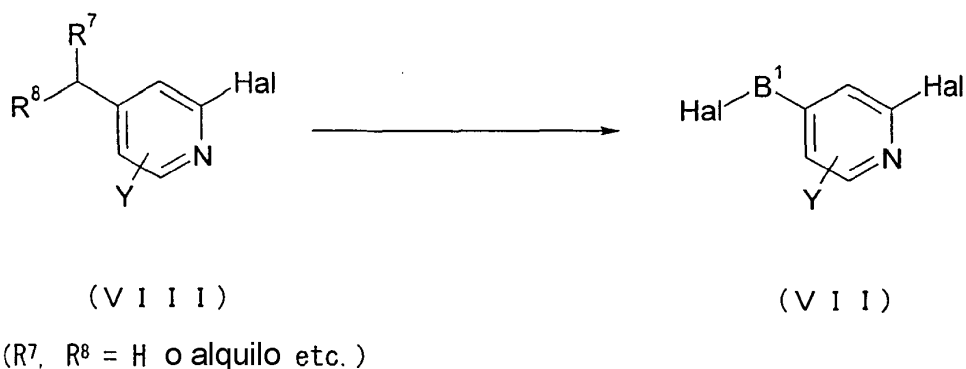
Ruta de síntesis 1-2



- 5 El compuesto (VII) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 1-3. Concretamente, el compuesto (VII) puede proporcionarse mediante el tratamiento del compuesto (VIII) en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo y en presencia de un iniciador de radicales tal como peróxido de benzóilo y un agente de halogenación tal como N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida a reflujo durante de 1 hora a 12 horas. R⁷ y R⁸ utilizados en la siguiente ruta de síntesis representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o similares.

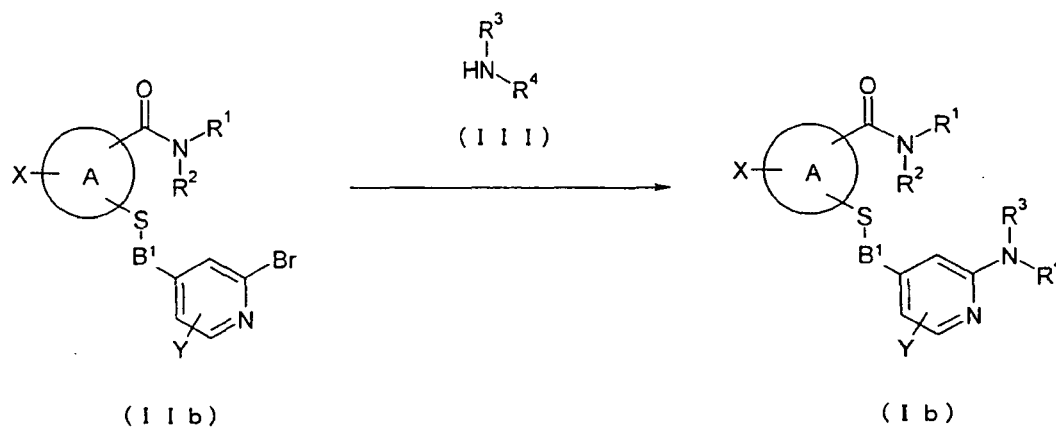
10

Ruta de síntesis 1-3



- 15 2) El compuesto de la presente invención (Ib) (R³; alquilo, arilo, átomo de hidrógeno; R⁴; alquilo, arilo, átomo de hidrógeno, COR⁵, CONR⁵R⁶ o similares) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 2. Concretamente, puede proporcionarse mediante la reacción del compuesto (IIb), obtenido según la ruta de síntesis 1-1, con el compuesto (III) (amina, amida o urea) en presencia de un catalizador de metal de transición tal como acetato de paladio o tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0), en presencia de una base tal como carbonato de cesio, en presencia de un
- 20 ligando catalítico tal como 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno y en un disolvente orgánico tal como 1,4-dioxano a de 80°C a 150°C durante de 1 hora a 12 horas.

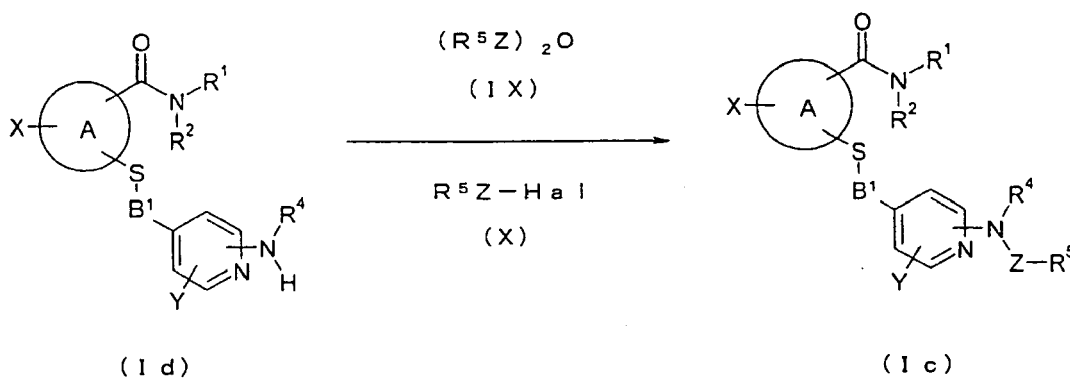
Ruta de síntesis 2



- 5 3) El compuesto de la presente invención (Ic) (Z; CO, SO₂ o similares) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 3. Concretamente, el compuesto de la presente invención (Ic) puede proporcionarse mediante la reacción del compuesto de la presente invención (Id) con el anhídrido de ácido (IX) tal como anhídrido acético o el haluro de ácido (X) tal como cloruro de pivaloilo en presencia de un disolvente orgánico tal como piridina a de 0°C a 80°C durante de 1 hora a 12 horas.

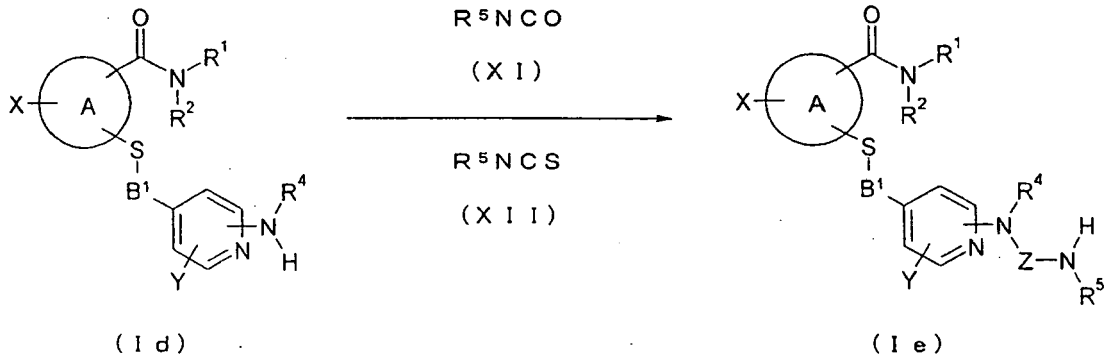
10

Ruta de síntesis 3



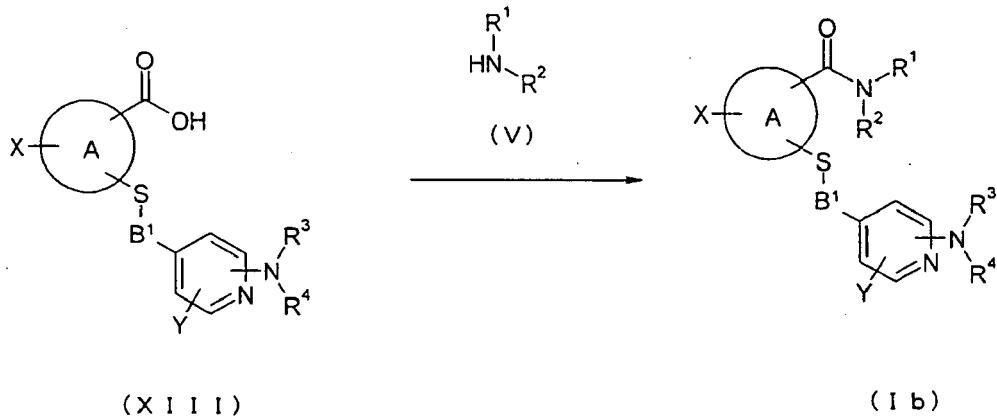
- 15 4) El compuesto de la presente invención (Ie) (Z; CO, CS o similares) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 4. Concretamente, el compuesto de la presente invención (Ie) puede proporcionarse mediante la reacción del compuesto de la presente invención (Id) con el isocianato (XI) tal como isocianato de n-propilo o el isotiocianato (XII) tal como isotiocianato de metilo en un disolvente orgánico tal como DMF a de temperatura ambiente a 100°C durante de 1 hora a 12 horas.

Ruta de síntesis 4



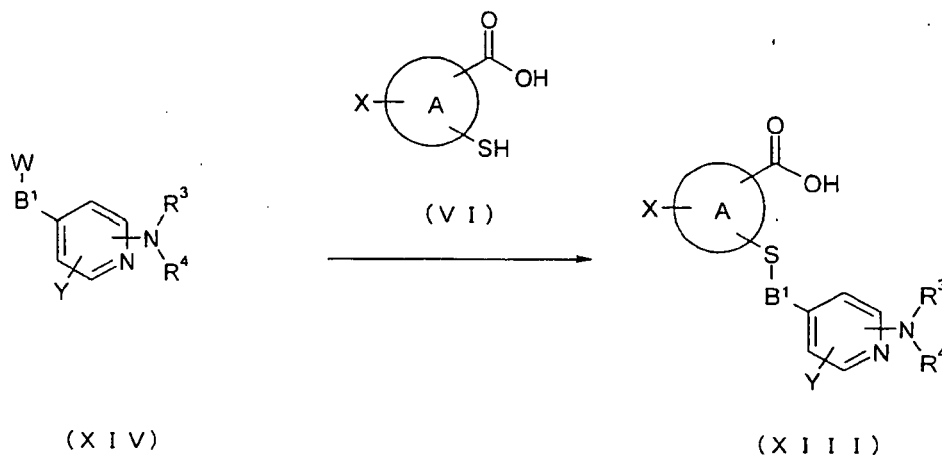
- 5 El compuesto de la presente invención (Ib) (R^3 ; alquilo, arilo, átomo de hidrógeno; R^4 ; alquilo, arilo, átomo de hidrógeno, COR^5 , CONR^5R^6 o similares) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 5. Concretamente, el compuesto de la presente invención (Ib) puede proporcionarse mediante la reacción del compuesto (XIII) con la amina (V) en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno o DMF en presencia de un agente de condensación tal como DCC, HATU o N-bencil-N'-ciclohexilcarbodiimida unida a polímero y en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina a de temperatura ambiente a 50°C durante de 1 hora a 12 horas.

Ruta de síntesis 5



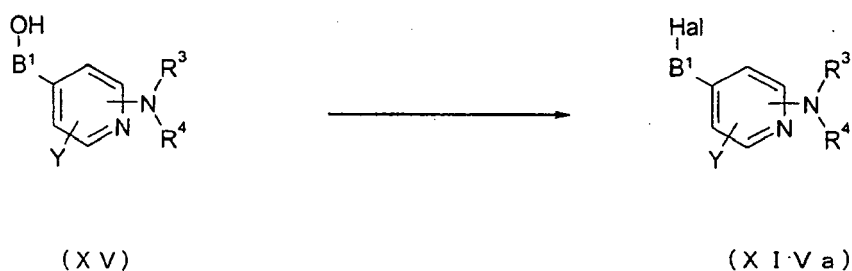
- 15 El compuesto (XIII) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 5-1. Concretamente, el compuesto (XIII) puede proporcionarse mediante la reacción del compuesto (VI) con el compuesto (XIV) (W; un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, un grupo metanosulfoniloxilo, un grupo toluenosulfoniloxilo o similares) en un disolvente orgánico tal como DMF y en presencia de una base tal como trietilamina a de 0°C a temperatura ambiente durante de 1 hora a 12 horas.

Ruta de síntesis 5-1



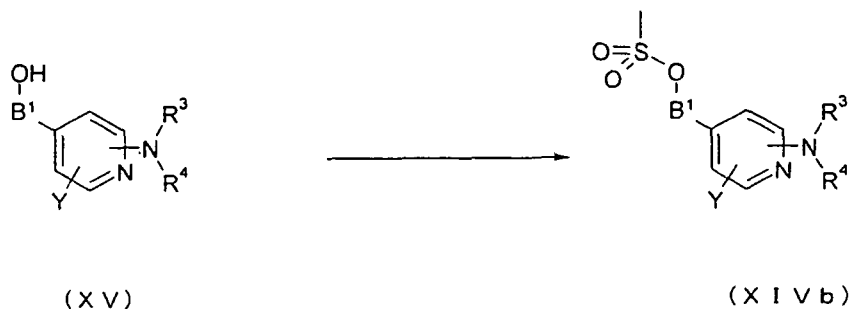
5 El compuesto (XIVa) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 5-2. Concretamente, el compuesto (XIVa) puede proporcionarse mediante la reacción del compuesto (XV) con un agente de halogenación tal como tetrabromuro de carbono-trifenilfosfina en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno a de 0°C a temperatura ambiente durante de 1 hora a 4 horas.

10 Ruta de síntesis 5-2



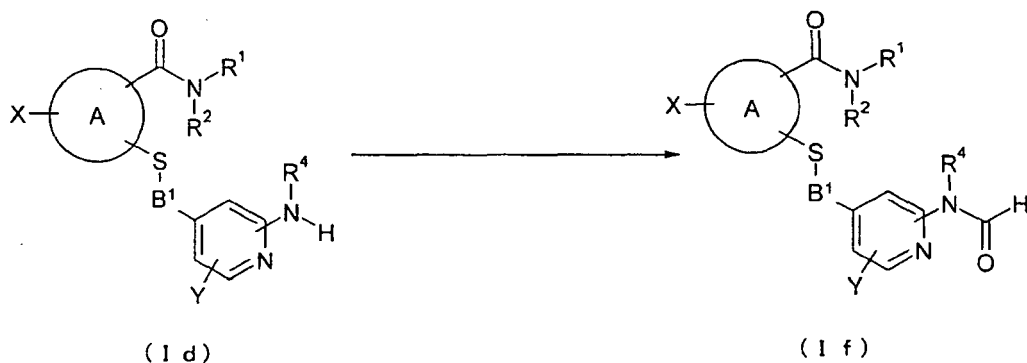
15 El compuesto (XIVb) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 5-3. Concretamente, el compuesto (XIVb) puede proporcionarse mediante la reacción del compuesto (XV) con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno y en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina a de 0°C a temperatura ambiente durante de 30 minutos a 3 horas.

20 Ruta de síntesis 5-3



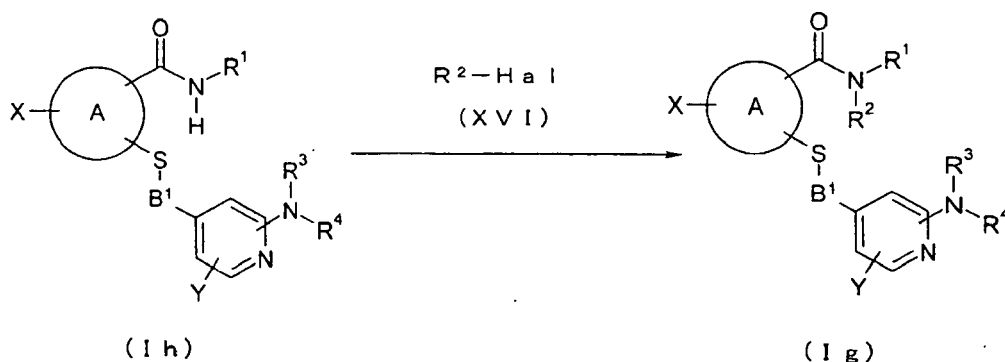
25 6) El compuesto de la presente invención (If) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 6. Concretamente, el compuesto de la presente invención (If) puede proporcionarse mediante la reacción del compuesto de la presente invención (Id) con un agente de formilación tal como N-formilbenzotriazol en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano a reflujo durante de 3 horas a 24 horas.

Ruta de síntesis 6



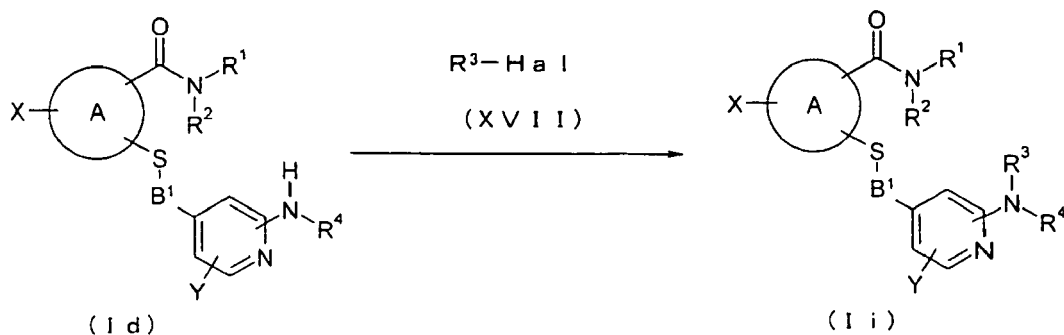
5 7) El compuesto de la presente invención (I g) (R^2 ; alquilo o similares) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 7. Concretamente, el compuesto de la presente invención (I g) puede proporcionarse mediante la reacción del
 10 compuesto de la presente invención (I h) con haluro de R^2 (XVI) (R^2 ; alquilo o similares) en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano o DMF y en presencia de una base tal como hidruro de sodio a de 0°C a temperatura ambiente durante de 30 minutos a 3 horas.

Ruta de síntesis 7



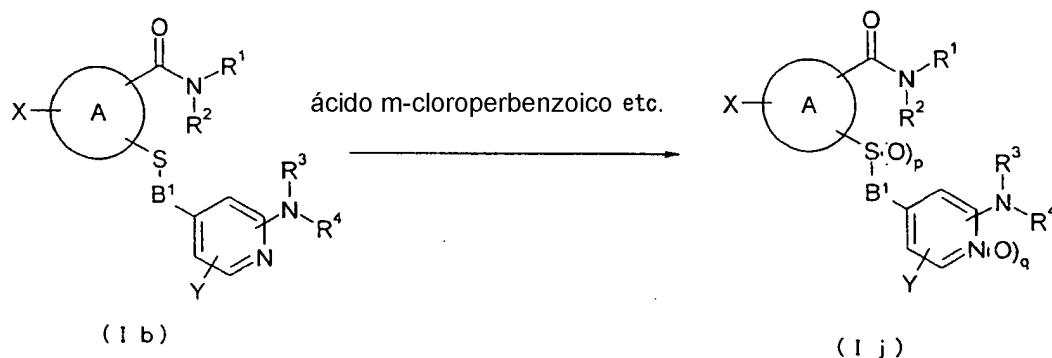
15 8) El compuesto de la presente invención (I i) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 8. Concretamente, el compuesto de la presente invención (I i) puede proporcionarse mediante la reacción del compuesto de la presente invención (I d) con haluro de R^3 (XVII) (R^3 ; arilo sustituido o no sustituido y similares) en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, en presencia de un catalizador de metal de transición tal como acetato de paladio o tris(dibencilidenaetona)dipaladio (0), en presencia de un ligando catalítico tal como trifenilfosfina, 1,4-bis(difenilfosfino)butano o 9,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y en presencia de una base tal como carbonato de cesio a de 50°C a 120°C durante de 3 horas a 24 horas.

Ruta de síntesis 8



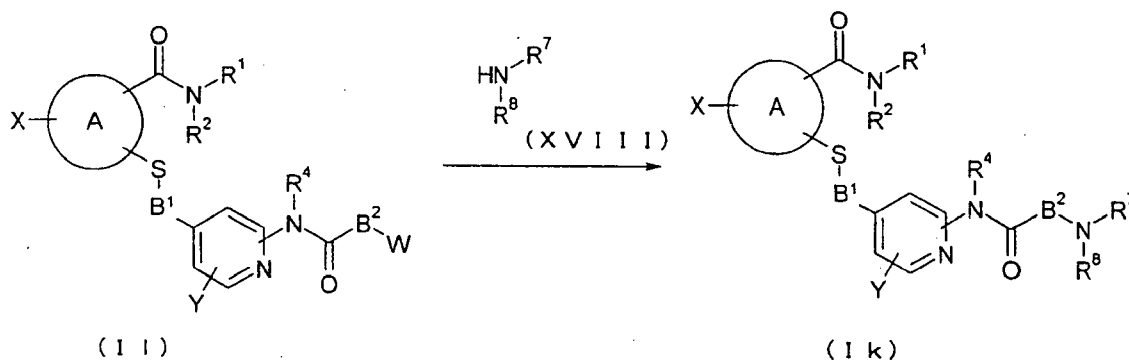
9) El compuesto de la presente invención (Ij) ($p = 0, 1 \text{ ó } 2, q = 0 \text{ ó } 1$) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 9. Concretamente, el compuesto de la presente invención (Ij), en el que el átomo de azufre o el átomo de nitrógeno del compuesto (Ib) (R^3 ; alquilo, arilo o átomo de hidrógeno; R^4 ; alquilo, arilo, átomo de hidrógeno, COR^5 , $CONR^5R^6$ o similares) está oxidado, puede proporcionarse mediante el tratamiento del compuesto (Ib) en un disolvente orgánico tal como cloroformo y en presencia de un agente oxidante tal como ácido m-cloroperbenzoico o peróxido de hidrógeno a de $0^\circ C$ a temperatura ambiente durante de 1 hora a 12 horas.

Ruta de síntesis 9



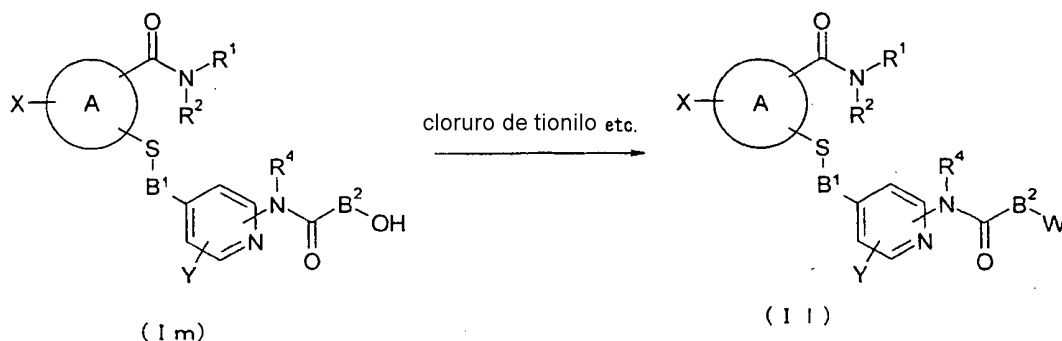
10) El compuesto de la presente invención (Ik) (B^2 ; alquileno o similares: R^7, R^8 ; alquilo, átomo de hidrógeno o similares) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 10. Concretamente, el compuesto de la presente invención (Ik) puede proporcionarse mediante la reacción del compuesto de la presente invención (Ii) (B^2 ; alquileno o similares: W; átomo de halógeno o similares) con la amina (XVIII) sin disolvente o en un disolvente orgánico tal como DMF o metanol a de temperatura ambiente a $100^\circ C$ durante de 10 minutos a 12 horas.

Ruta de síntesis 10



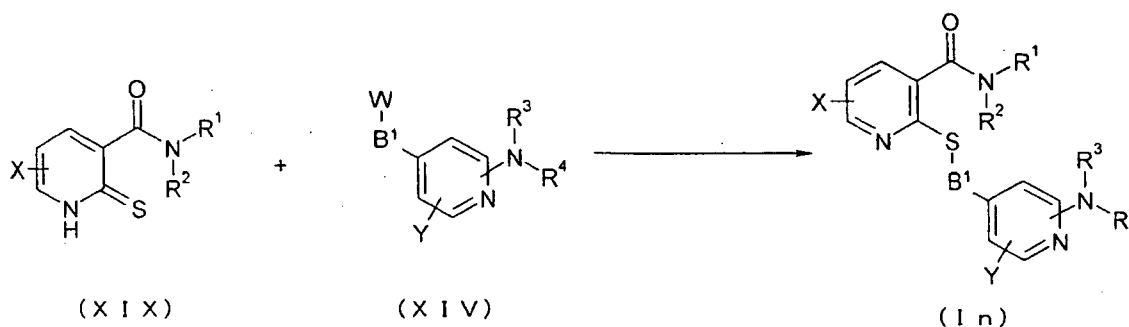
11) El compuesto de la presente invención (Il) (B^2 ; alquileno o similares) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 11. Concretamente, el compuesto de la presente invención (Il) puede proporcionarse mediante la reacción del compuesto de la presente invención (Im) con un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno a de $0^\circ C$ a $50^\circ C$ durante de 10 minutos a 12 horas.

Ruta de síntesis 11



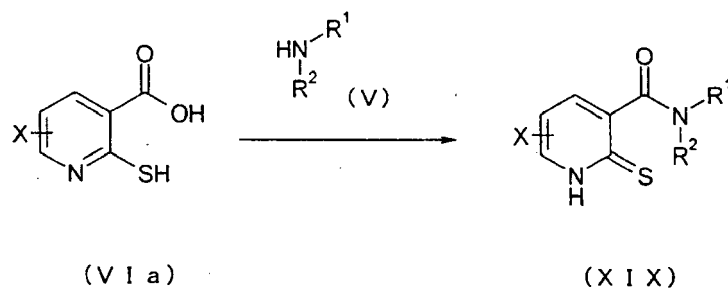
- 5 12) El compuesto de la presente invención (In) (R³; alquilo, arilo, átomo de hidrógeno o similares; R⁴; alquilo, arilo, átomo de hidrógeno, COR⁵, CONR⁵R⁶ o similares) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 12. Concretamente, el compuesto de la presente invención (In) puede proporcionarse mediante la reacción del compuesto (XIX) con el compuesto (XIV) (W; un grupo saliente tal como un átomo de bromo o un grupo metanosulfonilo) en un disolvente orgánico tal como DMF y en presencia de una base tal como trietilamina a de 0°C a 50°C durante de 30 minutos a 24 horas.

Ruta de síntesis 12



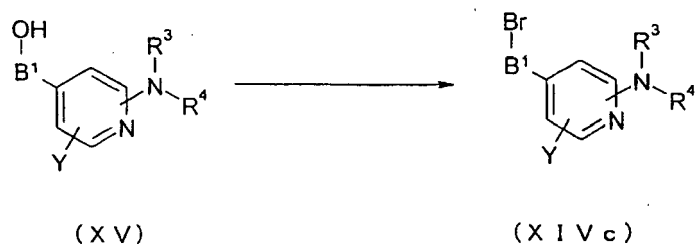
- 15 El compuesto (XIX) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 12-1. Concretamente, el compuesto (XIX) puede proporcionarse mediante la reacción de la amina (V) con el compuesto (VIa) en un disolvente orgánico tal como DMF y en presencia de un agente de condensación tal como DCC, HATU o carbonildiimidazol y en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina a de 0°C a 50°C durante de 1 hora a 12 horas.

20 Ruta de síntesis 12-1



- 25 El compuesto (XIVc) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 12-2. Concretamente, el compuesto (XIVc) puede proporcionarse mediante la reacción del compuesto (XV) con un agente de halogenación tal como una disolución acuosa de bromhidrato en agua o un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno o DMF a de 0°C a 100°C durante de 3 horas a 12 horas.

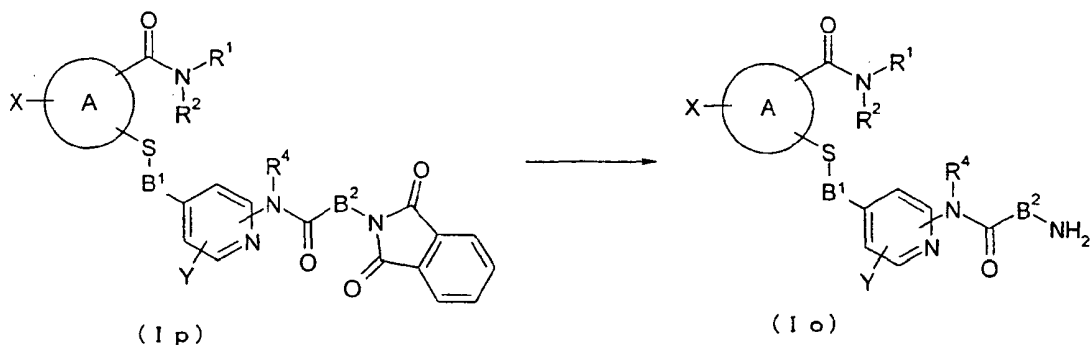
Ruta de síntesis 12-2



5 13) El compuesto de la presente invención (Io) (B²; alquileo o similares) puede sintetizarse según la ruta de síntesis 13. Concretamente, el compuesto de la presente invención (Io) puede proporcionarse mediante el tratamiento del compuesto de la presente invención (Ip) en presencia de una base tal como hidrazina monohidratada o una disolución acuosa de hidróxido de sodio y en un disolvente orgánico tal como metanol o 1,4-dioxano a de temperatura ambiente a 100°C durante de 1 hora a 24 horas.

10

Ruta de síntesis 13



15 Para descubrir la utilidad de los compuestos de la presente invención, se realizaron las siguientes pruebas farmacológicas 1 a 4, y se evaluaron los efectos farmacológicos de los compuestos de la presente invención. Se describirán los detalles en los siguientes ejemplos (bajo el punto de pruebas farmacológicas). En la prueba farmacológica 1 (*in vitro*), los compuestos de la presente invención mostraron una excelente acción inhibitoria de la proliferación celular, y se descubrió un efecto inhibitorio de la angiogénesis, y entonces se sugirió un efecto inhibitorio de la hiperpermeabilidad vascular. Además, los compuestos de la presente invención mostraron una excelente acción inhibitoria del crecimiento tumoral, una acción inhibitoria del edema de la pata y un efecto inhibitorio de la neovascularización coroidea en las pruebas farmacológicas 2 a 4 (*in vivo*) utilizando modelos con animales de enfermedades específicas, y se halló que los compuestos de la presente invención son útiles como agente terapéutico para una enfermedad específica en la que está implicada la angiogénesis o la hiperpermeabilidad vascular.

20

25

1. Prueba de evaluación del efecto inhibitorio de la angiogénesis

30

Se realizó una prueba de la acción inhibitoria de la proliferación celular de los compuestos de la presente invención utilizando un sistema de evaluación de la proliferación de HUVEC inducida por VEGF (HUVEC significa células endoteliales de vena umbilical humana normales), que es uno de los procedimientos ampliamente utilizados de evaluación de los efectos inhibitorios de la angiogénesis *in vitro* de fármacos.

35

2. Prueba de evaluación del efecto anticancerígeno

Se realizó una prueba de la acción inhibitoria del crecimiento tumoral de los compuestos de la presente invención utilizando un modelo de crecimiento tumoral en ratones, que es uno de los procedimientos ampliamente utilizados de evaluación de los efectos anticancerígenos *in vivo* de fármacos.

3. Prueba de evaluación del efecto antiartrítico

5 Se realizó una prueba de la acción inhibitora del edema de la pata de los compuestos de la presente invención utilizando un modelo de artritis adyuvante en ratas, que es uno de los procedimientos ampliamente utilizados de evaluación de los efectos antiartríticos *in vivo* de fármacos.

4. Prueba de evaluación del efecto inhibitor de la neovascularización coroidea

10 Se realizó una prueba de incidencia de neovascularización de los compuestos de la presente invención utilizando un modelo de neovascularización coroidea en ratas, que es uno de los procedimientos ampliamente utilizados de evaluación de los efectos inhibidores de la neovascularización coroidea *in vivo* de fármacos.

15 Tal como se muestra en las pruebas 1 a 4, los compuestos de la presente invención son útiles como agente terapéutico para una enfermedad en la que está(n) implicada(s) la angiogénesis y/o la hiperpermeabilidad vascular, específicamente son muy útiles como agente terapéutico para el cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusión venosa retiniana, angiopatía coroidea polipoide, edema macular diabético, psoriasis vulgar o aterosclerosis.

20 El compuesto de la presente invención puede administrarse por vía oral o por vía parenteral. Los ejemplos de la forma farmacéutica para la administración incluyen un comprimido, una cápsula, un gránulo, un polvo, una inyección, una disolución oftálmica y similares. Puede prepararse una preparación de este tipo mediante una técnica ampliamente utilizada.

25 Por ejemplo, pueden prepararse preparaciones orales tales como un comprimido, una cápsula, un gránulo y un polvo mediante la adición opcional de un excipiente tal como lactosa, manitol, almidón, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero, carbonato de calcio o hidrogenofosfato de calcio, un lubricante tal como ácido esteárico, estearato de magnesio o talco, un aglutinante tal como almidón, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona, un disgregante tal como carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución o citrato de calcio, un agente de recubrimiento tal como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol o una resina de silicona, un estabilizador tal como p-hidroxibenzoato de etilo o alcohol bencílico, un corrector tal como un edulcorante, un agente amargo o un aroma, o similares.

35 Pueden prepararse preparaciones parenterales tales como una inyección y una disolución oftálmica mediante la adición opcional de un agente de tonicidad tal como cloruro de sodio, glicerina concentrada, propilenglicol, polietilenglicol, cloruro de potasio, sorbitol o manitol, un tampón tal como fosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, acetato de sodio, ácido cítrico, ácido acético glacial o trometamol, un tensioactivo tal como monooleato de polioxietileno-sorbitano, estearato de polioxilo 40 o aceite de ricino hidrogenado-polioxietileno, un estabilizador tal como citrato de sodio o edetato de disodio, un conservante tal como cloruro de benzalconio, parabeno, cloruro de bencetonio, p-hidroxibenzoato, benzoato de sodio o clorobutanol, un agente de ajuste del pH tal como ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético glacial, hidróxido de sodio, carbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio, un agente calmante tal como alcohol bencílico, o similares.

40 La dosificación del compuesto de la presente invención puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de los síntomas, la edad de los pacientes, la forma farmacéutica y similares. Por ejemplo, en el caso de una preparación oral, el compuesto de la presente invención puede administrarse en una cantidad de generalmente 0,01 a 1.000 mg, preferentemente de 1 a 100 mg al día, que puede proporcionarse en una dosis única o varias dosis divididas. Además, en el caso de una disolución oftálmica, puede administrarse una que contiene el compuesto de la presente invención a una concentración del 0,0001 al 10% (p/v), preferentemente del 0,01 al 5% (p/v) de una a varias veces al día.

50

Mejor modo de poner en práctica la invención

55 A continuación en la presente memoria, se proporcionarán ejemplos de preparación, ejemplos de formulación y los resultados de las pruebas farmacológicas de los compuestos de la presente invención. Estos ejemplos pretenden hacer que la presente invención pueda entenderse más claramente, y no limitan el alcance de la presente invención.

[Ejemplos de preparación]

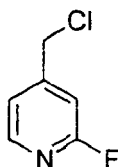
Ejemplo de referencia 1

60

4-Clorometil-2-fluoropiridina (compuesto de referencia n.º 1-1)

65 Se añadieron N-clorosuccinimida (8,8 g, 66 mmol), ácido acético (0,15 ml) y peróxido de benzoilo (220 mg, 0,91 mmol) a una disolución de 2-fluoro-4-picolina (5,0 g, 45 mmol) en acetonitrilo (25 ml) a temperatura ambiente, y se sometió la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió

agua (200 ml) a la misma, y entonces se extrajo la mezcla con acetato de etilo (300 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (200 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó la fase orgánica a presión reducida, se añadió hexano / acetato de etilo (1:1) al residuo resultante, y entonces se eliminó por filtración el material insoluble. Se evaporó el filtrado a presión reducida proporcionando 6,5 g del compuesto de referencia del título como un producto en bruto.



¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,83 (s,2H), 7,26 (s,1H), 7,43 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,27 (d,J = 5,2 Hz, 1H)

Tal como se describe a continuación, los compuestos de referencia (n.º 1-2) se obtuvieron utilizando los correspondientes compuestos seleccionados de compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto de referencia (n.º 1-1).

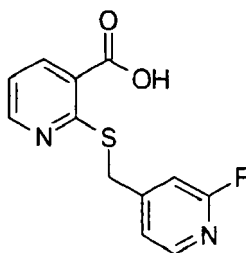
2-Bromo-4-clorometilpiridina (compuesto de referencia n.º 1-2) ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,51 (s,2H), 7,28 (s,1H), 7,52 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,36 (d,J = 5,2 Hz,1H)

Ejemplo de referencia 2

Ácido 2-(2-fluoropiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxílico (compuesto de referencia n.º 2-1)

Se añadió una disolución de trietilamina (7,0 ml, 50 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a una disolución de 4-clorometil-2-fluoropiridina (compuesto de referencia n.º 1-1, 5,5 g, 38 mmol) y ácido 2-mercaptónico (6,2 g, 40 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) con enfriamiento con hielo, entonces se agitó la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción, se extrajo el conjunto con disolución acuosa 0,1 N de hidróxido de sodio (100 ml). Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la fase acuosa para ajustar a pH 5, y se retiró por filtración el cristal precipitado. Se secó el cristal a 80°C a presión reducida proporcionando 5,3 g del compuesto de referencia del título como un sólido marrón. (Rendimiento del 53%)



¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,43 (s,2H), 7,20 (s,1H), 7,23 (dd, J = 7,9,4,9 Hz,1H), 7,39 (d,J = 5,2Hz,1H), 8,13 (d,J = 5,2Hz,1H), 8,24 (dd,J = 7,9,1,8 Hz,1H), 8,64 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 14,60 (s a,1H)

Tal como se describe a continuación, el compuesto de referencia (n.º 2-2) se obtuvo utilizando los correspondientes compuestos seleccionados del compuesto de referencia (n.º 1-2), compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto de referencia (n.º 2-1).

Ácido 2-(2-bromopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxílico (compuesto de referencia n.º 2-2)

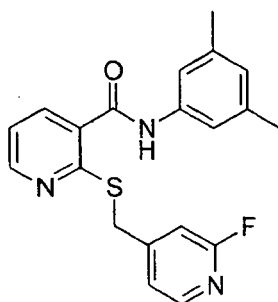
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,37 (s,2H), 7,28 (dd,J = 7,8,4,7 Hz,1H), 7,48 (dd,J = 4,9, 1,9 Hz,1H), 7,69 (dd,J = 1,4,0,4 Hz,1H), 8,23 (dd, J = 7,8,1,7 Hz,1H), 8,27 (dd, J = 4,9,0,4 Hz,1H), 8,63 (dd, J = 4,7,1,7 Hz,1H), 13,55 (s,1H)

Ejemplo de referencia 3

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-fluoropiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 3-1)

- 5 Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (3,0 g, 7,9 mmol) a una disolución de ácido 2-(2-fluoropiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxílico (compuesto de referencia n.º 2-1, 1,5 g, 5,7 mmol), 3,5-xilidina (0,90 g, 7,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,0 ml, 11 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 12 horas. Se añadió acetato de etilo (30 ml) a la mezcla de reacción, se lavó el conjunto con salmuera (50 ml), y entonces se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó la fase orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando 0,91 g del compuesto de referencia del título como un sólido incoloro. (Rendimiento del 44%)



- 15 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,26 (s,6H), 4,46 (s,2H), 6,76 (s,1H), 7,18 (s,1H), 7,29 (dd, J = 7,3,4,6 Hz, 1H), 7,32 (s,2H), 7,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,3,1,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,6,1,5 Hz, 1H), 10,32 (s,1H)

20 Tal como se describe a continuación, los compuestos de referencia (n.º 3-2-7) se obtuvieron utilizando los correspondientes compuestos seleccionados del compuesto de referencia (n.º 2-1), el compuesto de referencia (n.º 2-2), compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto de referencia (n.º 3-1).

25 2-(2-Fluoropiridin-4-ilmetiltio)-N-(indan-5-il)piridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 3-2)

- ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)
 30 δ 1,98-2,06 (m,2H), 2,79-2,90 (m,4H), 4,46 (s,2H), 7,16-7,20 (m,2H), 7,29 (dd, J = 7,3,4,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 4,6,1,5 Hz, 2H), 7,61 (s,1H), 7,95 (dd, J = 7,3,1,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,35 (s,1H)

2-(2-Fluoropiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 3-3)

- 35 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,47 (s,2H), 7,18 (s,1H), 7,32 (dd, J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,35-7,40 (m,3H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 7,6,1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,67 (s,1H)

40 2-(2-Bromopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 3-4)

- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)
 45 δ 2,26 (s,6H), 4,41 (s,2H), 6,76 (s,1H), 7,29 (dd, J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,32 (s,2H), 7,47 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 5,1,0,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,32 (s,1H)

2-(2-Bromopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 3-5)

- 50 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,42 (s,2H), 7,32 (dd, J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (s,1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 5,1 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,68 (s,1H)

2-(2-Bromopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)piridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 3-6)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 4,41 (s,2H), 7,31 (dd,J = 7,6,9,9 Hz,1H), 7,42 (d,J = 9,0 Hz,2H), 7,47 (dd,J = 5,0,1,5 Hz,1H), 7,67 (d,J = 0,7 Hz,1H), 7,73 (d,J = 9,0 Hz,2H), 8,00 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,27 (dd,J = 5,0,0,7 Hz,1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,61 (s,1H)

2-(2-Bromopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-difluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 3-7)

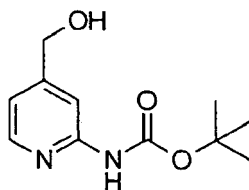
10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 4,41 (s,2H), 7,16 (t,J = 74,2 Hz,1H), 7,19 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,47 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,67 (s,1H), 7,73 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,27 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,56 (s,1H)

Ejemplo de referencia 4

(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-il)metanol (compuesto de referencia n.º 4-1)

20 Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (7,1 g, 32 mmol) a una disolución de (2-aminopiridin-4-il) metanol (3,0 g, 24 mmol) en terc-butanol (60 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 12 horas. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió acetato de etilo (20 ml) al residuo resultante, y entonces se eliminó por filtración el material insoluble. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante
25 cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando 3,6 g del compuesto de referencia del título como un cristal incoloro. (Rendimiento del 60%)



30 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)

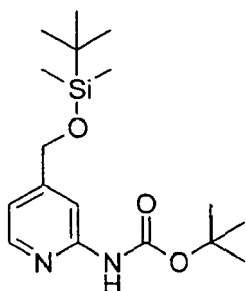
δ 1,56 (s,9H), 1,86 (t,J = 6,1 Hz,1H), 4,73 (d,J = 6,1 Hz,2H), 7,00 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,53 (s a,1H), 7,92 (s,1H), 8,21 (d,J = 5,2 Hz,1H)

35 Ejemplo de referencia 5

2-terc-Butoxicarbonilamino-4-(terc-butildimetilsiloximetil)piridina (compuesto de referencia n.º 5-1)

40 Se añadieron imidazol (2,1 g, 31 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (4,4 g, 29 mmol) a una disolución de (2-terc-butoxicarbonilaminopiridin-4-il)metanol (compuesto de referencia n.º 4-1, 6,2 g, 28 mmol) en N,N-dimetilformamida (120 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo (300 ml) a la mezcla de reacción, entonces se lavó la mezcla con agua (750 ml) y salmuera (200 ml), y entonces se secó la mezcla sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó la fase orgánica a presión reducida proporcionando 9,0 g del
45 compuesto de referencia del título como un sólido incoloro.

(Rendimiento del 96%)



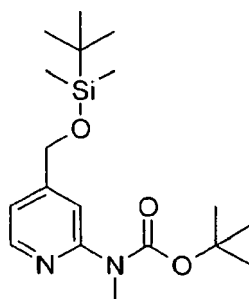
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 0,09 (s,6H), 0,92 (s,9H), 1,46 (s,9H), 4,72 (s,2H), 6,93 (dd,J = 4,9,0,9Hz,1H), 7,78 (s,1H), 8,16 (d,J = 4,9Hz,1H), 9,67 (s,1H)

Ejemplo de referencia 6

2-(N-terc-Butoxicarbonil-N-metilamino)-4-(terc-butildimetilsilioximetil)piridina (compuesto de referencia n.º 6-1)

Se lavó hidruro de sodio al 60% (310 mg, 7,6 mmol) con hexano (5,0 ml), y se suspendió el residuo en N,N-dimetilformamida (20 ml). Se añadió gota a gota 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(terc-butildimetilsilioximetil)piridina (compuesto de referencia n.º 5-1, 1,3 g, 3,7 mmol) a la suspensión durante 15 minutos con enfriamiento con hielo, y se añadió a la misma yoduro de metilo (2,4 ml, 39 mmol), y entonces se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (70 ml) a la suspensión de reacción, y se extrajo el conjunto con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y salmuera (100 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó la fase orgánica a presión reducida proporcionando 1,4 g de la mezcla que incluía el compuesto de referencia del título como un aceite rojo anaranjado.



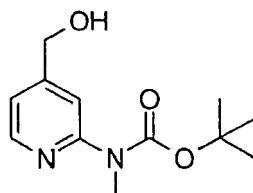
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)

δ 0,11 (s,6H), 0,95 (s,9H), 1,51 (s,9H), 3,39 (s,3H), 4,73 (s,2H), 7,01 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,57 (s,1H), 8,31 (d,J = 5,2 Hz,1H)

Ejemplo de referencia 7

[2-(N-terc-Butoxicarbonil-N-metilamino)piridin-4-il]metanol (compuesto de referencia n.º 7-1)

Se añadió una disolución de fluoruro de tetra-n-butilamonio trihidratado (1,3 g, 4,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a una disolución de 2-(N-terc-butoxicarbonil-N-metilamino)-4-(terc-butildimetilsilioximetil)piridina (compuesto de referencia n.º 6-1, 1,4 g, 3,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) durante 5 minutos a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (100 ml) a la mezcla de reacción, se separó el conjunto, y entonces se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml). Se combinaron estas fases orgánicas, entonces se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó la fase orgánica a presión reducida, entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando 450 mg del compuesto de referencia del título como un sólido marrón rojizo. (Rendimiento del 50%)



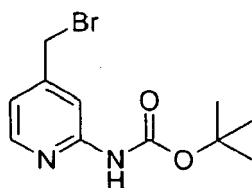
¹H-RMN (500MHz, CDCl₃)

δ 1,53 (s,9H), 1,93 (t,J = 5,6 Hz,1H), 3,40 (s,3H), 4,73 (d,J = 5,6Hz,2H), 7,02 (d,J = 5,1 Hz,1H), 7,70 (s,1H), 8,34 (d,J = 5,1 Hz, 1H)

Ejemplo de referencia 8

4-Bromometil-2-terc-butoxicarbonilaminopiridina (compuesto de referencia n.º 8-1)

- 5 Se añadieron trifetilfosfina (970 mg, 3,7 mmol) y tetrabromuro de carbono (1,5 g, 4,6 mmol) a una disolución de (2-terc-butoxicarbonilaminopiridin-4-il)metanol (compuesto de referencia n.º 4-1, 690 mg, 3,1 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (30 ml) a la mezcla de reacción, se lavó el conjunto con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml) y salmuera (20 ml), y entonces se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó la fase orgánica a presión reducida, y se retiró por filtración el sólido resultante con acetato de etilo proporcionando 550 mg del compuesto de referencia del título como un sólido incoloro. (Rendimiento del 62%)



15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 1,54 (s,9H), 4,38 (s,2H), 6,99 (d,J = 5,1 Hz,1H), 7,61 (sa,1H), 7,98 (s,1H), 8,22 (d,J = 5,1 Hz,1H)

- 20 Tal como se describe a continuación, los compuestos de referencia (n.º 8-2~3) se obtuvieron utilizando los correspondientes compuestos seleccionados del compuesto de referencia (n.º 7-1), compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto de referencia (n.º 8-1).

4-Bromometil-2-(N-terc-butoxicarbonil-N-metilamino)piridina (compuesto de referencia n.º 8-2)

25 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6)

δ 1,48 (s,9H), 3,29 (s,3H), 4,67 (s,2H), 7,17 (d,J = 5,1Hz,1H), 7,70 (s,1H), 8,35 (d,J = 5,1 Hz,1H)

- 30 4-Bromometil-2-ftaloilaminopiridina (compuesto de referencia n.º 8-3)

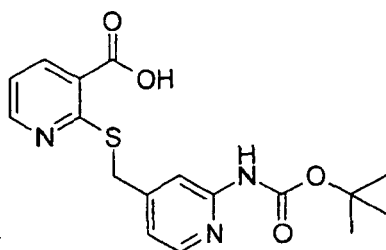
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3)

δ 4,48 (s,2H), 7,39 (dd,J = 5,2,1,5 Hz,1H), 7,48 (s,1H), 7,80-7,84 (m,2H), 7,96-8,00 (m,2H), 8,67 (d,J = 5,2 Hz,1H)

Ejemplo de referencia 9

Ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxílico (compuesto de referencia n.º 9-1)

- 40 Se añadió una disolución de trietilamina (0,75 ml, 5,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) a una disolución de 4-bromometil-2-terc-butoxicarbonilaminopiridina (compuesto de referencia n.º 8-1, 500 mg, 1,7 mmol) y ácido 2-mercaptónico (270 mg, 1,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (20 ml) a la mezcla de reacción, y se extrajo el conjunto con disolución acuosa 0,1 N de hidróxido de sodio (50 ml). Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la fase acuosa para ajustar a pH 5, y se retiró por filtración el cristal precipitado. Se secó el cristal a presión reducida a 60°C proporcionando 560 mg del compuesto de referencia del título como un cristal incoloro. (Rendimiento del 88%)



$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6)

δ 1,46 (s,9H), 4,35 (s,2H), 7,05 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,26 (dd,J = 7,9, 4,9 Hz,1H), 7,87 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,23 (dd,J = 7,9,1,8 Hz,1H), 8,63 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 9,67 (s,1H), 13,50 (s a, 1H)

5 Tal como se describe a continuación, los compuestos de referencia (n.º 9-2~6) se obtuvieron utilizando los correspondientes compuesto seleccionados del compuesto de referencia (n.º 8-2), el compuesto de referencia (n.º 8-3), compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto de referencia (n.º 9-1).

10 Ácido 2-[2-(N-terc-butoxicarbonil-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxílico (compuesto de referencia n.º 9-2)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 1,40 (s,9H), 3,25 (s,3H), 4,38 (s,2H), 7,17 (dd,J = 5,2,1,5 Hz,1H), 7,27 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,61 (s,1H), 8,21-8,26 (m, 2H), 8,63 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 13,49 (s a,1H)

Ácido 2-(2-ftaloilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxílico (compuesto de referencia n.º 9-3)

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,46 (s,2H), 7,27 (dd,J = 7,7,4,8 Hz,1H), 7,56 (d,J = 5,1 Hz,1H) 7,61 (s,1H), 7,91-8,00 (m,4H), 8,23 (dd,J = 7,7,1,8 Hz, 1H), 8,52 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,63 (dd,J = 4,8,1,8 Hz,1H), 13,55 (s a,1H)

25 Ácido 2-[2-(5-cianotiazol-2-ilamino)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxílico (compuesto de referencia n.º 9-4)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 4,39 (s,2H), 7,12 (d,J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (s,1H), 7,27 (dd, J = 7,8,4,6 Hz,1H), 8,23 (dd,J = 7,8,1,7 Hz,1H), 8,25 (s,1H), 8,29 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,62 (dd,J = 4,6,1,7Hz,1H), 12,19 (s,1H), 13,52 (s a,1H)

Ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)benzoico (compuesto de referencia n.º 9-5)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

35 δ 1,47 (s,9H), 4,22 (s,2H), 7,09 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,22 (t,J = 7,6 Hz,1H), 7,42 (d,J = 7,6 Hz,1H), 7,47 (t,J = 7,6 Hz,1H), 7,88 (s,1H), 7,89 (d,J = 7,6 Hz,1H), 8,16 (d,J = 5,2 Hz,1H), 9,74 (s,1H), 13,10 (s a,1H)

Ácido 3-(2-terc-butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)tiofeno-2-carboxílico ácido (compuesto de referencia n.º 9-6)

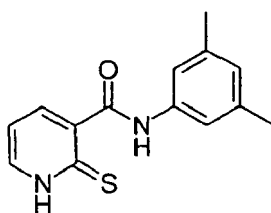
40 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 1,47 (s,9H), 4,33 (s,2H), 7,09 (d,J = 5,1 Hz,1H), 7,17 (d,J = 5,1 Hz,1H), 7,85 (d,J = 5,1 Hz,1H), 7,90 (s,1H), 8,17 (d,J = 5,1 Hz,1H), 9,76 (s,1H), 13,04 (s a,1H)

Ejemplo de referencia 10

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 10-1)

50 Se suspendió ácido 2-mercaptonicotínico (90 g, 0,58 mol) en N,N-dimetilformamida (660 ml), y se añadió carbonildiimidazol (110 g, 0,70 mol) al mismo con enfriamiento con hielo, y entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (5,4 ml) a la misma, se agitó el conjunto durante 40 minutos. Se añadió 3,5-xilidina (76 ml, 0,61 mol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 16 horas a 60°C. Se dejó en reposo la mezcla, se añadió agua (1,3 l) a la misma, y entonces se retiró por filtración el sólido precipitado. Se secó el sólido a presión reducida a 45°C proporcionando 130 g del compuesto de referencia del título como un sólido amarillo. (Rendimiento del 89%)



¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 2,27 (s,6H), 6,77 (s,1H), 7,10 (dd,J = 7,6,6,0 Hz,1H), 7,34 (s,2H), 8,03 (dd,J = 6,0,1,8 Hz,1H), 8,55 (dd,J = 7,6,1,8 Hz, 1H), 12,90 (s,1H), 14,18 (s,1H)

Tal como se describe a continuación, los compuestos de referencia (n.º 10-2~10) se obtuvieron utilizando los correspondientes compuestos seleccionados de compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto de referencia (n.º 10-1).

10

2-Tioxo-N-(4-trifluorometoxifenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 10-2)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 7,08 (dd,J = 7,5,5,8 Hz,1H), 7,39 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,82 (d,J = 8,8 Hz,2H), 8,03 (dd,J = 5,8,1,8 Hz,1H), 8,48 (dd,J = 7,5,1,8 Hz,1H), 12,91 (s,1H), 14,19 (s,1H)

N-(4-Clorofenil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 10-3)

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 7,08 (dd,J = 7,6,6,1 Hz,1H), 7,43 (d,J = 8,7Hz,2H), 7,74 (d,J = 8,7 Hz,2H), 8,03 (dd,J = 6,1, 1,8 Hz,1H), 8,48 (dd,J = 7,6,1,8 Hz,1H), 12,90 (s,1H), 14,19 (s,1H)

25 N-(Indan-5-il)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (compuesto de referencia 10-4)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 1,98-2,06 (m,2H), 2,81-2,89 (m,4H), 7,09 (dd,J = 7,6,4,8 Hz,1H), 7,20 (d,J = 8,1 Hz,1H), 7,43 (dd,J = 8,1,2,0 Hz,1H), 7,62 (s,1H), 8,03 (dd,J = 4,8,1,7 Hz,1H), 8,55 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 12,93 (s,1H), 14,18 (s,1H)

N-(4-terc-Butilfenil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 10-5)

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,28 (s,9H), 7,09 (dd,J = 7,6,5,9 Hz,1H), 7,39 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,62 (d,J = 8,8 Hz,2H), 8,03 (dd,J = 5,9,1,9 Hz,1H), 8,55 (dd,J = 7,6,1,9 Hz,1H), 12,90 (s,1H), 14,19 (s,1H)

N-(3-Metilfenil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 10-6)

40

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 2,32 (s,3H), 6,95 (d,J = 7,6Hz,1H), 7,10 (dd, J = 7,6,5,9 Hz,1H), 7,25 (t,J = 7,6 Hz,1H), 7,52-7,55 (m,2H), 8,03 (dd,J = 5,9,2,0 Hz,1H), 8,54 (dd,J = 7,6,2,0 Hz,1H), 12,91 (s,1H), 14,19 (s,1H)

2-Tioxo-N-(4-trifluorometilfenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 10-7)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

50 δ 7,09 (dd,J = 7,6,5,8 Hz,1H), 7,74 (d,J = 8,4 Hz,2H), 7,92 (d,J = 8,4 Hz,2H), 8,04 (dd,J = 5,8,1,8Hz,1H), 8,47 (dd,J = 7,6,1,8 Hz,1H), 13,04 (s,1H), 14,20 (s a,1H)

N-(3-Clorofenil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 10-8)

55 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 7,08 (dd,J = 7,6,5,8 Hz,1H), 7,19 (d,J = 7,9 Hz,1H), 7,40 (t,J = 7,9 Hz,1H), 7,52 (d,J = 7,9 Hz,1H), 7,96 (t,J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (dd,J = 5,8,1,8 Hz,1H), 8,46 (dd,J = 7,6,1,8 Hz,1H), 12,90 (s,1H), 14,19 (s a,1H)

60 N-(4-Difluorometoxifenil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 10-9)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

65 δ 7,09 (dd,J = 7,5,4,8 Hz,1H), 7,18 (t,J = 74,6 Hz,1H), 7,20 (d,J = 9,1 Hz,2H), 7,75 (d,J = 9,1 Hz,2H), 8,03 (dd, J = 4,8,1,9 Hz,1H), 8,51 (dd,J = 7,5,1,9 Hz,1H), 12,90 (s,1H), 14,18 (s,1H)

N-(Isoquinolin-3-il)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 10-10)

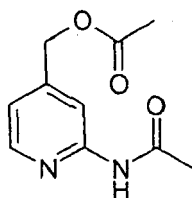
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 7,15 (dd, J = 7,8,6,1 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,08-8,10 (m, 2H), 8,69-8,72 (m, 2H), 9,19 (s, 1H), 13,71 (s, 1H), 14,24 (s, 1H)

Ejemplo de referencia 11

10 4-Acetoximetil-2-acetilaminopiridina (compuesto de referencia n.º 11-1)

15 Se suspendió (2-aminopiridin-4-il)metanol (5,0 g, 40 mmol) en piridina (20 ml), se añadió anhídrido acético (11 ml, 120 mmol) al mismo con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 5 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (150 ml) a la mezcla de reacción, y entonces se lavó la mezcla con agua (150 ml), disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (150 ml) y salmuera (150 ml) sucesivamente. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se retiró por filtración el sólido resultante con hexano, entonces se secó a presión reducida a 40°C proporcionando 6,7 g del compuesto de referencia del título como un sólido incoloro. (Rendimiento del 79%)



20

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

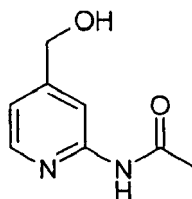
25 δ 2,09 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 7,04 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H)

Compuesto de referencia n.º 12

(2-Acetilaminopiridin-4-il)metanol (compuesto de referencia n.º 12-1)

30 Se disolvió 4-acetoximetil-2-acetilaminopiridina (compuesto de referencia n.º 11-1, 6,6 g, 32 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), y se añadió gota a gota una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (19 ml, 38 mmol) a la misma con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla durante 40 minutos a temperatura ambiente, y se añadió agua (100 ml) a la misma. Se extrajo el conjunto con acetato de etilo (80 ml) seis veces, y entonces se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se retiró por filtración el sólido resultante con el disolvente mixto de acetato de etilo y hexano, y entonces se secó el sólido a presión reducida a 40°C proporcionando 4,5 g del compuesto de referencia del título como un sólido incoloro. (Rendimiento del 86%)

35



40

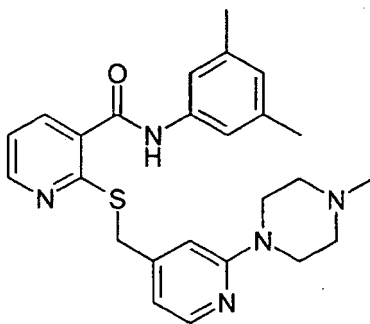
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 2,08 (s, 3H), 4,50 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,40 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,20 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H)

Ejemplo de referencia 13

2-Acetilamino-4-metanosulfoniloximetilpiridina (compuesto de referencia n.º 13-1)

50 Se añadió una disolución de trietilamina (1,7 ml, 12 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,70 ml, 9,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3,0 ml) a una disolución de (2-acetilaminopiridin-4-il)metanol (compuesto de referencia n.º



¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 2,19 (s,3H), 2,25 (s,6H), 2,35 (t,J = 5,0 Hz,4H), 3,42 (t,J = 5,0Hz,4H), 4,31 (s,2H), 6,64 (dd,J = 5,2,1,2 Hz,1H), 6,76 (s, 1H), 6,84 (s,1H), 7,28 (dd,J = 7,5,4,9 Hz,1H), 7,32 (s,2H), 7,91 (dd,J = 7,5,1,8 Hz,1H), 7,99 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 10,30 (s,1H)

10 Tal como se describe a continuación, los compuestos (n.º 1-2~21) se obtuvieron utilizando los correspondientes compuestos seleccionados de los compuestos de referencia (n.º 3-1~3), compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto (n.º 1-1).

2-(2-Ciclopropilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-2)

15 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)

δ 0,48-0,53 (m,2H), 0,73-0,77 (m,2H), 2,32 (s,6H), 2,46 (m,1H), 4,41 (s,2H), 5,20 (s a,1H), 6,67 (d,J=5,2 Hz,1H), 6,79 (s, 1H), 6,81 (s,1H), 7,13 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,24 (s,2H), 7,88-7,91 (m,2H), 7,93 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,91 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H)

20 2-[2-(N-(2-Dimetilaminoetil)-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-3)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 2,13 (s,6H), 2,25 (s,6H), 2,33 (t,J = 7,0 Hz,2H), 2,94 (s,3H), 3,56 (t,J = 7,0 Hz,2H), 4,30 (s,2H), 6,53 (d,J = 5,2 Hz,1H), 6,60 (s,1H), 6,76 (s,1H), 7,28 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,31 (s,2H), 7,90 (dd,J = 7,6,1,5 Hz,1H), 7,93 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 10,30 (s,1H)

30 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-morfolinopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-4)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)

35 δ 2,32 (s,6H), 3,47 (t,J = 4,9 Hz,4H), 3,80 (t,J = 4,9 Hz,4H), 4,40 (s,2H), 6,70 (s,1H), 6,72 (d,J = 5,2 Hz,1H), 6,82 (s,1H), 7,15 (dd,J = 7,6,4,8 Hz,1H), 7,24 (s,2H), 7,76 (s,1H), 7,90 (dd,J = 7,6,1,5 Hz,1H), 8,10 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,54 (dd,J = 4,8, 1,5 Hz,1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(piperidin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-5)

40 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,46-1,60 (m,6H), 2,25 (s,6H), 3,46 (t,J = 5,2 Hz,4H), 4,30 (s,2H), 6,58 (d,J = 6,1 Hz,1H), 6,76 (s,1H), 6,82 (s,1H), 7,28 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,32 (s,2H), 7,91 (m,1H), 7,96 (m,1H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 10,30 (s,1H)

45 2-[2-(4-Acetilpiperazin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida(compuesto n.º 1-6)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)

50 δ 2,13 (s,3H), 2,32 (s,6H), 3,46-3,49 (m,2H), 3,54-3,56 (m,2H), 3,59-3,61 (m,2H), 3,70-3,73 (m,2H), 4,39 (s,2H), 6,72 (m, 1H), 6,82 (s,1H), 7,00 (s,1H), 7,15 (dd,J = 7,6,4,8 Hz,1H), 7,24 (s,2H), 7,75 (s,1H), 7,89 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,09 (dd,J = 4,6,1,2 Hz,1H), 8,54 (dd,J = 4,8,1,7 Hz,1H)

2-[2-(4-terc-Butoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-7)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

5 δ 1,47 (s,9H), 2,29 (s,6H), 3,49 (sa,8H), 4,36 (s,2H), 6,68 (d,J = 5,3 Hz,1H), 6,70 (s,1H), 6,80 (s,1H), 7,08 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,29 (s,2H), 7,85 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,05 (s,1H), 8,07 (d,J = 5,3 Hz,1H), 8,51 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(N-(2-hidroxietil)-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-8)

10 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)

15 δ 2,17 (s,1H), 2,32 (s,6H), 3,02 (s,3H), 3,66 (t,J = 5,0 Hz,2H), 3,79 (t,J = 5,0 Hz,2H), 4,38 (s,2H), 6,59 (s,1H), 6,63 (dd,J = 5,2,1,8 Hz,1H), 6,81 (s,1H), 7,13 (dd,J = 7,6, 4,9 Hz,1H), 7,24 (s,2H), 7,87 (s,1H), 7,89 (dd,J = 7,6,1,5 Hz,1H), 7,94 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,53 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(4-hidropiperidin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-9)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)

20 δ 1,43 (s,1H), 1,48-1,61 (m,2H), 1,92-1,98 (m,2H), 2,32 (s,6H), 3,09-3,14 (m,2H), 3,90 (m,1H), 4,01-4,06 (m,2H), 4,38 (s, 2H), 6,69 (dd,J = 5,1, 1,1 Hz,1H), 6,73 (s,1H), 6,82 (s,1H), 7,14 (dd,J = 7,6,4,8Hz, 1H), 7,24 (s,2H), 7,79 (s,1H), 7,90 (d,J = 4,8 Hz,1H), 8,08 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,55 (dd,J = 4,8,1,8 Hz,1H)

N-(Indan-5-il)-2-(2-morfolinopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-10)

25 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)

30 δ 2,03-2,13 (m,2H), 2,85-2,94 (m,4H), 3,47 (t,J = 4,9 Hz,4H), 3,80 (t,J = 4,9Hz, 4H), 4,39 (s,2H), 6,68-6,72 (m,2H), 7,15 (dd,J = 7,6,4,8 Hz,1H), 7,19 (d,J = 8,3 Hz,1H), 7,24 (s,1H), 7,58 (s,1H), 7,81 (s,1H), 7,91 (d,J = 7,6 Hz,1H), 8,10 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,54 (dd,J = 4,8,1,8 Hz,1H)

2-[2-(4-Acetilpiperazin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]-N-(indan-5-il)-piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-11)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)

35 δ 2,09 (t,J = 7,3Hz,2H), 2,13 (s,3H), 2,87-2,94 (m,4H), 3,47 (t,J = 5,2 Hz,2H), 3,53-3,58 (m,2H), 3,59-3,62 (m,2H), 3,72 (t, J = 5,2 Hz,2H), 4,39 (s,2H), 6,72 (m,2H), 7,15 (dd,J = 7,6,4,8 Hz,1H), 7,19 (d,J = 8,9 Hz,1H), 7,24 (s,1H), 7,58 (s,1H), 7,80 (s,1H), 7,91 (d,J = 6,7 Hz,1H), 8,09 (m,1H), 8,54 (dd,J = 4,8,1,8 Hz,1H)

40 2-(2-Morfolinopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-12)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 3,38 (t,J = 4,8 Hz,4H), 3,66 (t,J = 4,8 Hz,4H), 4,33 (s,2H), 6,70 (dd,J = 5,2,1,2 Hz,1H), 6,86 (s,1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J=8,6Hz,2H), 7,80 (d,J=8,6 Hz,2H), 7,97 (dd,J = 7,6,1,8 Hz,1H), 8,01 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,62 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 10,66 (s,1H)

2-[2-(4-Acetilpiperazin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-13)

50 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

55 δ 2,05 (s,3H), 3,44-3,49 (m,2H), 3,52-3,57 (m,2H), 3,59-3,63 (m,2H), 3,68-3,73 (m,2H), 4,40 (s,2H), 6,70-6,73 (m,2H), 7,17 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,23 (d,J = 8,3 Hz,2H), 7,64 (d,J = 8,3 Hz,2H), 7,92 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 7,98 (s,1H), 8,10 (dd, J = 5,1,0,7 Hz,1H), 8,57 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(4-etoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-14)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

60 δ 1,15-1,21 (m,3H), 2,25 (s,6H), 3,18-3,40 (m,2H), 3,41-3,48 (m, 6H), 4,03-4,09 (m,2H), 4,32 (s,2H), 6,68 (d,J = 5,0 Hz, 1H), 6,76 (s,1H), 6,88 (s,1H), 7,28 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,32 (s,2H), 7,91 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,00 (d,J = 5,0 Hz,1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,31 (s,1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-tiomorfolinopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-15)

65 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,25 (s,6H), 2,49-2,56 (m,4H), 3,84-3,87 (m,4H), 4,30 (s,2H), 6,62 (d,J = 5,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,28 (dd, J=7,6,4,9 Hz,1H),7,32 (s,2H),7,91 (dd,J= 7,6,1,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J=5,3 Hz,1H), 8,59 (dd, J=4,9, 1,7Hz, 1H), 10,31 (s, 1H)

5 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(3-hidroximetilpiperidin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-16)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

10 δ 1,14 (m,1H 1,37-1,74 (m,4H), 2,25 (s,6H), 2,71-2,77 (m,2H), 3,24-3,35 (m,2H),4,12 (d,J=13,1Hz,1H),4,24 (d,J=13,1 Hz, 1H), 4,29 (s,2H), 4,54 (t,J = 5,2 Hz, 1H), 6,58 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 6,76 (s,1H), 6,82 (s,1H), 7,27 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H) 7,32 (s,2H),7,91 (dd,J=7,6,1,6 Hz,1H), 7,95 (d,J=5,2 Hz,1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,6 Hz,1H), 10,30 (s,1H)

15 2-[2-((2S)-Dimetilaminocarbonilpirrolidin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-17)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

20 δ 1,90-2,00 (m,2H), 2,25 (s,6H), 2,76 (s,3H), 3,08 (s,3H), 3,20-3,45 (m,4H), 4,27 (d,J=13,6Hz,1H), 4,33 (d,J=,13,6 Hz,1H), 4,87 (m,1H), 6,41 (s,1H) 6,53 (dd,J = 5,4, 1,3 Hz,1H), 6,75 (s,1H), 7,27 (dd,J = 7,5,4,9 Hz,1H), 7,32 (s, 2H), 7,87 (d,J = 5,4 Hz,1H), 7,89 (dd,J =7,5,1,7 Hz,1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,32 (s,1H)

25 2-[2-(3-Dimetilaminopirrolidin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-18)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 1,75 (m,1H), 2,11 (m,1H), 2,17 (s,6H), 2,25 (s,6H), 2,74 (m,1H) 3,04 (m,1H), 3,28 (m,1H), 3,50 (t,J = 8,5 Hz,1H), 3,60 (dd, J = 9,8,7,1 Hz,1H) 4,30 (s,2H), 6,48 (s,1H), 6,54 (dd,J = 5,1, 1,2 Hz,1H), 6,76 (s,1H), 7,27 (dd,J = 7,8,5,0 Hz,1H), 7,32 (s, 2H), 7,89-7,93 (m,2H), 8,59 (dd,J = 5,0,1,7 Hz,1H), 10,30 (s,1H)

35 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(2-hidroxietilamino)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-19)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

40 δ 2,32 (s, 6H), 2,88 (s,1H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz,2H), 3,74 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,34 (s,2H), 5,08 (s,1H), 6,52 (s,1H), 6,63 (dd, J = 5,4,1,2 Hz,1H), 6,81 (d,J = 0,8 Hz,1H), 7,11 (dd,J = 7,8,4,8 Hz,1H), 7,24 (s,2H), 7,83-7,93 (m,3H), 8,51 (dd,J = 4,8,1,7 Hz,1H)

45 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-n-pentilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-20)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)

50 δ 0,86-0,92 (m,3H), 1,20-1,38 (m,4H), 1,55-1,60 (m,2H), 2,31 (s,6H), 3,18-3,20 (m,2H), 4,35 (s,2H), 4,57 (s,1H), 6,41 (s,1H), 6,58 (dd,J=5,2,1,5Hz,1H), 6,80 (s,1H), 7,09 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,24 (s,2H), 7,86 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 7,94 (d,J=5,2 Hz,1H), 8,02 (s,1H), 8,51 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz,1H)

55 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(4-etoxicarbonilpiperidin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 1-21)

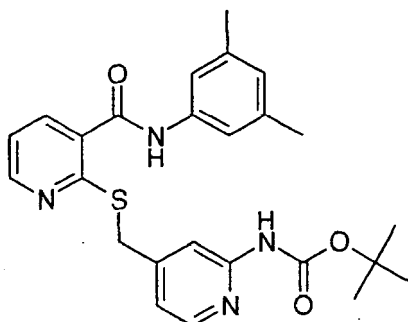
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

60 δ 1,18 (t,J=7,0Hz,3H), 1,48-1,51 (m,2H), 1,82-1,86 (m,2H), 2,25 (s,6H), 2,57 (m, 1H), 2,86-2,93 (m,2H), 4,06 (q,J = 7,0 Hz, 2H), 4,13-4,16 (m,2H), 4,30 (s,2H), 6,62 (dd,J = 5,2,1, 1 Hz,1H), 6,76 (s,1H), 6,87 (s,1H), 7,28 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,32 (s,2H), 7,91 (dd,J=7,6,1,7 Hz,1H), 7,98 (d,J= 5,2 Hz,1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,31 (s, 1H)

55 Ejemplo 2

2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-1)

60 Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (630 mg, 1,7 mmol) a una disolución de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxílico (compuesto de referencia n.º 9-1, 500 mg, 1,4 mmol), 3,5-xilidina (180 mg, 1,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,72 ml, 4,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 12 horas. Se añadió acetato de etilo (30 ml) a la mezcla de reacción, entonces se lavó el conjunto con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó la fase orgánica a presión reducida, entonces se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando 670 mg del compuesto objetivo
65 cuantitativamente como un sólido incoloro.



¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 1,45 (s,9H), 2,25 (s,6H), 4,38 (s,2H), 6,76 (s,1H), 7,03 (d,J= 5,2Hz,1H), 7,28 (dd,J=7,6,4,9Hz,1H), 7,32 (s,2H), 7,87 (s, 1H), 7,92 (dd,J = 7,6,1,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 9,66 (s,1H), 10,30 (s a,1H)

10 Tal como se describe a continuación, los compuestos (n.º 2-2~36) se obtuvieron utilizando los correspondientes compuestos seleccionados de los compuestos de referencia (n.º 9-1~6), compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto (n.º 2-1).

15 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-2)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

20 δ 1,20 (d,J = 7,0 Hz,6H), 1,45 (s,9H), 2,86 (m,1H), 4,39 (s,2H), 7,00 (d,J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m,2H), 7,51 (d,J = 7,6 Hz,1H), 7,59 (s,1H), 7,87 (s,1H),7,96 (dd,J=7,6,1,5Hz,1H),8,11 (m,1H),8,58 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 9,66 (s,1H), 10,39 (s,1H)

25 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(indan-5-il)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-3)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,45 (s,9H), 1,98-2,04 (m,2H), 2,80-2,89 (m,4H), 4,38 (s,2H), 7,03 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (dd,J = 7,6,4,9Hz,1H), 7,38 (d,J=8,2Hz,1H), 7,61 (s,1H), 7,87 (s,1H), 7,93 (dd,J= 7,6,1,5 Hz,1H), 8,11 (d,J= 4,9 Hz,1H), 8,57 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 9,67 (s,1H), 10,33 (s,1H)

30 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-4)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

35 δ 1,45 (s,9H), 4,39 (s,2H), 7,03 (d,J= 5,2 Hz,1H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J= 8,2 Hz,2H), 7,81 (d,J = 8,2 Hz, 2H), 7,87 (s,1H), 7,98 (dd,J = 7,6,1,8 Hz,1H), 8,11 (d,J= 5,2 Hz,1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 9,67 (s,1H), 10,66 (s,1H)

40 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-terc-butilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-5)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 1,27 (s,9H), 1,45 (s,9H), 4,38 (s,2H),7,03 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,28 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,36 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,60 (d, J = 8,8Hz,2H),7,87 (s,1H),7,94 (dd,J=7,6,1,5Hz,1H),8,11 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 9,67 (s,1H), 10,39 (s,1H)

50 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(1H-indazol-6-il)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-6)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,45 (s,9H), 4,40 (s,2H), 7,04 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,24 (d,J = 8,3 Hz,1H), 7,31 (dd,J=7,6,4,9Hz,1H),7,69 (d,J=8,3 Hz,1H), 7,87 (s,1H), 7,97-8,00 (m,2H), 8,11 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,21 (s,1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,6 Hz,1H), 9,68 (s,1H), 10,60 (s,1H), 12,95 (s,1H)

2-[2-(N-terc-Butoxicarbonil-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-7)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 1,41 (s,9H), 2,25 (s,6H), 3,24 (s,3H), 4,41 (s,2H), 6,76 (s,1H), 7,15 (d,J= 5,2 Hz,1H), 7,28 (dd,J=7,6,4,9Hz,1H), 7,31 (s, 2H), 7,64 (s,1H), 7,93 (dd,J=7,6,1,5Hz,1H), 8,25 (d,J=5,2 Hz,1H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 10,29 (s,1H)

2-[2-(N-terc-Butoxicarbonil-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(indan-5-il)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-8)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

10 δ 1,41 (s,9H), 2,01 (t,J = 7,3 Hz,2H), 2,80-2,86 (m,4H), 3,24 (s,3H), 4,41 (s,2H), 7,14-7,18 (m,2H), 7,28 (dd,J= 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,38 (d,J = 8,6 Hz,1H), 7,61 (s,1H), 7,64 (s,1H), 7,92 (dd,J = 7,6,1,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 10,33 (s,1H)

2-[2-(N-terc-Butoxicarbonil-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-9)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

20 δ 1,40 (s,9H), 3,24 (s,3H), 4,43 (s,2H), 7,15 (dd,J = 5,2,1,5 Hz, 1H), 7,31 (dd,J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,37 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,63 (s,1H), 7,80 (d,J=9,2Hz,2H), 7,99 (dd,J=7,6,1,8 Hz,1H), 8,23 (d,J=5,2 Hz,1H), 8,60 (dd,J=4,9, 1,8Hz,1H),10,65 (s,1H)

2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-10)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 1,45 (s,9H), 4,39 (s,2H),7,03 (d,J= 5,2 Hz,1H), 7,29 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,41 (d,J=8,9Hz,2H),7,72 (d,J=8,9 Hz,2H), 7,87 (s,1H),7,98 (dd,J=7,6,1,5Hz,1H),8,10 (d,J=5,2 2Hz,1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 9,66 (s,1H), 10,60 (s,1H)

2-[2-(N-terc-Butoxicarbonil-N-etilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-11)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

40 1,19 (t,J = 6,9 Hz,3H), 1,47 (s,9H), 2,31 (s, 6H), 3,94 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,45 (s,2H), 6,79 (s,1H), 7,04 (dd,J=5,1, 1,4Hz, 1H), 7,14 (dd,J=7,6,4,9 Hz,1H), 7,22 (s,2H), 7,56 (s,1H), 7,86 (dd, J =7,6,1,8Hz,1H), 7,97 (s,1H), 8,25 (d,J=5,1Hz,1H), 8,55 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz,1H)

2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-clorofenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-12)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

50 δ 1,45 (s,9H), 4,39 (s,2H), 7,03 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,19 (d,J = 8,2Hz,1H), 7,30 (dd, J =7,6,4,9Hz,1H), 7,38 (t,J = 8,1Hz, 1H), 7,59 (d,J = 8,2 Hz,1H), 7,87 (s,1H), 7,89 (s,1H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,8 Hz, 1H), 8,11 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 9,67 (s,1H), 10,64 (s,1H)

2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(isoquinolin-3-il)piridin-3-carboxamida(compuesto n.º 2-13)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

55 δ 1,45 (s,9H), 4,40 (s,2H), 7,05 (dd,J = 5,2,1,5 Hz,1H), 7,28 (dd,J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,58 (ddd,J = 7,1,6,8,1,0 Hz,1H), 7,75 (ddd,J=7,1,6,8,1,0 Hz,1H), 7,88 (s a,1H), 7,98 (d,J=7,1 Hz,1H), 8,06 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,08 (s a,1H), 8,11 (d,J =5,2Hz,1H), 8,59 (dd,J=4,9, 1,7Hz,1H), 8,59 (d,J=1,0Hz,1H), 9,19 (s,1H), 9,68 (s,1H), 11,16 (s,1H)

2-[2-(N-terc-Butoxicarbonil-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-clorofenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-14)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

65 δ 1,40 (s,9H), 3,24 (s,3H), 4,42 (s,2H), 7,15 (dd,J = 5,2,1,7 Hz,1H), 7,30 (dd,J = 7,6, 4,9 Hz,1H), 7,41 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,63 (s,1H), 7,72 (d,J=8,9Hz,2H), 7,98 (dd,J=7,6,1,7 Hz,1H), 8,24 (d,J=5,2 Hz,1H), 8,60 (dd,J=4,9, 1,7 Hz,1H), 10,58 (s,1H)

2-[2-(N-terc-Butoxicarbonil-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3-clorofenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-15)

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,40 (s,9H), 3,24 (s,3H), 4,43 (s,2H), 7,16-7,18 (m,2H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,38 (t,J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (d,J = 9,3 Hz,1H), 7,63 (s, 1H), 7,88 (t,J = 2,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,24 (dd,J = 5,0,0,6 Hz, 1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,63 (s,1H)

10 2-[2-(N-terc-Butoxicarbonil-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-terc-butilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-16)

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,27 (s,9H), 1,40 (s,9H), 3,24 (s,3H),4,41 (s,2H), 7,15 (dd,J = 5,2,1,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,36 (d,J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (d,J=8,8 Hz, 2H), 7,63 (s,1H), 7,94 (dd,J=7,6,1,7 Hz,1H), 8,24 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,37 (s,1H)

20 2-[2-(N-terc-Butoxicarbonil-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(isoquinolin-3-il)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-17)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 1,39 (s,9H), 3,24 (s,3H), 4,43 (s,2H), 7,16 (dd,J = 5,2,1,5 Hz,1H), 7,28 (dd,J = 7,6, 4,9 Hz,1H), 7,58 (t,J = 7,6 Hz,1H), 7,64 (s,1H), 7,75 (t,J = 8,1 Hz,1H), 7,97 (d,J = 8,1 Hz,1H), 8,05-8,10 (m,2H), 8,25 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,59-8,60 (m,2H), 9,19 (s,1H), 11,15 (s,1H)

30 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-18)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

35 δ 1,46 (s,9H), 2,75 (t,J = 7,3 Hz,2H), 3,35-3,41 (m,2H), 3,71 (s,3H), 4,33 (s,2H), 6,83 (d,J = 8,5 Hz,2H), 7,02 (dd,J = 4,9, 1,2 Hz,1H), 7,15 (d,J = 8,5 Hz,2H), 7,21 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,73 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 7,87 (s a,1H), 8,11 (d,J =4,9Hz, 1H), 8,52 (dd,J=4,9, 1,7Hz,1H), 8,58 (t,J=5,4Hz,1H), 9,68 (s,1H)

N-(Adamantan-1-il)-2-(2-terc-butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-19)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

40 δ 1,47 (s,9H), 1,64 (s a,6H), 2,03 (s a,9H), 4,35 (s,2H), 7,03 (dd,J = 5,4,1,5 Hz,1H), 7,17 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,67 (dd, J = 7,6,1,7 Hz,1H), 7,85-7,92 (m,2H), 8,11 (d,J = 5,4 Hz, 1H), 8,48 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 9,68 (s, 1H)

45 2-[2-(N-terc-Butoxicarbonil-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)-N-metilpiridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-20)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

50 δ 1,44 (s,9H), 2,04 (s,6H), 3,25 (s,3H), 3,32 (s,3H), 4,43 (s,2H), 6,73-6,78 (m,3H), 6,98 (m,1H), 7,10 (d,J = 5,1 Hz,1H), 7,41 (m,1H), 7,67 (s,1H), 8,25 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,33 (m,1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-ftaloilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-21)

¹H-RMN (900 MHz, DMSO-d₆)

55 δ 2,25 (s,6H), 4,50 (s,2H), 6,76 (s,1H), 7,29 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,32 (s,2H), 7,56 (d,J= 5,1 Hz,1H), 7,61 (s,1H), 7,94-8,00 (m,5H), 8,52 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,32 (s,1H)

60 N-(4-Clorofenil)-2-[2-(5-cianotiazol-2-ilamino)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-22)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

65 δ 4,43 (s,2H), 7,11 (d,J= 5,1 Hz,1H), 7,21 (s,1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,42 (d,J=8,8 Hz,2H), 7,73 (d,J=8,8Hz,2H), 7,99 (dd,J=7,6,1,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,28 (d,J=5,1Hz,1H), 8,60 (dd,J =4,9, 1,7 Hz,1H), 10,60 (s,1H), 12,20 (s,1H)

2-[2-(5-Cianotiazol-2-ilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-23)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 4,43 (s,2H), 7,11 (d,J=5,1Hz,1H), 7,22 (s,1H),7,32 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,38 (d,J= 8,3 Hz, 2H), 7,81 (d,J=8,3 Hz,2H), 8,00 (dd,J=7,6,1,7Hz,1H),8,25 (s,1H),8,28 (d,J=5,1Hz,1H), 8,61 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,67 (s,1H), 12,21 (s,1H)

2-[2-(5-Cianotiazol-2-ilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-24)

10 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 2,25 (s,6H), 4,42 (s,2H), 6,76 (s,1H), 7,11 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,21 (s,1H), 7,29 (dd,J=7,6,4,9Hz,1H), 7,32 (s,2H), 7,94 (dd, J =7,6,1,5 Hz,1H), 8,25 (s,1H), 8,28 (d,J=5,2 Hz,1H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 10,31 (s,1H), 12,21 (s,1H)

2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)benzamida (compuesto n.º 2-25)

20 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,45 (s,9H), 4,22 (s,2H), 6,99 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,30 (t,J = 7,6 Hz,1H), 7,40 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,42 (t,J = 7,6 Hz,1H), 7,48 (d,J = 7,6 Hz,1H), 7,52 (d,J = 7,6 Hz,1H), 7,75 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,83 (s,1H), 8,11 (d,J = 5,2 Hz,1H), 9,68 (s,1H), 10,48 (s,1H)

25 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-terc-butilfenil)benzamida (compuesto n.º 2-26)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 1,27 (s,9H), 1,45 (s,9H), 4,22 (s,2H), 7,00 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,28 (t,J = 7,6 Hz,1H), 7,34 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,40 (t,J = 7,6 Hz,1H), 7,46 (d,J=7,6Hz,1H), 7,49 (d,J=7,6Hz,1H), 7,62 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,84 (s,1H), 8,11 (d,J = 5,2 Hz,1H),9,70 (s, 1H), 10,27 (s,1H)

2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)benzamida (compuesto n.º 2-27)

35 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

40 δ 1,45 (s,9H), 4,23 (s,2H), 6,99 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 7,30 (t,J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,43 (t,J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d,J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d,J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,84 (s,1H), 8,11 (d,J= 5,2 Hz,1H), 9,68 (s,1H), 10,55 (s,1H)

2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(isoquinolin-3-il)benzamida (compuesto n.º 2-28)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 1,44 (s,9H), 4,24 (s,2H), 7,01 (d,J = 5,1 Hz, 1H), 7,30 (d,J = 7,3 Hz,1H), 7,43 (t,J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d,J = 7,1 Hz,1H), 7,57 (t,J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d,J = 7,3 Hz, 1H), 7,74 (t,J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,97 (d,J = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (d,J = 8,3 Hz,1H), 8,11 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,60 (s,1H), 9,18 (s,1H) 9,71 (s,1H) 10,96 (s,1H)

2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-9-ilmetiltio)-N-(3-isopropilfenil)benzamida (compuesto n.º 2-29)

50 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

55 δ 1,20 (d,J = 6,7 Hz,6H), 1,45 (s,9H), 2,86 (m,1H),4,23 (s,2H), 6,98 (d,J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz,1H), 7,50-7,55 (m,2H), 7,62 (s a, 1H), 7,84 (s,1H), 8,12 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 9,70 (s, 1H), 10,28 (s, 1H)

2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-cloro-3-metilfenil)benzamida (compuesto n.º 2-30)

60 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,45 (s,9H), 2,32 (s,3H), 4,25 (s,2H), 6,99 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 7,29 (t,J = 7,3 Hz,1H), 7,36 (t,J = 8,6 Hz,1H), 7,45 (m,1H), 7,51 (d,J=7,3Hz,1H), 7,54 (d,J=8,6Hz,1H), 7,72-7,80 (m,2H), 7,84 (s a,1H), 8,11 (d,J= 5,2 Hz,1H), 9,70 (s,1H), 10,41 (s,1H)

65 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(1H-indazol-6-il)benzamida (compuesto n.º 2-31)

ES 2 368 153 T3

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 1,44 (s,9H), 4,24 (s,2H), 7,00 (d,J= 5,2 Hz,1H), 7,26 (d,J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (t,J = 8,6 Hz,1H), 7,43 (t,J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (d,J = 7,3 Hz, 1H), 7,54 (d,J = 7,3Hz,1H), 7,68 (d,J = 8,6 Hz,1H), 7,84 (s,1H), 7,99 (s a, 1H), 8,11 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,25 (s,1H),9,69 (s,1H),10,49 (s,1H),12,93 (s,1H)

2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)benzamida (compuesto n.º 2-32)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

10 δ 1,45 (s,9H), 2,25 (s,6H), 4,22 (s,2H), 6,74 (s,1H), 7,00 (dd,J =4,91,2Hz,1H), 7,28 (t,J=7,3Hz,1H), 7,35 (s,2H), 7,41 (m,1H), 7,45 (s,1H), 7,48 (t,J=7,3Hz,1H), 7,84 (s,1H), 8,12 (d,J= 4,9 Hz,1H), 9,69 (s,1H), 10,18 (s,1H)

3-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)tiofeno-2-carboxamida (compuesto n.º 2-33)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 1,45 (s,9H), 2,25 (s,6H), 4,26 (s,2H), 6,74 (s,1H), 6,95 (d,J = 5,1 Hz,1H), 7,24 (s,2H), 7,24 (d,J = 5,1 Hz,1H), 7,82 (s,1H), 7,83 (s,1H), 8,11 (d,J = 5,1 Hz,1H), 9,71 (s,1H), 9,82 (s,1H)

2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-34)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 1,46 (s,9H), 2,15 (s,6H), 4,37 (s,2H), 7,03 (dd,J= 5,0,1,3 Hz,1H), 7,23 (s,2H), 7,26 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,87 (s,1H), 7,90 (dd,J = 7,6,1,6 Hz,1H), 8,10-8,12 (m,2H), 8,56 (dd,J = 4,9, 1,6 Hz,1H), 9,68 (s,1H), 10,09 (s,1H)

2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-35)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

35 δ 1,45 (s,9H), 4,40 (s,2H), 7,03 (dd,J = 5,2,1,5 Hz,1H), 7,32 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,58 (dd,J = 8,9,1,2 Hz,1H), 7,71 (dd, J = 8,9,2,4 Hz,1H), 7,87 (s,1H), 8,01 (dd,J = 7,6,1,8 Hz,1H), 8,08 (d,J=2,4Hz,1H), 8,10 (d,J=5,2Hz,1H), 8,61 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 9,67 (s,1H), 10,81 (s,1H)

2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-36)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

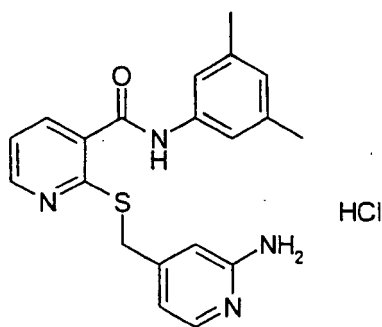
40 δ 1,45 (s,9H), 4,40 (s,2H), 7,04 (d,J = 5,2 Hz,1H) 7,32 (dd, J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,48 (d,J =7,9Hz,1H), 7,60 (t,J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (s,1H), 7,91 (d,J=7,9Hz,1H), 8,03 (dd,J=7,6,1,8 Hz,1H), 8,11 (d,J= 5,2 Hz,1H), 8,18 (s,1H), 8,61 (dd,J=4,9, 1,8 Hz,1H), 9,67 (s,1H), 10,79 (s,1H)

Ejemplo 3

Monoclorhidrato de 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-1)

50 Se añadió una disolución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (5,0 ml) a una disolución de 2-(2-terc-butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 2-1, 420 mg, 0,90mmol) en 1,4-dioxano (5,0mL) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 12 horas. Se añadió etanol (6,0 ml) a la mezcla de reacción, y se retiró por filtración el sólido precipitado. Se secó el sólido a presión reducida a 60°C proporcionando 320 mg del compuesto objetivo como un cristal incoloro.

55 (Rendimiento del 88%)



O tal como se describe a continuación, se sintetizó una base libre del compuesto n.º 3-1.

- 5 Se disolvieron N-(3,5-dimetilfenil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 10-1, 100 g, 0,39 mol) y bromhidrato de 2-amino-4-bromometilpiridina (compuesto de referencia n.º 14-1, 110 g, 0,40 mol) en N,N-dimetilformamida (840 ml) con enfriamiento con hielo, entonces se añadió gota a gota trietilamina (160 ml, 1,2 mol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 6 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua (2,5 l), y entonces se retiró por filtración el sólido precipitado y se secó a presión reducida a 45°C proporcionando 140 g de la base libre del compuesto objetivo cuantitativamente como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

- 15 δ 2,26 (s,6H), 4,44 (s,2H), 6,77 (s,1H), 6,89 (d,J = 6,7 Hz,1H), 7,03 (s,1H), 7,32 (dd,J=7,6, 4,9Hz,1H), 7,34 (s,2H), 7,84 (d, J = 6,7 Hz,1H), 7,97 (s a,2H), 8,00 (dd,J = 7,6, 1,8 Hz,1H), 8,56 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,35 (s, 1H), 13,40 (s a, 1H)

Tal como se describe a continuación, los compuestos (n.º 3-2-37) se obtuvieron utilizando los correspondientes compuestos seleccionados de los compuestos de referencia (n.º 2-1-36), compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto (n.º 3-1).

Monoclorhidrato de 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-2)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

- 25 δ 1,21 (d,J = 6,7 Hz,6H), 2,87 (m,1H), 4,41 (s,2H), 6,89 (d,J = 6,7Hz,1H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,27 (m,1H), 7,32 (dd, J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,53 (d,J = 7,3 Hz,1H), 7,60 (s,1H), 7,84 (d,J = 6,7 Hz,1H), 7,95 (s,2H), 8,04 (d,J = 7,6 Hz,1H), 8,56 (d,J = 4,9 Hz,1H), 10,44 (s,1H) 13,33 (s a,1H)

30 Monoclorhidrato de 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(indan-5-il)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-3)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

- 35 δ 1,91-2,05 (m,2H), 2,81-2,90 (m,4H), 4,40 (s,2H), 6,89 (m,1H), 7,03 (s,1H), 7,19 (d,J =7,6 Hz,1H), 7,31 (dd, J=7,6,4,9Hz, 1H), 7,41 (d,J = 7,6 Hz,1H), 7,63 (s,1H), 7,84 (d,J = 6,7 Hz,1H), 8,00-8,05 (m,3H), 8,56 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 10,40 (s, 1H),13,50 (s a,1H)

Monoclorhidrato de 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-terc-butilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-4)

40 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

- 45 δ 1,28 (s,9H), 4,40 (s,2H), 6,89 (dd,J = 7,7,1,5 Hz,1H 7,03 (s,1H), 7,32 (dd,J=7,7,4,9Hz,1H), 7,37 (d,J=8,8 Hz,2H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz,2H), 7,84 (d,J = 6,4 Hz,1H), 7,97 (s,2H), 8,02 (dd,J =7,7,1,5 Hz,1H), 8,56 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 10,44 (s,1H), 13,42 (s a,1H)

Monoclorhidrato de 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(1H-indazol-6-il)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-5)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

- 50 δ 94,42 (s,2H), 6,39 (sa,1H), 6,89 (d,J=6,4Hz,1H), 7,06 (s,1H), 7,29-7,36 (m,2H), 7,70 (d,J=8,5Hz,1H), 7,85 (d,J=6,4Hz, 1H), 8,02 (s,1H), 8,02-8,16 (m,3H), 8,23 (s,1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 10,70 (s,1H), 13,71 (s a,1H)

Monoclorhidrato de N-(3,5-dimetilfenil)-2-(2-metilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-6)

ES 2 368 153 T3

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 2,26 (s,6H), 2,91 (d,J=4,9Hz,3H), 4,41 (s,2H), 5,98 (sa,1H), 6,77 (s,1H), 6,87 (dd,J=7,7,1,5Hz,1H), 7,10 (s,1H), 7,31 (dd, J =7,6,4,9 Hz,1H), 7,35 (s,2H), 7,81 (d,J=7,7 Hz,1H), 8,00 (dd,J = 7,6,1,5 Hz,1H), 8,57 (dd,J = 4,9, 1,5Hz,1H), 10,39 (s, 1H), 13,48 (s a,1H)

Monoclorhidrato de N-(indan-5-il)-2-(2-metilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-7)

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 1,98-2,06 (m,2H), 2,81-2,87 (m,4H), 2,91 (d,J = 4,9 Hz,3H), 4,40 (s,2H), 6,87 (dd, J=6,8,1,5 Hz,1H), 7,10 (s,1H), 7,18 (d, J =8,3Hz,1H), 7,31.(dd,J=7,6,4,9Hz,1H), 7,42 (d,J=8,8 Hz,1H), 7,63 (s,1H), 7,80 (d,J=6,6Hz,1H), 8,01 (dd,J=7,6,1,7 Hz, 1H), 8,57 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 8,97 (s a,1H), 10,44 (s,1H), 13,43 (s a,1H)

Monoclorhidrato de 2-(2-metilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-8)

20 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 2,91 (d,J=4,9Hz,3H), 4,42 (s,2H), 6,87 (dd,J=6,7,1,5Hz,1H), 7,09 (s, 1H), 7,33 (dd,J=7,6,4,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,80-7,85 (m,3H), 8,07 (dd,J = 7,6,1,8 Hz,1H) 8,59 (dd,J= 4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,90 (s a, 1H), 10,77 (s, 1H), 13,32 (s a, 1H)

Monoclorhidrato de 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-9)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 4,41 (s,2H), 6,89 (d,J = 6,4 Hz,1H), 7,03 (s,1H), 7,33 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,43 (d,J =8,6Hz,2H), 7,75 (d,J=8,6Hz,2H), 7,84 (d,J=6,4Hz,1H), 7,96 (s,2H), 8,06 (dd,J=7,6,1,5 Hz,1H), 8,57 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,66 (s, 1H), 13,40 (s a, 1H)

2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-10)

35 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

40 δ 4,25 (s,2H), 5,83 (s,2H), 6,45 (s,1H), 6,48 (dd,J = 5,2,1,3 Hz,1H), 7,30 (dd,J = 7,8,4,8 Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,2 Hz,2H), 7,77 (dd,J = 5,2 Hz, 1H), 7,81 (d,J = 8,2 Hz,2H), 7,97 (d,J = 7,8,1,8 Hz,1H), 8,60 (dd,J = 4,8,1,8 Hz,1H), 10,67 (s,1H)

Monoclorhidrato de 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-clorofenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-11)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 4,41 (s,2H), 6,88 (d,J = 6,6 Hz,1H), 7,05 (s,1H), 7,19 (d,J = 8,1 Hz,1H), 7,33 (dd,J=7,6,4,9 Hz,1H), 7,40 (t,J=8,1Hz,1H), 7,64 (d,J = 8,1 Hz,1H), 7,85 (d,J = 6,6 Hz,1H), 7,93 (s,1H), 8,04 (s a,2H), 8,08 (dd,J=7,6,1,7 Hz,1H), 8,58 (dd,J= 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,78 (s,1H), 13,64 (s a,1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-etilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-12)

50 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

55 δ 1,08 (t,J = 7,2 Hz,3H), 2,25 (s,6H), 3,15-3,22 (m,2H), 4,24 (s,2H), 6,39 (t,J = 5,5 Hz,1H), 6,42-6,46 (m,2H), 6,76 (s,1H), 7,27 (dd,J= 7,4,4,8 Hz,1H), 7,32 (s,2H), 7,83 (d, J = 5,4 Hz,1H), 7,90 (dd, J =7,4,1,5Hz,1H), 8,57 (dd,J= 4,8,1,5 Hz,1H), 10,30 (s,1H)

2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(isoquinolin-3-il)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-13)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

60 δ 4,25 (s,2H), 5,83 (s,2H), 6,46 (s,1H), 6,49 (dd,J = 5,2,1,5 Hz,1H), 7,28 (dd,J =7,6,4,9 Hz,1H), 7,58 (ddd, J=7,9,7,9,1,2 Hz,1H), 7,75 (ddd,J=7,9,7,9,1,2Hz,1H),7,78 (d,J= 5,2Hz,1H), 7,98 (d,J = 7,9 Hz,1H), 8,04 (dd,J = 7,6,1,8 Hz,1H), 8,09 (d, J 7,9 Hz,1H), 8,59 (dd,J = 5,2,1,5 Hz,1H), 8,59 (s a,1H), 9,19 (s a,1H), 11,15 (s,1H)

65 N-(4-Clorofenil)-2-(2-metilaminopiridin-9-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-14)

ES 2 368 153 T3

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,71 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 4,26 (s, 2H), 6,46-6,49 (m, 3H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 6,7, 2,1 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,60 (s, 1H)

5

N-(3-Clorofenil)-2-(2-metilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-15)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

10 δ 2,71 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 4,26 (s, 2H), 6,42-6,49 (m, 3H), 7,18 (ddd, J = 8,1, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,65 (s, 1H)

15

N-(4-terc-Butilfenil)-2-(2-metilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-16)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

20 δ 1,27 (s, 9H), 2,71 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,40-6,49 (m, 3H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H)

N-(Isoquinolin-3-il)-2-(2-metilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-17)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 2,71' (d, J = 4,9 Hz, 3H), 4,27 (s, 2H), 6,39-6,50 (m, 3H), 7,27 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,85 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,58-8,60 (m, 2H), 9,19 (s, 1H), 11,16 (s, 1H)

30 Monoclorhidrato de N-(Adamantan-1-il)-2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-18)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

35 δ 1,65 (s a, 6H), 2,04 (s a, 9H), 4,36 (s, 2H), 6,87 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,87 (s a, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 4,9, 1,2 Hz, 1H), 13,34 (s, 1H)

Diclorhidrato de N-(3,5-dimetilfenil)-2-[2-(piperazin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-19)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

40 δ 2,25 (s, 6H), 3,50-4,30 (m, 8H), 4,39 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 9,20 (s, 2H), 10,35 (s, 1H)

45 Monoclorhidrato de 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)benzamida (compuesto n.º 3-20)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

50 δ 2,26 (s, 6H), 4,25 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,95 (s a, 2H), 10,21 (s, 1H), 13,43 (s a, 1H)

Monoclorhidrato de 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)benzamida (compuesto n.º 3-21)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

55 δ 4,25 (s, 2H), 6,81 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,35 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,92 (s a, 2H), 10,51 (s, 1H), 13,33 (s a, 1H)

60 Monoclorhidrato de 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-terc-butylfenil)benzamida (compuesto n.º 3-22)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

65 δ 1,28 (s, 9H), 4,25 (s, 2H), 6,82 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,33 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,53 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,90 (s a, 2H), 10,29 (s, 1H), 13,36 (s a, 1H)

ES 2 368 153 T3

Monoclorhidrato de 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)benzamida (compuesto n.º 3-23)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 4,25 (s,2H), 6,81 (d, J = 6,7 Hz,1H), 6,84 (s,1H), 7,35 (m,1H), 7,37 (d,J= 8,9Hz,2H), 7,43-7,49 (m,2H), 7,57 (d,J= 6,7 Hz, 1H), 7,83 (s,1H), 7,83 (d,J=8,9Hz,2H), 7,88 (sa,2H), 10,57 (s,1H), 13,41 (s a,1H)

Monoclorhidrato de 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(isoquinolin-3-il)benzamida (compuesto n.º 3-24)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

10 δ 4,27 (s,2H), 6,83 (d, J = 6,7 Hz,1H), 6,87 (s,1H), 7,35 (m,1H), 7,44-7,46 (m,2H), 7,58 (d,J=8,2 Hz,1H), 7,64 (d,J=7,0 Hz, 1H), 7,76 (t,J = 7,0 Hz, 1H), 7,84 (d,J = 6,7 Hz, 1H), 7,97 (d,J = 8,2 Hz,1H), 8,00 (s a, 2H), 8,09 (d,J = 8,2 Hz,1H), 8,59 (s,1H), 9,20 (s,1H), 10,99 (s,1H), 13,51 (s a,1H)

2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-isopropilfenil)benzamida (compuesto n.º 3-25)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

20 δ 1,20 (d,J = 7,0 Hz,6H), 2,86 (m,1H), 4,06 (s,2H), 5,86 (s,2H), 6,43 (s,1H), 6,49 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 6,98 (d,J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d,J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (t,J = 8,2 Hz,1H), 7,43 (d,J=7,6Hz,1H), 7,51 (d,J=7,6Hz,1H), 7,54 (d,J=8,2Hz,1H), 7,64 (sa,1H), 7,79 (d,J= 5,2Hz,1H), 10,28 (s,1H)

2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-cloro-3-metilfenil)benzamida (compuesto n.º 3-26)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 2,32 (s, 3H), 4,06 (s,2H), 5,87 (s, 2H), 6,42 (s,1H), 6,48 (d,J= 5,2 Hz,1H), 7,28 (t,J = 7,6 Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,6 Hz,1H), 7,43 (t,J = 7,6 Hz,1H), 7,44 (d,J = 7,6 Hz,1H), 7,51 (d,J = 7,6 Hz,1H), 7,55 (d,J = 8,6 Hz,1H), 7,75 (s a,1H), 7,79 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 10,42 (s,1H)

2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(1H-indazol-6-il)benzamida (compuesto n.º 3-27)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

35 δ 4,08 (s,2H), 5,86 (s,2H), 6,43 (s,1H), 6,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,26 (d,J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (t,J = 7,3 Hz, 1H), 7,43 (t,J = 7,6 Hz,1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d,J=7,6 Hz, 1H), 7,68 (d,J = 8,6 Hz,1H), 7,85 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 7,99 (s a, 1H), 8,26 (s a,1H), 10,50 (s, 1H), 12,93 (s,1H)

3-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)tiofeno-2-carboxamida (compuesto n.º 3-28)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

40 δ 2,25 (s,6H), 4,10 (s,2H), 5,88 (s,2H), 6,40 (s,1H) 6,46 (d,J = 5,1 Hz,1H), 6,74 (s,1H), 7,20 (d,J = 5,1 Hz,1H), 7,26 (s,2H), 7,79 (d,J = 5,1 Hz,1H), 7,82 (d,J = 5,1 Hz,1H), 9,83 (s,1H)

2-(3-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-29)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)

45 δ 2,30 (s,6H), 4,15-4,60 (s a,2H), 4,38 (s,2H), 6,81 (s, 1H), 7,09 (d,J=4,9Hz,1H), 7,13 (dd, J=7,6, 4,9Hz, 1H),7,24 (s, 2H), 7,86-7,88 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,53 (dd, J=4,9, 1,8 Hz, 1H)

2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-30)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

50 δ 2,15 (s,6H), 4,23 (s,2H), 5,85 (s,2H), 6,45 (s,1H), 6,48 (dd,J = 5,2,1,2 Hz,1H), 7,23-7,27 (m,3H), 7,77 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,88 (dd,J = 7,6,1,5 Hz,1H), 8,09 (s,1H), 8,55 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 10,09 (s,1H)

2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-difluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-31)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

55

δ 4,24 (s,2H), 5,83 (s,2H), 6,45 (d,J = 0,6 Hz,1H), 6,48 (dd,J = 5,2,1,5 Hz, 1H), 7,18 (d,J= 8,8 Hz,2H), 7,18 (t,J= 74,1 Hz, 1H), 7,29 (dd,J = 7,6,4,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (dd,J = 5,2,0,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,8,1,7 Hz, 1H), 10,55 (s,1H)

5 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-terc-butilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-32)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)

10 δ 1,27 (s,9H), 4,24 (s,2H), 5,83 (s,2H), 6,45 (s,1H), 6,48 (dd,J = 5,2,1,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,36 (d,J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz,2H), 7,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H)

2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-metilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-33)

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)

20 δ 2,30 (s,3H), 4,24 (s,2H), 5,84 (s,2H), 6,45 (s,1H), 6,48 (dd,J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 6,93 (d,J=7,8Hz,1H), 7,22 (t,J=7,8 Hz, 1H), 7,28 (dd,J=7,6,4,9 Hz, 1H), 7,46 (d,J=7,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,39 (s, 1H)

2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-34)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)

25 δ 4,25 (s,2H), 5,84 (s,2H), 6,45 (s,1H), 6,48 (dd,J = 5,4,1,5 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz,2H), 7,77 (d,J=5,4 Hz, 1H), 7,92 (d,J=8,3 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,61 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,83 (s,1H)

2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-35)

30 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

35 δ 4,25 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,45 (s,1H), 6,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,31 (dd,J = 7,6, 4,9 Hz,1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz,1H), 7,72 (dd,J =8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,00 (dd,J = 7,6,1,8 Hz,1H), 8,09 (d, J = 2,4 Hz,1H), 8,61 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,82 (s, 1H)

2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-36)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)

40 δ 4,25 (s,2H), 5,84 (s,2H), 6,45 (s,1H), 6,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,48 (d,J = 7,1 Hz, 1H), 7,61 (dd,J =8,1,7,1Hz,1H), 7,77 (d,J=5,1Hz,1H), 7,91 (d,J =8,1Hz,1H), 8,02 (dd,J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,19 (s,1H) 8,61 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,80 (s,1H)

45 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-37)

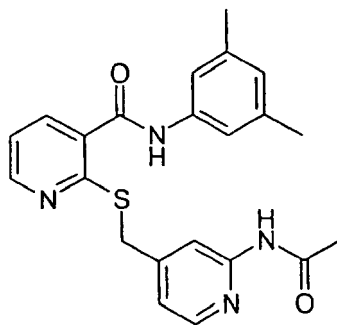
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

50 δ 1,20 (d,J=7,0 Hz, 6H), 2,87 (m,1H), 4,24 (s,2H), 5,83 (s,2H), 6,45 (s a,1H), 6,48 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 7,00 (d,J = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz,1H), 7,28 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,52 (d,J = 7,6 Hz,1H), 7,60 (s,1H), 7,77 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 7,94 (dd,J = 7,6,1,5 Hz, 1H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H)

Ejemplo 4

55 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-1)

60 Se añadió anhídrido acético (1,0 ml, 10 mmol) a una disolución de monoclóhidrato de 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-1, 1,0 g, 2,5 mmol) en piridina (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (30 ml) a la mezcla de reacción, entonces se lavó el conjunto con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y entonces se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó la fase orgánica a presión reducida, y se retiró por filtración el sólido resultante con hexano/ acetato de etilo (1:1) proporcionando 770 mg del compuesto objetivo como un cristal incoloro (Rendimiento del 76%).



O se sintetizó también el compuesto en el siguiente procedimiento. Se suspendieron N-(3,5-dimetilfenil)-2-tioxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 10-1, 200 mg, 0,77 mmol) y 2-acetilamino-4-metanosulfoniloximetilpiridina (compuesto de referencia n.º 13-1, 190 mg, 0,77 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) con enfriamiento con hielo y bajo atmósfera de nitrógeno, entonces se añadió trietilamina (0,22 ml, 1,5 mmol) a la misma, y entonces se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la mezcla de reacción, y entonces se lavó el conjunto con agua (30 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se retiró por filtración el sólido resultante con la mezcla de disolventes que consistía en diisopropil éter y acetato de etilo y se secó a presión reducida a 40°C proporcionando 250 mg del compuesto objetivo como un sólido amarillo pálido. (Rendimiento del 81%)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

2,05 (s,3H), 2,25 (s,6H), 4,39 (s,2H), 6,76 (s,1H), 7,09 (dd,J =5,2,1,5 Hz,1H), 7,28 (m,1H), 7,32 (s,2H), 7,92 (dd,J = 7,6,1,8 Hz,1H), 8,15-8,18 (m,2H), 8,57 (dd,J = 5,2, 1,5 Hz,1H), 10,29 (s,1H), 10,40 (s,1H)

Tal como se describe a continuación, los compuestos (n.º 4-2~68) se obtuvieron utilizando los correspondientes compuestos seleccionados de los compuestos (n.º 3-1~37), compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto (n.º 4-1).

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-propionilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-2)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,05 (t,J = 7,3 Hz,3H), 2,25 (s,6H), 2,36 (q,J = 7,3 Hz,2H), 9,39 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,09 (d,J = 5,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,32 (s,2H), 7,93 (dd,J = 7,6, 1,5 Hz,1H), 8,16 (s,1H), 8,17 (s,1H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 10,30 (s,1H), 10,35 (s,1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-trifluoroacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-3)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,25 (s,6H), 4,45 (s,2H), 6,76 (s,1H), 7,27-7,32 (m,4H), 7,93 (dd,J=7,6,1,7 Hz, 1H), 8,03 (s,1H),8,31 (d,J=4,9Hz,1H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,30 (s,1H), 11,97 (s a, 1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-isobutilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-4)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,06 (d,J = 6,7 Hz,6H), 2,25 (s,6H),2,72 (m,1H),4,40 (s,2H), 6,76 (s,1H),7,10 (dd,J = 4,9, 1,8Hz,1H),7,28 (dd,J=7,6,4,9 Hz, 1H), 7,32 (s,2H), 7,93 (dd,J = 7,6,1,8 Hz,1H), 8,17-8,19 (m,2H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 10,30 (s,1H), 10,34 (s,1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-pivaloilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-5)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ 1,30 (s,9H), 2,32 (s,6H), 4,49 (s,2H), 6,80 (d,J = 0,7 Hz,1H), 7,07-7,13 (m,2H), 7,29 (s,2H), 7,86 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,00 (s a, 1H), 8,11-8,15 (m,2H), 8,31 (d,J = 0,7 Hz,1H), 8,51 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-trifluorometanosulfonilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida(compuesto n.º 4-6)

ES 2 368 153 T3

- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)
- δ 2,26 (s,6H), 4,43 (s,2H), 6,77 (s,1H), 7,14 (d,J = 6,3 Hz, 1H), 7,28-7,32 (m,3H), 7,72 (s, 1H), 7,95-7,99 (m,2H), 8,53 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,29 (s,1H), 13,99 (s a,1H)
- 5 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metanosulfonilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-7)
- ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)
- 10 δ 2,32 (s,6H), 2,94 (s,3H), 4,42 (s,2H), 6,81 (s,1H), 6,85 (dd,J = 6,1, 1,5 Hz, 1H), 7,13 (dd,J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz,1H), 7,91 (s,1H), 8,03 (d, J = 6,1 Hz,1H), 8,51 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 11,80 (s a,1H)
- 15 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-8)
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)
- 20 δ 1,20 (d,J = 6,8 Hz, 6H), 2,06 (s,3H), 2,87 (m,1H), 4,39 (s,2H), 7,00 (d,J = 7,6 Hz,1H), 7,10 (dd,J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,23-7,30 (m,2H), 7,51 (d,J=7,8 Hz,1H), 7,59 (s,1H), 7,96 (d,J = 5,9 Hz,1H), 8,15-8,18 (m,2H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,39 (s, 1H), 10,40 (s,1H)
- 25 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(indan-5-il)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-9)
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)
- 30 δ 1,97-2,06 (m,2H), 2,06 (s,3H), 2,79-2,87 (m,4H), 4,39 (s,2H), 7,09 (d,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,17 (d,J = 7,8 Hz,1H), 7,28 (dd, J =7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J=8,3 Hz,1H), 7,61 (s,1H), 7,93 (d,J = 5,9 Hz,1H) 8,15-8,18 (m,2H), 8,57 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,33 (s,1H), 10,40 (s,1H)
- 35 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-10)
- ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)
- 40 δ 2,06 (s,3H), 4,40 (s,2H), 7,09 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,29 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,41 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,72 (d,J = 8,6 Hz, 2H), 7,98 (dd,J=7,6,1,8 Hz,1H), 8,16 (s,1H), 8,17 (d,J=5,2Hz,1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 10,40 (s,1H), 10,59 (s,1H)
- 45 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-11)
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)
- 50 δ 2,06 (s,3H), 4,40 (s,2H), 7,10 (dd,J = 5,2,1,6 Hz, 1H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,8 Hz, 1H), 7,37 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,80 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,98 (dd,J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,14-8,18 (m,2H), 8,60 (dd,J = 4,8,1,7 Hz,1H), 10,41 (s, 1H), 10,66 (s,1H)
- 55 2-[2-(N-Acetil-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-12)
- ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)
- 60 δ 1,96 (s, 3H), 2,25 (s,6H),3,22 (s,3H), 4,43 (s,2H),6,76 (s,1H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,32 (s,2H), 7,52 (s, 1H), 7,93 (dd, J=7,6,1,5 Hz, 1H), 8,34 (d,J = 4,9 Hz, 1H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,31 (s, 1H)
- 65 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(quinolin-6-il)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-13)
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)
- 70 δ 2,06 (s,3H), 4,42 (s,2H), 7,11 (d,J= 5,2 Hz,1H), 7,33 (dd,J = 7,6, 4,9Hz, 1H), 7,51 (dd,J=8,2,4,3Hz, 1H), 7,89 (dd,J=9,2,2,4 Hz,1H), 8,00 (d,J = 9,2 Hz,1H), 8,05 (dd,J = 7,6,1,5 Hz,1H), 8,15-8,20 (m,2H), 8,34 (d,J=7,6Hz,1H), 8,51 (d,J=2,4 Hz, 1H), 8,62 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 8,81 (dd,J = 4,3,1,5 Hz, 1H), 10,40 (s,1H), 10,80 (s,1H)
- 75 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida(compuesto n.º 4-14)
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)
- 80 δ 2,06 (s,3H), 4,41 (s, 2H), 7,10 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,58 (d,J=9,0.Hz,1H), 7,71 (d,J = 9,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,16 (s,1H), 8,17 (d, J = 4,9 Hz,1H), 8,61 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,41 (s,1H), 10,80 (s, 1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(isoquinolin-3-il)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-15)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 2,05 (s,3H), 4,40 (s,2H), 7,11 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,15-8,20 (m, 2H), 8,58-8,60 (m, 2H), 9,19 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 11,16 (s, 1H)

10 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-clorofenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-16)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 2,06 (s,3H), 4,40 (s,2H), 7,10 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 7,6,1,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,64 (s, 1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-terc-butilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-17)

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 1,27 (s,9H), 2,06 (s,3H), 9,39 (s,2H), 7,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,94 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 8,15-8,17 (m, 2H), 8,57 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H), 10,41 (s, 1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-18)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 2,06 (s,3H), 2,23 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 4,39 (s,2H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,16-8,17 (m, 2H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,41 (s, 1H), 10,44 (s, 1H)

35 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-fluoro-4-metilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-19)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

40 δ 2,06 (s, 3H), 2,20 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,09 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,15-8,17 (m, 2H), 8,59 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 10,41 (s, 1H), 10,56 (s, 1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-metilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-20)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 2,06 (s,3H), 2,30 (s,3H), 4,40 (s,2H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,16-8,17 (m, 2H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H), 10,41 (s, 1H)

50 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(1H-indazol-5-il)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-21)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

55 δ 2,06 (s,3H), 4,40 (s,2H), 7,10 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,98 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,15-8,18 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,41 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 13,03 (s, 1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(1H-indazol-6-il)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-22)

60 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

65 δ 2,06 (s,3H), 4,41 (s,2H), 7,10 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97-8,00 (m, 2H), 8,16-8,18 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,41 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 12,97 (s, 1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,4-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-23)

ES 2 368 153 T3

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 2,06 (s,3H), 2,18 (s,3H), 2,20 (s,3H), 4,40 (s,2H), 7,08-7,10 (m,2H), 7,27 (dd, J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,39 (d,J = 8,1 Hz,1H), 7,48 (s,1H), 7,93 (dd, J = 7,6,1,6 Hz,1H), 8,16-8,17 (m,2H), 8,57 (dd,J = 4,9, 1,6 Hz,1H), 10,29 (s,1H), 10,40 (s,1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-diclorofenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-24)

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,06 (s,3H), 4,41 (s,2H), 7,10 (dd,J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 2H), 8,01 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz,1H), 8,17 (s, 1H), 8,17 (d,J= 5,1 Hz, 1H), 8,61 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,41 (s, 1H), 10,77 (s, 1H)

15 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-25)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

20 δ 2,06 (s,3H), 4,41 (s,2H), 7,10 (dd,J = 5,1, 1,6 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,73 (d,J = 8,5 Hz,2H), 7,92 (d,J = 8,5 Hz, 2H), 8,01 (dd,J=7,6,1,7 Hz,1H), 8,16 (s,1H), 8,17 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,61 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,41 (s,1H), 10,81 (s,1H)

25 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-n-propilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-26)

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 0,88 (t,J = 7,3 Hz,3H), 1,52-1,60 (m,2H), 2,06 (s,3H), 2,50-2,53 (m,2H), 4,39 (s,2H), 7,09 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz,2H), 7,28 (dd,J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,59 (d,J = 8,4Hz,2H), 7,94 (dd,J=7,6,1,7 Hz, 1H), 8,16 (s,1H), 8,16 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,57 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,38 (s,1H), 10,90 (s, 1H)

2-[2-(N-Acetil-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-clorofenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-27)

35 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,95 (s,3H), 3,22 (s,3H), 4,43 (s,2H), 7,29-7,31 (m,2H), 7,42 (dd, J = 6,7, 2,1Hz,2H), 7,52 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,5 Hz,1H), 8,34 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 10,60 (s,1H)

40 2-[2-(N-Acetil-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-28)

40 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 1,95 (s,3H), 3,22 (s,3H), 4,44 (s,2H), 7,30-7,32 (m,2H), 7,38 (d,J = 8,3 Hz,2H), 7,52 (s,1H), 7,80 (d,J = 8,3 Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,34 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,66 (s,1H)

2-[2-(N-Acetil-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-terc-butilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-29)

¹H-RMN (900 MHz, DMSO-d₆)

50 δ 1,27 (s,9H), 1,95 (s,3H), 3,22 (s,3H), 4,43 (s,2H), 7,28-7,30 (m,2H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz,2H), 7,51 (s,1H), 7,60 (d,J = 8,5 Hz,2H), 7,95 (d,J = 6,1 Hz,1H), 8,34 (d,J = 5,1 Hz,1H) 8,58 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,39 (s,1H)

2-[2-(N-Acetil-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(isoquinolin-3-il)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-30)

55 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,95 (s,3H), 3,22 (s,3H), 4,45 (s,2H), 7,28-7,31 (m,2H), 7,52 (s,1H), 7,58 (m,1H), 7,75 (m,1H), 7,98 (d,J = 8,1 Hz,1H), 8,06-8,09 (m,2H), 8,35 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,58-8,60 (m,2H), 9,20 (s,1H), 11,17 (s,1H)

60 2-[2-(N-Metil-N-propionilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-31)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

65 δ 0,93 (t,J = 7,3 Hz,3H), 2,22 (q,J = 7,3 Hz,2H), 3,21 (s,3H), 4,44 (s,2H), 7,30-7,32 (m,2H), 7,37 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,50 (s, 1H), 7,81 (d,J=8,9Hz,2H), 8,00 (dd,J=7,6, 1,8Hz,1H), 8,35 (d,J=4,9Hz,1H), 8,60 (dd,J=4,7,1,8Hz,1H), 10,66 (s,1H)

ES 2 368 153 T3

N-(3-Clorofenil)-2-[2-(N-metil-N-propionilamino)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-32)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,22 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,19 (ddd, J = 7,9, 2,1, 0,9 Hz, 1H), 7,31-7,32 (m, 2H), 7,39 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,64 (s, 1H)

10 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(2,2-dimetilpropil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-33)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 0,90 (s, 9H), 2,06 (s, 3H), 3,04 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 7,08 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-34)

20 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 2,06 (s, 3H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,57 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 10,41 (s, 1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-9-ilmetiltio)-N-(2-clorofenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-35)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 2,06 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,11 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,16-8,19 (m, 2H), 8,60 (dd, J = 4,6, 1,7 Hz, 1H), 10,23 (s, 1H), 10,42 (s, 1H)

35 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(5-cloro-2,4-di metoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-36)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

40 δ 2,06 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,15-8,18 (m, 2H), 8,57 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H), 10,41 (s, 1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-37)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 2,06 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 4,38 (s, 2H), 7,10 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 3H), 7,90 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,15-8,18 (m, 2H), 8,56 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 10,08 (s, 1H), 10,41 (s, 1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-38)

50 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,26 (s, 6H), 2,80 (s, 4H), 4,48 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,31 (s, 1H)

55 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-39)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

60 δ 2,25 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 3H), 7,91-7,94 (m, 2H), 8,13 (d, J = 5,4, 4 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H), 10,30 (s, 1H)

2-[2-(4-Clorofenil)sulfonilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-40)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

65

δ 2,26 (s,6H), 4,34 (s,2H), 6,77 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,27-7,31 (m,2H), 7,34 (s,2H), 7,51 (d,J = 7,6 Hz,2H), 7,77-7,80 (m, 3H), 7,97 (d,J = 6,3 Hz,1H), 8,50 (m,1H), 10,31 (s,1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(1-oxo-3-buten-1-ilamino)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-41)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,25 (s,6H), 3,16-3,20 (m,2H), 4,40 (s,2H), 5,10-5,19 (m,2H), 5,98 (m,1H), 6,76 (s,1H), 7,11 (dd,J=5,1, 1,5 Hz,1H), 7,28 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,32 (s,2H), 7,92 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,15 (s,1H), 8,18 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,57 (m,1H), 10,29 (s, 1H), 10,44 (s,1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil) benzamida (compuesto n.º 4-42)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,06 (s,3H), 4,24 (s,2H), 7,05 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,30 (t,J = 7,3 Hz,1H), 7,39 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,44 (t,J = 7,3 Hz,1H), 7,48 (d,J = 7,3 Hz, 1H), 7,52 (d,J = 7,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J= 8,9 Hz,2H), 8,11 (s,1H), 8,17 (d,J= 5,2 Hz, 1H), 10,43 (s,1H), 10,98 (s,1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)benzamida (compuesto n.º 4-43)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,07 (s,3H), 2,25 (s,6H), 4,23 (s,2H), 6,74 (s,1H), 7,06 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 7,28 (m,1H), 7,35 (s,2H), 7,40 (m,1H), 7,45 (d,J = 9,2 Hz,1H), 7,48 (m,1H), 8,11 (s,1H), 8,18 (dd,J = 5,2,0,6 Hz, 1H), 10,18 (s,1H), 10,44 (s,1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-terc-butilfenil)benzamida (compuesto n.º 4-44)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,27 (s, 9H), 2,07 (s,3H), 4,23 (s,2H), 7,06 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,28 (t,J = 7,3 Hz, 1H), 7,35 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,41 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,47 (d,J=7,3Hz,1H), 7,50 (d,J=7,3Hz,1H), 7,63 (d,J= 8,6 Hz,2H), 8,11 (s,1H), 8,18 (d,J= 4,9 Hz,1H), 10,26 (s,1H), 10,43 (s,1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)benzamida (compuesto n.º 4-45)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,06 (s,3H), 4,24 (s,2H), 7,06 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,30 (t,J = 7,6 Hz,1H), 7,35 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,43 (t,J = 7,6 Hz,1H), 7,49 (d,J = 7,6 Hz,1H), 7,53 (d,J = 7,6 Hz,1H), 7,83 (d,J= 8,6 Hz,2H), 8,11 (s,1H), 8,17 (d,J = 5,2 Hz,1H), 10,43 (s,1H), 10,54 (s,1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(isoquinolin-3-il)benzamida (compuesto n.º 4-46)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,06 (s,3H), 4,24 (s,2H),7,07 (d,J= 4,9 Hz, 1H), 7,29 (t,J = 7,6 Hz,1H), 7,43 (t,J = 7,6 Hz,1H), 7,48 (d,J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (t,J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d,J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (t,J = 7,6 Hz, 1H), 7,97 (d,J = 7,6 Hz, 1H), 8,08 (d,J = 7,6 Hz,1H), 8,11 (s,1H), 8,17 (d,J = 4,9 Hz,1H), 8,60 (s,1H), 9,18 (s,1H), 10,43 (s,1H), 10,95 (s,1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-isopropilfenil)benzamida (compuesto n.º 4-47)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,20 (d,J = 7,0 Hz,6H), 2,07 (s,3H), 2,86 (m,1H), 4,24 (s,2H), 6,98 (d,J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,24 (t,J= 7,6 Hz,1H), 7,28 (t,J=7,6Hz,1H), 7,41 (t,J=7,6Hz,1H), 7,46 (d,J = 7,6 Hz,1H), 7,52 (d,J = 7,6 Hz,1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (s,1H), 8,11 (s,1H), 8,18 (d,J = 5,2 Hz,1H), 10,27 (s,1H), 10,44 (s,1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-cloro-3-metilfenil)benzamida (compuesto n.º 4-48)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,06 (s,3H), 2,32 (s,3H), 4,23 (s, 2H), 7,06 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d,J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz,1H), 7,48 (d,J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d,J = 7,6 Hz,1H), 7,53 (m, 1H), 7,74 (s,1H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,43 (s,1H)

ES 2 368 153 T3

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(1H-indazol-6-il)benzamida (compuesto n.º 4-49)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 2,06 (s,3H), 4,25 (s,2H), 7,07 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,26 (d,J = 8,6 Hz,1H), 7,31 (t,J = 7,3 Hz,1H), 7,42 (t,J = 7,3 Hz,1H), 7,49 (d,J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (d,J = 7,3 Hz,1H), 7,68 (d,J = 8,6 Hz,1H), 7,99 (s,1H), 8,11 (s,1H), 8,17 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,25 (s, 1H), 10,43 (s,1H), 10,49 (s,1H), 12,93 (s,1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(2,2-dimetilpropil)benzamida (compuesto n.º 4-50)

10 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 0,91 (s,9H), 2,07 (s,3H), 3,04 (d,J = 6,4 Hz,2H), 4,20 (s,2H), 7,05 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,22 (t,J = 7,6 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m,2H), 7,40 (d,J = 7,6 Hz,1H), 8,09 (s a, 1H), 8,18 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 10,43 (s, 1H)

3-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-terc-butilfenil)tiofeno-2-carboxamida (compuesto n.º 4-51)

20 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,27 (s,9H), 2,06 (s,3H), 4,27 (s,2H),6,99 (d,J = 4,9 Hz, 1H), 7,24 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 7,34 (d,J = 8,9 Hz, 2H), 7,52 (d,J = 8,9 Hz, 2H), 7,83 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 8,11 (s,1H), 8,16 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,90 (s,1H), 10,43 (s, 1H)

3-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(1H-indazol-6-il) tiofeno-2-carboxamida (compuesto n.º 4-52)

25 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 2,04 (s,3H), 4,28 (s,2H), 7,01 (d,J = 4,9 Hz,1H), 7,20 (d,J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H) 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,99 (s a, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,16 (d,J= 4,9 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 12,94 (s, 1H)

3-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(isoquinolin-3-il) tiofeno-2-carboxamida (compuesto n.º 4-53)

35 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,96 (s,3H), 4,31 (s,2H), 6,92 (d, J = 5,2 Hz,1H), 7,32 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 7,93 (d,J = 7,6 Hz, 1H), 8,03 (s,1H), 8,08 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (d,J = 7,6 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,17 (s,1H), 10,32 (s,1H), 10,55 (s,1H)

3-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(2,2-dimetilpropil)tiofeno-2-carboxamida (compuesto n.º 4-54)

40 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 0,85 (s,9H), 2,07 (s,3H), 3,01 (d,J = 6,1 Hz,2H), 4,24 (s,2H), 6,88 (d,J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,23 (d,J = 5,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,94 (d,J = 6,1 Hz, 1H), 8,04 (s a,1H), 8,16 (d, J = 5,1 Hz,1H), 10,45 (s,1H)

3-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]tiofeno-2-carboxamida (compuesto n.º 4-55)

50 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,06 (s,3H), 2,71 (t,J = 7,3 Hz,2H), 3,33-3,38 (m,2H), 3,71 (s,3H), 4,19 (s, 2H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz,2H), 6,95 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,15 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,71 (d,J = 5,2Hz,1H), 8,06 (t,J = 5,5 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,18 (d,J = 4,9 Hz,1H), 10,46 (s,1H)

3-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)tiofeno-2-carboxamida (compuesto n.º 4-56)

55 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

60 δ 2,05 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 4,27 (s,2H), 6,74 (s, 1H), 6,97 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,22-7,27 (m,3H), 7,83 (d,J = 5,1Hz, 1H), 8,11 (s,1H), 8,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 9,82 (s,1H), 10,43 (s,1H)

3-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil) tiofeno-2-carboxamida (compuesto n.º 4-57)

65 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)

ES 2 368 153 T3

δ 2,11 (s,3H), 3,96 (s, 2H), 6,44 (dd,J = 6,7, 1,9 Hz,1H), 7,16 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 7,26 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,46 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,57 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,00 (d,J = 6,7 Hz,1H), 8,03 (s,1H), 8,07 (s,1H), 9,79 (s,1H)

3-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)tiofeno-2-carboxamida (compuesto n.º 4-58)

¹H-RMN (900 MHz, CDCl₃)

δ 2,10 (s,3H), 3,98 (s,2H), 6,48 (dd,J=5,1, 1,7Hz,1H), 7,15 (d,J = 0,7Hz,1H), 7,17 (d,J=5,1Hz,2H), 7,54 (dd,J=7,8,2,2Hz, 1H), 7,58 (d,J = 5,1 Hz,2H), 8,00-8,02 (m,2H), 8,09 (s,1H), 9,84 (s,1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-59)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,25 (s,6H), 3,35 (s,3H), 4,04 (s,2H), 4,42 (s,2H), 6,76 (s,1H), 7,15 (dd,J = 5,2,1,5 Hz,1H), 7,28 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,32 (s,2H), 7,93 (dd,J = 7,6,1,8 Hz,1H), 8,17 (s,1H), 8,19 (d,J = 4,9 Hz,1H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,5 5 Hz,1H), 9,89 (s,1H), 10,30 (s,1H)

2-(2-Metoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-60)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 3,35 (s,3H), 4,03 (s,2H), 4,43 (s,2H), 7,15 (dd,J = 5,2,1,5 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6, 4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,80 (d,J=8,6Hz,2H), 7,99 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,17 (s,1H), 8,19 (dd,J = 5,2,0,6 Hz,1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 9,89 (s,1H), 10,66 (s,1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-fenoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-61)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,25 (s,6H), 4,41 (s,2H), 4,76 (s,2H), 6,76 (s,1H), 7,03-7,09 (m,3H),7,16 (d,J= 4,9 Hz, 1H), 7,27 (dd,J=7,6,4,9 Hz,1H), 7,28-7,30 (m,3H), 7,31 (s, 1H), 7,92 (dd,J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,22 (d,J= 4,9 Hz, 1H), 8,56 (dd,J=4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,30 (s, 1H), 10,43 (s, 1H)

2-(2-Acetoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-cloro fenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-62)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,10 (s, 3H), 4,41 (s,2H), 4,68 (s,2H), 7,14 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 7,29 (dd,J 7,6,4,9 Hz,1H), 7,41 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz,2H), 7,98 (dd,J = 7,6,1,5 Hz, 1H), 8,10 (s a,1H), 8,20 (d,J=5,2 Hz, 1H), 8,58 (dd,J=4,9, 1,5Hz,1H), 10,59 (s, 1H), 10,60 (s,1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(3-metanosulfonilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-63)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)

δ 2,32 (s,6H), 3,07 (s,3H), 4,36 (s,2H), 6,83 (s,1H), 7,21-7,25 (m,4H), 7,90 (d, J = 6,4 Hz,1H), 7,94 (s,1H), 8,33 (d,J = 4,9 Hz,1H), 8,72 (dd,J= 4,5,1,5 Hz,1H), 8,78 (s,1H), 10,64 (s,1H)

2-(3-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-64)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ 2,19 (s,3H), 2,30 (s,6H), 4,31 (s,2H), 6,81 (s,1H), 7,16-7,22 (m,2H), 7,25 (s,2H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz,1H), 8,18 (d, J = 5,1 Hz,1H), 8,48-8,52 (m,2H), 8,94 (s,1H), 9,38 (s,1H)

N-(4-Acetoxi-3,5-dimetilfenil)-2-(2-acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-65)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,06 (s,3H), 2,07 (s,6H), 2,33 (s,3H), 4,39 (s,2H), 7,10 (dd,J = 5,2,1,5 Hz,1H), 7,29 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H) 7,42 (s,2H), 7,94 (dd, J = 7,6,1,8 Hz, 1H), 8,16-8,18 (m, 2H), 8,58 (dd,J= 4,9, 1,8 Hz,1H), 10,38 (s, 1H), 10,41 (s, 1H)

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-66)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 2,06 (s,3H), 4,41 (s,2H), 7,10 (dd,J = 5,1, 1,6 Hz,1H), 7,32 (dd,J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,61 (dd,J = 8,3,7,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,3 Hz,1H), 8,03 (dd, J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,16-8,18 (m, 3H), 8,61 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,41 (s, 1H), 10,79 (s, 1H)

2-[2-(4-Hidroxicarbonilbutiril)aminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-67)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)

10 δ 1,73-1,82 (m,2H), 2,24 (t,J = 7,6 Hz,2H), 2,25 (s,6H), 2,39 (t,J = 7,3 Hz,2H), 4,39 (s,2H), 6,76 (s, 1H), 7,10 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,28 (dd,J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,32 (s,2H), 7,92 (dd,J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,17 (d,J = 6,6 Hz, 1H), 8,17 (s,1H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,31 (s,1H), 10,40 (s,1H), 12,04 (s a, 1H)

15 2-[2-(3,5-Dioxomorfolin-4-il)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-68)

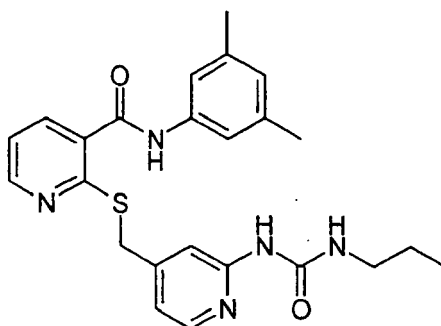
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)

20 δ 2,25 (s,6H), 4,48 (s,2H), 4,54 (s,4H), 6,76 (s,1H), 7,29 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,33 (s,2H), 7,45 (s,1H), 7,53 (d,J=4,9 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 4,9 Hz,1H), 8,57 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,33 (s,1H)

Ejemplo 5

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(N'-n-propilureido)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 5-1)

25 Se añadió isocianato de n-propilo (20 mg, 0,23 mmol) a una disolución de 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (La base libre del compuesto n.º 3-1, 28 mg, 0,077 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,60 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 4 horas a 80°C. Se añadió acetato de etilo (10 ml) a la mezcla de reacción, se lavó el conjunto con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), y entonces se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó la fase orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando 12 mg del compuesto objetivo como un sólido incoloro (Rendimiento del 33%).



35 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

40 δ 0,87 (t,J = 7,6 Hz,3H), 1,46 (m,2H), 2,25 (s,6H), 3,11 (m, 2H), 4,33 (s,2H), 6,76 (s, 1H), 6,93 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,32 (s,2H), 7,37 (s,1H), 7,93 (dd,J = 7,6, 1,5 Hz,1H), 8,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,57 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 9,13 (s, 1H), 10,29 (s, 1H)

Tal como se describe a continuación, los compuestos (N.5-2~6) se obtuvieron utilizando los correspondientes compuestos seleccionados de los compuestos de referencia (n.º 3-1-37), compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto (n.º 5-1).

45 2-[2-(N'-terc-Butilureido)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 5-2)

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

50 δ 1,30 (s,9H), 2,25 (s,6H), 4,33 (s,2H), 6,76 (s,1H), 6,91 (d,J= 5,2Hz,1H), 7,28 (dd,J=7,6,4,9Hz,1H), 7,32 (s,2H), 7,42 (s, 1H), 7,93 (dd,J = 7,6, 1,5 Hz,1H), 8,03 (d, J = 5,2 Hz,1H), 8,06 (s a,1H), 8,57 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 8,91 (s,1H), 10,30 (s, 1H)

2-[2-(N'-4-Clorofenilureido)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 5-3)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,25 (s,6H), 4,38 (s, 2H), 6,76 (s,1H), 7,05 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 7,27-7,50 (m,4H), 7,53-7,56 (m,4H), 7,94 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,2 Hz,1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,30 (s,1H), 10,69 (s,1H)

5

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(N'-metiltioureido)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 5-4)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

10 δ 2,26 (s,6H), 3,05 (d, J = 4,6 Hz,3H), 4,35 (s, 2H),6,76 (s, 1H), 7,05 (dd,J = 5,5,1,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,29 (dd,J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,32 (s,2H), 7,94 (dd, J=7,6,1,5Hz,1H), 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,29 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 11,49 (d,J = 4,6 Hz, 1H)

15 N-(4-Clorofenil)-2-[2-(N'-n-propilureido)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 5-5)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

20 δ 0,87 (t, J = 6,3 Hz,3H), 1,40-1,50 (m,2H), 3,10 (q, J = 6,8 Hz,2H), 4,34 (s,2H), 6,93 (d,J = 5,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (s,1H), 7,42 (d,J = 9,0 Hz,2H), 7,73 (d,J = 9,0 Hz,2H), 7,98 (dd,J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,05 (d,J = 5, Hz, 1H), 8,24 (s a,1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 9,14 (s,1H), 10,59 (s,1H)

2-[2-(N'-n-Propilureido)piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 5-6)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

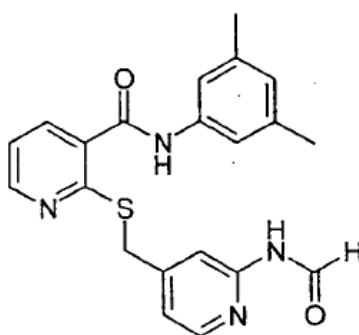
25 δ 0,87 (t,J = 6,3 Hz,3H), 1,43-1,48 (m,2H), 3,11 (q,J = 7,0 Hz,2H), 4,35 (s,2H), 6,93 (d,J = 4,9 Hz, 1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,36-7,38 (m,3H), 7,81 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,99 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (d,J=4,9 Hz,1H), 8,23 (s a, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 9,13 (s,1H), 10,65 (s,1H)

30 Ejemplo 6

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-formilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 6-1)

35 Se disolvió 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (la base libre del compuesto n.º 3-1, 50 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (0,20 ml), se añadió una disolución de N-formilbenzotriazol (19 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (0,2 ml) a la misma, y entonces se sometió la mezcla a reflujo durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con diclorometano (15 ml), y entonces se lavó el conjunto con disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (4,0 ml) dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida proporcionando 60 mg del compuesto objetivo cuantitativamente como un sólido incoloro.

40



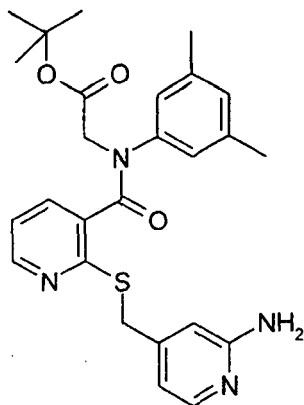
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 2,25 (s, 6H), 3,30 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,28 (dd, J=7,6,4,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,93 (d,J = 7,6 Hz, 1H) 8,16 (m,1H), 8,57 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,30 (s, 1H), 10,54 (s, 1H)

Ejemplo 7

2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(terc-butoxicarbonilmetil)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 7-1)

5 Se añadió gota a gota una disolución de 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (la base libre del compuesto n.º 3-1, 50 mg, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) a una suspensión de hidruro de sodio al 60% (13 mg, 0,30 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,0 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se añadió éster terc-butílico del ácido bromoacético (22 µl, 0,15 mmol) a la
 10 mezcla de reacción, y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en agua con hielo (15 ml), y se extrajo el conjunto con acetato de etilo (15 ml). Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando 45 mg del compuesto objetivo como un sólido amorfo incoloro. (Rendimiento del
 15 69%)



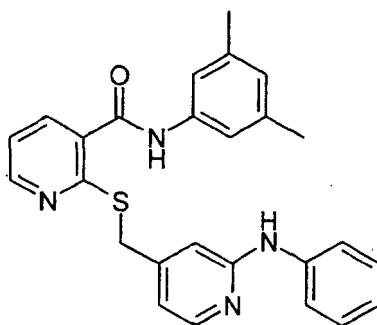
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

20 δ 1,42 (s, 9H), 2,05 (s, 6H), 4,27 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 5,85 (s, 2H), 6,45-6,46 (m, 2H), 6,77-6,79 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 4,9, 0,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H)

Ejemplo 8

25 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-fenilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 8-1)

Mientras se burbujeaba nitrógeno, se añadieron 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (la base libre del compuesto n.º 3-1, 63 mg, 0,18 mmol), carbonato de cesio (130 mg, 0,38 mmol), yodobenceno (37 µl, 0,33 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (8,1 mg, 0,014 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (4,3 mg, 0,0047 mmol) a 1,4-dioxano (2,0 ml). Se agitó la mezcla durante 20
 30 horas a 90°C en el tubo sellado, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (30 ml), y entonces se lavó el conjunto con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Se retiró por filtración el sólido resultante con dietil éter y se secó a presión reducida
 35 proporcionando 31 mg del compuesto objetivo como un sólido incoloro. (Rendimiento del 31%)



¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

- 5 δ 2,25 (s,6H), 4,34 (s,2H), 6,75-6,76 (m,2H), 6,85-6,87 (m,2H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,61 (d,J = 7,6 Hz,2H), 7,93 (d,J = 7,6 Hz,1H), 8,03 (d,J = 5,5 Hz,1H), 8,58 (d,J = 4,9 Hz,1H), 8,97 (s,1H), 10,31 (s, 1H)

Ejemplo 9

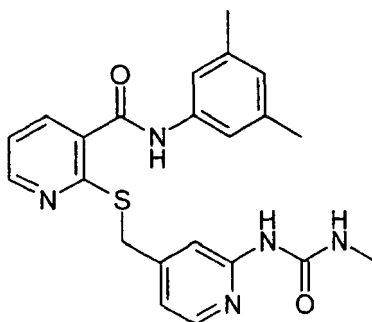
10

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(N'-metilureido)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 9-1)

15

Mientras se burbujeaba nitrógeno, se añadieron 2-(2-bromopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 3-4, 100 mg, 0,23 mmol), carbonato de cesio (91 mg, 0,28 mmol), N-metilurea (52 mg, 0,70 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (8,1 mg, 0,014 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (4,3 mg, 0,0047 mmol) a 1,4-dioxano (2,0 ml). Se agitó la mezcla durante 5 horas a 100°C en el tubo sellado, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (30 ml), y entonces se lavó el conjunto con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) dos veces. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Se retiró por filtración el sólido resultante con acetato de etilo y se secó a presión reducida proporcionando 21 mg del compuesto objetivo como un sólido incoloro. (Rendimiento del 22%)

20



25 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

- δ 2,25 (s, 6H), 2,71 (d,J = 4,6 Hz,3H), 4,33 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,93 (dd,J = 5,3,1,4 Hz, 1H), 7,28 (dd,J = 7,5,4,7 Hz, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,92 (dd,J = 7,5,1,5 Hz, 1H), 8,05 (d,J = 5,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,57 (dd,J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 10,29 (s, 1H)

30

Tal como se describe a continuación, los compuestos (n.º 9-2~4) se obtuvieron utilizando los correspondientes compuestos seleccionados de los compuestos (n.º 3-4~7), compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto (n.º 9-1).

35 2-[2-(N'-Metilureido)piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 9-2)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,70 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 4,34 (s, 2H), 6,93 (dd, J = 5,5, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,99 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 10,66 (s, 1H)

5 N-(9-Clorofenil)-2-[2-(N'-metilureido)piridin-9-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 9-3)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

10 52,71 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 4,34 (s, 2H), 6,93 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,98 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 10,60 (s, 1H)

N-(4-Difluorometoxifenil)-2-[2-(N'-metilureido)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 9-4)

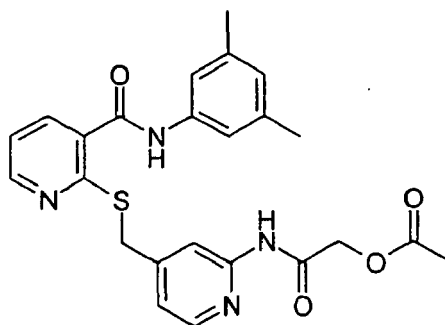
15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

20 δ 2,70 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 4,34 (s, 2H), 6,93 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,4, 1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,97 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 10,55 (s, 1H)

Ejemplo 10

2-(2-Acetoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-1)

25 Mientras se burbujeaba nitrógeno, se añadieron 2-(2-bromopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto de referencia n.º 3-4, 1,9 g, 4,7 mmol), carbonato de cesio (1,8 g, 5,6 mmol), acetoxiacetamida (1,6 g, 5,6 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (810 mg, 1,4 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (430 mg, 0,47 mmol) a 1,4-dioxano (20 ml). Se agitó la mezcla durante 3 horas a 100°C en el tubo sellado y se diluyó con acetato de etilo (300 ml), y entonces se lavó el conjunto con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (300 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando 1,0 g del compuesto objetivo como un sólido amarillo pálido. (Rendimiento del 47%)



35

O también se sintetizó el compuesto tal como se describe a continuación.

40 Se disolvió ácido acetoxiacético (1,2 g, 10 mmol) en piridina (12 ml) a temperatura ambiente, se añadió cloruro de acetoxiacetilo (1,1 ml, 10 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente. Además, se añadió 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (la base libre del compuesto n.º 3-1, 1,0 g, 2,5 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 15 horas. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción, y se lavó el conjunto con ácido clorhídrico 1 N (150 ml) tres veces, disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (150 ml) dos veces y salmuera (150 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Se retiró por filtración el sólido resultante con acetato de etilo, y entonces se secó a presión reducida proporcionando 0,97 g del compuesto objetivo como un sólido marrón. (Rendimiento del 77%)

50 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,10 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 4,40 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,92 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 10,30 (s, 1H), 10,60 (s, 1H)

Tal como se describe a continuación, los compuestos (n.º 10-2~21) se obtuvieron utilizando los correspondientes compuestos seleccionados de los compuestos de referencia (n.º 3-4,5), los compuestos (n.º 3-1~37), compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto (n.º 10-1).

- 5 2-(2-Acetoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-2)
- ¹H-RMN (900 MHz, DMSO-d₆)
- 10 δ 2,09 (s,3H), 4,41 (s,2H), 9,68 (s,2H), 7,14 (dd,J = 5,2,1,5 Hz,1H), 7,30 (dd,J = 7,6, 4,8 Hz,1H), 7,36 (d,J = 8,3 Hz,2H), 7,80 (d,J=8,3Hz,2H), 7,98 (dd,J=7,6,1,8Hz, 1H), 8,10 (s,1H), 8,20 (d,J=5,2Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,8,1,8 Hz, 1H), 10,59 (s, 1H), 10,65 (s,1H)
- 15 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-3)
- ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)
- 20 δ 1,39 (s,9H), 2,25 (s,6H), 3,75 (d,J = 6,3 Hz,2H), 4,40 (s,2H), 6,76 (s,1H), 7,03 (m,1H), 7,12 (dd,J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,32 (s,2H), 7,92 (dd, J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,14 (d,J = 0,7 Hz, 1H), 8,18 (dd, J =5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,57 (dd,J= 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,30 (s, 1H), 10,31 (s, 1H)
- 25 2-[2-(2-Acetoxipropionilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-4)
- ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)
- 30 δ 1,55 (d,J = 6,7 Hz, 3H), 2,19 (s,3H), 2,32 (s,6H), 4,50 (s,2H), 5,31 (q,J = 6,7 Hz, 1H), 6,81 (s,1H), 7,11-7,14 (m,2H), 7,27 (s,2H), 7,85 (dd, J = 7,6,1,8 Hz,1H), 8,03 (s,1H), 8,17 (d, J = 5,2 Hz,1H), 8,29 (s, 1H), 8,43 (s,1H), 8,52 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz, 1H)
- 35 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(3-metoxipropionil)aminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-5)
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)
- 40 δ 2,25 (s, 6H), 2,60 (t,J = 6,2 Hz,2H), 3,21 (s, 3H),3,59 (t,J= 6,2 Hz, 2H), 4,40 (s,2H), 6,76 (s, 1H), 7,11 (dd,J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,32 (s,2H), 7,92 (dd,J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,58 (dd,J = 9,9, 1,7 Hz, 1H), 10,31 (s,1H), 10,42 (s,1H)
- 45 2-(2-Acetoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(indan-5-il)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-6)
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)
- δ 2,02-2,06 (m,2H), 2,10 (s,3H), 2,79-2,87 (m, 4H), 4,40 (s,2H), 4,68 (s,2H), 7,14 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,17 (d,J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6,4,8. Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 10,34 (s, 1H), 10,60 (s,1H)
- 50 2-(2-Acetoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-metilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-7)
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)
- δ 2,10 (s,3H), 2,30 (s,3H), 9,91 (s,2H), 4,69 (s, 2H), 6,93 (d,J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,94 (dd, J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,20 (d,J = 5,1 Hz, 1H), 8,57 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H), 10,60 (s, 1H)
- 55 2-(2-Acetoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-8)
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)
- 60 δ 2,10 (s,3H), 4,42 (s,2H), 4,72 (s,2H), 7,15 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6, 4,9 Hz,1H), 7,73 (d,J = 8,8 Hz, 2H), 7,91 (d,J=8,8 Hz,2H), 8,02 (dd,J=7,6,1,7Hz, 1H), 8,11 (s,1H), 8,20 (d, J = 5,1Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7Hz, 1H), 10,60 (s, 1H), 10,82 (s,1H)
- 65 N-(4-Clorofenil)-2-(2-metoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-9)
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

ES 2 368 153 T3

δ 3,35 (s,3H), 4,04 (s,2H), 4,42 (s,2H), 7,15 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (dd,J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,98 (dd, J = 7,6,1,7Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,19 (d,J = 5,1 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 9,9,1,7 Hz, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,60 (s, 1H)

5 2-(2-Acetoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-terc-butilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-10)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

10 δ 1,27 (s, 9H), 2,10 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 7,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6,4,9Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz,2H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz,1H), 8,10 (s a, 1H), 8,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H), 10,60 (s,1H)

2-[2-(3-Metoxipropionil)aminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-11)

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

20 δ 2,60 (t,J = 6,1 Hz,2H), 3,22 (s,3H), 3,59 (t,J = 6,1 Hz,2H), 4,41 (s,2H), 7,11 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,37 (d,J=8,7Hz,2H), 7,81 (d,J=8,7Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,7 Hz, 1H) 8,18 (d,J= 5,1 Hz, 1H), 8,18 (s,1H), 8,60 (d,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,42 (s,1H), 10,66 (s,1H)

2-(2-Acetoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-cloro-4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-12)

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 2,10 (s,3H), 4,42 (s,2H), 4,68 (s,2H), 7,15 (d,J= 5,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (dd,J = 9,0,2,4 Hz, 1H), 8,01 (dd,J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,08 (d,J = 2,4 4Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,20 (d,J = 5,1 Hz, 1H), 8,60 (dd,J= 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,61 (s, 1H), 10,81 (s, 1H)

30 2-(2-Acetoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 20-13)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

35 δ 2,10 (s,3H), 4,42 (s,2H), 4,68 (s,2H), 7,15 (d,J = 5,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,60 (t,J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d,J = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,18 (s,1H), 8,20 (d,J = 5,1 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,61 (s, 1H), 10,79 (s, 1H)

2-(2-Acetoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-14)

40 ¹H-RMN (900 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 1,20 (d,J = 6,8 Hz,6H), 2,13 (s,3H), 2,85 (m,1H), 4,40 (s,2H), 4,68 (s,2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23-7,30 (m,2H), 7,50 (m,1H), 7,58-7,60 (m,2H), 7,96 (dd,J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,20 (d,J = 5,1 Hz, 1H), 8,57 (dd,J = 4,6, 1,7 Hz, 1H), 10,40 (s,1H), 10,60 (s,1H)

2-(2-Etoxicarbonilacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-15)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

50 δ 1,19 (t,J = 7,1 Hz,3H), 3,53 (s,2H), 4,10 (q,J = 7,1 Hz,2H), 4,42 (s,2H), 7,15 (dd,J = 5,1, 1,1 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J=8,8 Hz,2H), 7,81 (d,J=8,8 Hz, 2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,16 (s,1H), 8,20 (d,J = 5,1 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,63 (s, 1H), 10,66 (s,1H)

2-[2-(3-terc-Butoxicarbonilaminopropionilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-16)

55 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)

60 δ 1,42 (s,9H), 2,59 (t,J = 5,7 Hz,2H), 3,42-3,50 (m,2H), 4,53 (s,2H), 5,05 (s,1H), 7,09 (dd,J=5,2,1,5Hz,1H), 7,16 (dd,J = 7,6,4,8Hz,1H), 7,22 (d,J = 8,9Hz, 2H), 7,70 (d,J = 8,9Hz, 2H), 7,90 (dd, J = 7,6,1,8Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,15 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 8,24 (s,1H), 8,28 (s,1H), 8,54 (dd,J = 4,8,1,8 Hz,1H)

2-[2-((4S)-terc-Butoxicarbonilamino-5-hidroxipentanoil)aminopiridin-9-ilmetiltio]-N-(9-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-17)

65 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 1,36 (s,9H), 1,42 (m,1H), 1,82 (m,1H), 2,32-2,39 (m,4H), 3,22 (m,1H), 4,40 (s,2H), 4,61 (m,1H), 6,47 (m,1H), 7,09 (m, 1H), 7,29 (dd,J = 7,6,4,8 Hz, 1H), 7,37 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,80 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,98 (dd,J = 7,6,1,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,60 (dd,J = 4,8,1,8 Hz, 1H), 10,34 (s,1H), 10,66 (s,1H)

2-[2-(2-Oxopirrolidin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-18)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)

10 δ 1,97-2,05 (m,2H), 2,51-2,57 (m,2H), 3,94 (t,J = 7,1 Hz, 2H), 4,42 (s,2H), 7,15 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,8 Hz, 1H), 7,37 (d,J = 8,7 Hz, 2H), 7,80 (d,J = 8,7 Hz, 2H), 7,99 (dd,J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,60 (dd,J = 4,8,1,7 Hz, 1H), 10,65 (s,1H)

2-(2-Cianoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-19)

15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3)

20 δ 3,66 (s,2H), 4,55 (s,2H), 7,16 (dd,J = 7,6,4,9Hz,1H), 7,23 (d,J = 8,6 Hz, 2H), 7,24-7,29 (m,2H), 7,75 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,89 (dd,J = 7,6,1,8 Hz, 1H), 8,16 (d,J = 5,5 Hz, 1H), 8,20 (s,1H), 8,41 (s,1H), 8,52 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz, 1H)

2-(2-Acetoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-difluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-20)

$^1\text{H-RMN}$ (4000 MHz, DMSO- d_6)

25 δ 2,06 (s,3H), 3,30 (s,2H), 4,40 (s,2H), 7,10 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,16 (t, J = 74,2 Hz,1H), 7,18 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97 (dd, J = 7,6, 1,7Hz, 1H), 8,16-8,17 (m, 2H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7Hz, 1H), 10,41 (s,1H), 10,55 (s,1H)

30 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-difluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-21)

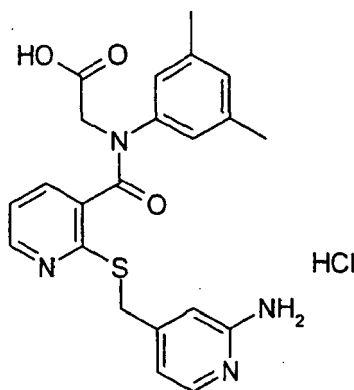
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)

35 δ 1,39 (s,9H), 3,75 (d,J = 6,1 Hz,2H), 4,41 (s,2H), 7,04 (t,J = 6,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,18 (d,J = 8,8 Hz, 2H), 7,29 (dd,J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,72 (d,J = 8,8 Hz, 2H), 7,96 (d,J = 7,6,1,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,18 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 10,31 (s, 1H), 10,54 (s,1H)

Ejemplo 11

40 Monoclorhidrato de 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-carboximetil-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 11-1)

45 Se disolvió 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(terc-butoxicarbonilmetil)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 7-1,40 mg, 0,084 mmol) en acetato de etilo (1,0 ml), y añadió ácido clorhídrico 4 N en acetato de etilo (1,0 ml) a la misma, y entonces se agitó la mezcla durante 18 horas a temperatura ambiente. Se retiró por filtración el sólido precipitado con dietil éter y se secó a presión reducida proporcionando 30 mg del compuesto objetivo como un sólido incoloro. (Rendimiento del 86%)



50 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 2,04 (s,6H), 4,44 (s a,4H), 5,35 (s a,1H), 6,77 (s,3H), 6,87 (d,J = 6,9 Hz,1H), 6,98 (s,1H), 7,03 (s,1H), 7,31 (s,1H), 7,87 (d,J = 6,9 Hz, 1H), 8,02 (s,2H), 8,32 (s, 1H), 13,52 (s, 1H)

5 Tal como se describe a continuación, los compuestos (n.º 11-2~3) se obtuvieron utilizando los correspondientes compuestos seleccionados de los compuestos (n.º 10-3, 17), compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto (n.º 11-1).

Monoclorhidrato de 2-(2-aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 11-2)

10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

15 δ 2,25 (s,6H), 3,81 (s,2H), 4,46 (s,2H), 6,76 (s,1H), 7,10 (s a, 1H), 7,23 (dd, J = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,29 (dd,J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,97 (dd, J = 7,6,1,8 Hz, 1H), 8,13 (s,1H), 8,24 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,57 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,36 (s, 1H), 11,09 (s, 1H)

Monoclorhidrato de 2-[2-((4S)-amino-5-hidroxi-pentanoil)aminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 11-3)

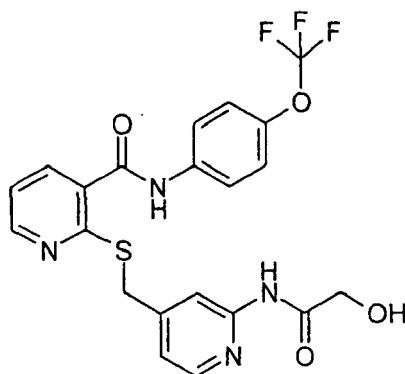
20 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

25 δ 1,78-1,86 (m,2H), 2,26-2,29 (m,2H), 3,12 (s,1H), 3,36-3,39 (m,2H), 3,44 (m,1H), 3,60 (m,1H), 3,96 (s,1H), 4,42 (s,2H), 7,17 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,8 Hz, 1H), 7,37 (d,J = 8,5 Hz,2H), 7,81 (d,J = 8,5 Hz,2H), 7,83 (s,1H), 8,01 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,20 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 8,60 (dd,J = 4,8,1,8 Hz, 1H), 10,64 (s,1H), 10,68 (s,1H)

Ejemplo 12

2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 12-1)

30 Se disolvió 2-(2-acetoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 10-2, 25 mg, 0,048 mmol) en la mezcla de metanol (2,0 ml) y tetrahidrofurano (1,0 ml), y se añadió una disolución acuosa 4 N de hidróxido de sodio (60 ml) a la misma con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 ml), y entonces se lavó el conjunto con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida proporcionando 23 mg del compuesto objetivo cuantitativamente como un sólido amarillo pálido.



40 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6)

45 δ 4,01 (d,J = 5,8 Hz,2H), 4,43 (s, 2H), 5,72 (t,J = 5,8 Hz,1H), 7,15 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,37 (d,J = 8,3Hz, 2H), 7,80 (d,J=8,3Hz,2H), 7,98 (dd,J = 7,6,1,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,65 (s, 1H)

Tal como se describe a continuación, los compuestos (n.º 12-2~16) se obtuvieron utilizando los correspondientes compuestos seleccionados de los compuestos (n.º 10-1~21), compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto (n.º 12-1).

50 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 12-2)

ES 2 368 153 T3

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 2,25 (s,6H), 4,01 (d,J = 6,1 Hz,2H), 4,42 (s,2H), 5,73 (t,J = 6,0 Hz,1H), 6,76 (s,1H), 7,15 (d,J = 6,7 Hz,1H), 7,28 (dd,J = 7,3,4,9 Hz,1H), 7,32 (s,2H), 7,93 (d,J = 5,8 Hz, 1H), 8,19-8,20 (m,2H), 8,57 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 9,58 (s,1H), 10,30 (s,1H)

N-(4-Clorofenil)-2-(2-hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 12-3)

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 4,01 (d,J = 6,1 Hz,2H), 4,43 (s,2H), 5,74 (t,J = 6,1 Hz,1H), 7,15 (d,J = 5,4 Hz,1H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,41 (d,J = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d,J = 8,8 Hz, 2H), 7,98 (dd,J = 7,6,1,7Hz, 1H), 8,18-8,20 (m,2H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 9,59 (s,1H), 10,60 (s,1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(2-hidroxiopropionilamino)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 12-4)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

20 δ 1,52 (d,J = 6,9 Hz,3H), 1,64 (s,1H), 2,31 (s,6H), 4,37 (q,J = 6,9 Hz, 1H), 4,49 (s,2H), 6,80 (d,J = 0,7 Hz, 1H), 7,09-7,13 (m,2H), 7,27 (s,2H), 7,84 (dd,J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,13 (dd,J = 5,1,0,5 Hz, 1H), 8,34 (s,1H), 8,51 (dd,J = 4,8,1,7 Hz, 1H), 9,27 (s,1H)

N-(3,5-Dimetil-4-hidroxiifenil)-2-(2-hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 12-5)

25 ¹H-RMN (500MHz, DMSO-d₆)

30 δ 2,15 (s,6H), 4,01-4,05 (m,2H), 4,41 (s,2H), 5,75 (s a, 1H), 7,15 (dd,J = 5,3,1,4 Hz,1H), 7,24 (s,2H), 7,26 (dd,J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,90 (dd,J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,18-8,20 (m,2H), 8,56 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 9,59 (s,1H), 10,09 (s, 1H)

2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-metilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 12-6)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

35 δ 2,30 (s,3H), 4,01 (d,J = 6,1 Hz,2H), 4,42 (s,2H), 5,74 (t,J = 6,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (t,J = 7,8 Hz,1H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz,1H), 7,56 (s,1H), 7,95 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,18-8,20 (m,2H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 9,59 (s,1H), 10,38 (s, 1H)

40 2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 12-7)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 4,01 (d,J = 6,1 Hz,2H), 4,44 (s,2H), 5,74 (t,J = 6,1 Hz,1H), 7,16 (dd, J = 5,2,1,2 Hz, 1H), 7,32 (dd,J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,73 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,92 (d,J = 8,6 Hz, 2H), 8,02 (dd,J = 7,6,1,8 Hz, 1H), 8,18-8,20 (m,2H), 8,61 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 9,59 (s,1H), 10,82 (s,1H)

N-(4-terc-Butilfenil)-2-(2-hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 12-8)

50 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

55 δ 1,27 (s,9H), 4,01 (d,J = 5,5 Hz,2H), 4,42 (s,2H), 5,74 (t,J = 5,5Hz,1H), 7,16 (d,J= 6,6 Hz,1H), 7,29 (dd,J=7,6,4,9 Hz,1H), 7,36 (d,J = 8,5 Hz,2H), 7,60 (d,J = 8,5 Hz, 2H), 7,94 (d,J = 7,6 Hz, 1H), 8,18-8,20 (m,2H), 8,58 (dd,J =4,9, 1,7 Hz, 1H), 9,59 (s a,1H), 10,40 (s,1H)

2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(isoquinolin-3-il)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 12-9)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

60 δ 4,03 (d,J = 5,9 Hz,2H), 4,44 (s,2H), 5,74 (t,J = 5,9 Hz,1H), 7,17 (dd,J = 5,2,1,6 Hz,1H), 7,28 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,58 (m,1H), 7,75 (m,1H), 7,98 (d,J = 7,6 Hz, 1H), 8,05-8,10 (m,2H), 8,17-8,21 (m,2H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,19 (s,1H), 9,60 (s,1H), 11,16 (s,1H)

N-(3-Clorofenil)-2-(2-hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 12-10)

65 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,01 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 5,74 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,88 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,16-8,19 (m, 2H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 9,59 (s, 1H), 10,65 (s, 1H)

5 2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(indan-5-il)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 12-11)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

10 δ 1,99-2,06 (m, 2H), 2,80-2,87 (m, 4H), 4,01 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,18-8,21 (m, 2H), 8,57 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,34 (s, 1H)

15 N-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-2-(2-hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 12-12)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

20 δ 4,01 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 5,74 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 9,59 (s, 1H), 10,81 (s, 1H)

2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 12-13)

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,88 (m, 1H), 4,01 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 5,74 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 9,59 (s, 1H), 10,40 (s, 1H)

2-(2-Hidroxicarbonilacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 12-14)

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

40 δ 3,42 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,14 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,98 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H), 10,67 (s, 1H)

N-(4-Difluorometoxifenil)-2-(2-hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 12-15)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 4,01 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 5,74 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,14-7,19 (m, 3H), 7,19 (t, J = 74,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,19-8,20 (m, 2H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 9,59 (s, 1H), 10,55 (s, 1H)

2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 12-16)

50 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

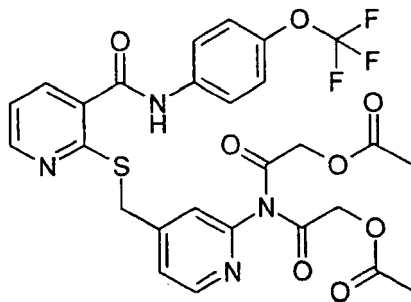
55 δ 4,01 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 5,74 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 5,4, 1,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 8,17-8,20 (m, 3H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 9,59 (s, 1H), 10,79 (s, 1H)

Ejemplo 13

2-[2-Bis(acetoxiacetil)aminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 13-1)

60 Se disolvió 2-(2-aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 3-11, 800 mg, 1,9 mmol) en piridina (10 ml), y se añadió cloruro de acetoxiacetilo (0,66 ml, 6,1 mmol) a la misma con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 18 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (100 ml), y se lavó el conjunto con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml) y ácido clorhídrico 1 N (50 ml) dos veces sucesivamente. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml) de nuevo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y entonces se

evaporó el disolvente a presión reducida. Se recrystalizó el sólido resultante en acetato de etilo-hexano proporcionando 300 mg del compuesto objetivo como un sólido incoloro. (Rendimiento del 30%)



5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,06 (s,6H), 4,48 (s,2H), 4,72 (s,4H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,38 (d,J = 8,3 Hz,2H), 7,57-7,59 (m,2H), 7,81 (d,J = 9,0 Hz,2H), 8,01 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,49 (d,J = 5,8 Hz,1H), 8,56 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,67 (s,1H)

10 Tal como se describe a continuación, los compuestos (n.º 13-2~14) se obtuvieron utilizando los correspondientes compuestos seleccionados de los compuestos (n.º 3-1 ~37), compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto (n.º 13-1).

15 2-[2-Bis(acetoxiacetil)aminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 13-2)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

20 δ 2,07 (s, 6H), 2,26 (s,6H), 4,47 (s,2H), 4,72 (s,4H), 6,76 (s,1H), 7,28 (dd,J = 7,6,4.Hz, 1H), 7,33 (s,2H), 7,58 (s,1H), 7,59 (d,J = 5,6Hz,1H), 7,95 (dd,J=7,6,1,7Hz,1H), 8,49 (d,J=5,6Hz,1H), 8,54 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,31 (s,1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-etoxicarboniloxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 13-3)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 1,23 (t,J = 7,0 Hz,3H), 2,25 (s,6H), 4,15 (q,J = 7,0 Hz,2H), 4,41 (s, 2H), 4,73 (s,2H), 6,76 (s,1H), 7,15 (dd,J =5,2,1,6 Hz, 1H), 7,28 (dd,J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,32 (s,2H), 7,92 (dd,J = 7,6,1,6 Hz, 1H), 8,11 (s,1H), 8,20 (d,J=5,2 Hz,1H), 8,57 (dd,J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 10,30 (s,1H), 10,65 (s,1H)

30 2-[2-(3-Hidroxycarbonilpropioniloxi)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 13-4)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

35 δ 2,49-2,52 (m,2H), 2,60-2,64 (m,2H), 4,41 (s,2H), 4,71 (s,2H), 7,15 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,3 Hz,2H), 7,80 (d,J = 8,3 Hz,2H), 7,98 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,11 (s a,1H), 8,20 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,59 (s,1H), 10,67 (s,1H), 12,28 (s a,1H)

40 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metanosulfonilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 13-5)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 2,25 (s, 6H), 2,96 (s,3H), 3,89 (s,2H), 4,41 (s,2H), 6,76 (s,1H), 7,14 (m,1H), 7,28 (dd,J = 7,6,4,8 Hz,1H), 7,32 (s,2H), 7,47 (s,1H), 7,92 (d,J = 7,6Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d,J = 4,5 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,8,1,5 Hz, 1H), 10,30 (s, 1H), 10,38 (s, 1H)

2-(2-Dietilaminocarboniloxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 13-6)

50 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,02-1,14 (m,6H), 3,20-3,34 (m,4H), 4,41 (s,2H), 4,66 (s,2H), 7,13 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,29 (dd,J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,37 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,80 (d,J = 8,8 Hz, 2H), 7,98 (dd, J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,13 (s,1H), 8,19 (d,J= 5,1 Hz, 1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H), 10,66 (s,1H)

5 2-(2-Dimetilaminocarboniloxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 13-7)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

10 δ 2,83 (s, 3H), 2,92 (s,3H), 4,42 (s,2H), 4,64 (s,2H), 7,14 (dd,J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz,2H), 7,99 (dd, J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,12 (s,1H), 8,19 (d,J=5,1Hz,1H), 8,60 (dd,J= 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,52 (s,1H), 10,67 (s,1H)

15 2-(2-Morfolinocarboniloxilacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 13-8)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

20 δ 3,30-3,35 (m,4H), 3,58 (t,J = 4,9 Hz,4H), 4,42 (s,2H), 4,68 (s,2H), 7,14 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,37 (d,J=8,8Hz,2H), 7,80 (d,J=8,8Hz, 2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,12 (s,1H), 8,19 (d,J=5,1 Hz,1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,56 (s,1H), 10,66 (s,1H)

25 2-(2-Isobutiriloxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida(compuesto n.º 13-9)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 1,13 (d,J=7,0 Hz,6H), 2,64 (m,1H), 4,41 (s, 2H), 4,70 (s,2H), 7,14 (dd, J =5,0,1,2 Hz, 1H), 7,30 (dd,J = 7,5,4,7 Hz, 1H), 7,37 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,80 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,98 (dd,J = 7,5,1,7 Hz, 1H), 8,11 (s,1H), 8,20 (dd,J = 5,0,0,6 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,7,1,7 Hz, 1H), 10,60 (s, 1H), 10,66 (s, 1H)

35 2-[2-(4-Hidroxicarbonilbutiril)oxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 13-10)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

40 δ 1,75-1,79 (m, 2H), 2,31 (t,J = 7,3 Hz, 2H), 2,44 (t,J = 7,3 Hz,2H), 4,41 (s, 2H), 4,70 (s,2H), 7,14 (d,J = 5,1 Hz,1H), 7,30 (dd,J=7,6,4,9Hz,1H), 7,37 (d,J=8,3 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz,2H), 7,98 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,11 (s,1H), 8,20 (d,J = 5,1 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,61 (s,1H), 10,67 (s,1H), 12,17 (s a, 1H)

45 2-(2-Acetoxiacetoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 13-11)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

50 δ 2,11 (s,3H), 4,42 (s,2H), 4,77 (s,2H), 4,79 (s,2H), 7,15 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,30 (dd, J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,37 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,80 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,98 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,11 (s,1H), 8,20 (d,J= 5,1 Hz, 1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,64 (s, 1H), 10,66 (s,1H)

55 2-(2-Metoxietoxietoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 13-12)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

60 δ 3,22 (s,3H), 3,44-3,47 (m,2H), 3,53-3,58 (m,4H), 3,64-3,67 (m, 2H), 4,11 (s,2H), 4,43 (s,2H), 7,16 (d,J = 5,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz,2H), 7,81 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,18-8,20 (m, 2H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7 7 Hz,1H), 9,78 (s,1H), 10,66 (s, 1H)

65 2-(2-Dimetilaminoacetilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 13-13)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,25 (s, 6H), 2,92 (s,2H), 3,95 (d, J = 5,9 Hz,2H), 4,41 (s,2H), 7,12 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,29 (dd,J = 7,7,4,8 Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,80 (d,J = 8,8 Hz, 2H), 7,98 (dd,J = 7,7,1,6 Hz, 1H), 8,01 (s,1H), 8,13 (s,1H), 8,19 (dd,J = 5,1,0,5 Hz, 1H), 8,59 (dd,J=4,8,1,6Hz,1H), 10,45 (s,1H), 10,66 (s,1H)

N-(4-Difluorometoxifenil)-2-(2-dimetilaminocarboniloxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 13-14)

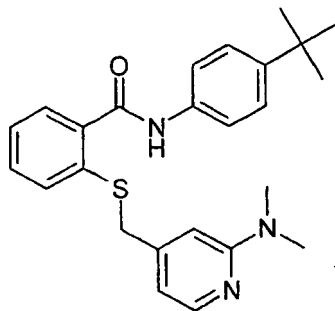
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,83 (s,3H), 2,92 (s,3H), 4,41 (s,2H), 4,64 (s,2H), 7,13-7,20 (m,3H), 7,17 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,11 (s,1H), 8,19 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,52 (s,1H), 10,55 (s,1H)

Ejemplo 14

N-(4-terc-Butilfenil)-2-(2-dimetilaminopiridin-4-ilmetiltio)benzamida (compuesto n.º 14-1)

Se añadió trietilamina (61 µl, 0,44 mmol) a una disolución de 4-clorometil-2-dimetilaminopiridina (36 mg, 0,21mmol) y N-(4-terc-butilfenil)-2-mercaptobenzamida (36 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 68 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (30 ml), se lavó el conjunto con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) y salmuera (30 ml) sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando 19 mg del compuesto objetivo como un aceite amarillo pálido. (Rendimiento del 22%)



¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,27 (s,9H), 2,95 (s,6H), 4,12 (s,2H), 6,55 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 6,58 (s,1H), 7,29 (m,1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (m,1H), 7,48-7,51 (m,2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,95 (dd, J = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 10,27 (s,1H)

Tal como se describe a continuación, el compuesto (n.º 14-2) se obtuvo utilizando los correspondientes compuestos seleccionados del compuesto de referencia (n.º 10-1), compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto (n.º 14-1).

2-(2-Dimetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 14-2)

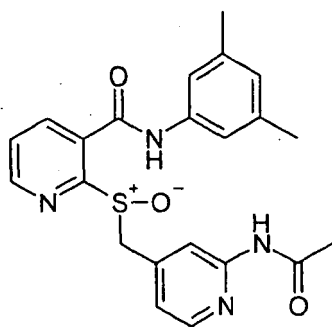
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,28 (s,6H), 2,96 (s,6H), 4,35 (s,2H), 6,55 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 6,60 (s,2H), 6,62 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 9,78 (s,1H)

Ejemplo 15

2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetilsulfinil)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 15-1)

Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (al 75%, 60 mg, 0,26 mmol) a una disolución de 2-(2-acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 4-1, 60 mg, 0,15 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (30 ml), se lavó el conjunto con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) dos veces y salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se retiró por filtración el sólido precipitado con acetato de etilo proporcionando 30 mg del compuesto objetivo como un sólido incoloro. (Rendimiento del 48%)



¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 2,08 (s,3H),2,29 (s,6H), 4,20 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,48 (d,J = 12,2 Hz, 1H), 6,80 (s,1H), 6,94 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 7,36 (s,2H), 7,74 (dd,J = 7,8,4,9 Hz, 1H), 8,05 (s,1H), 8,23 (d,J = 4,9 Hz,1H), 8,29 (dd,J = 7,8,1,5 Hz,1H), 8,86 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 10,49 (s,1H), 10,56 (s,1H)

Ejemplo 16

10

N-(4-terc-Butilfenil)-2-(2-cloroacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 16-1)

15 Se suspendió N-(4-terc-butilfenil)-2-(2-hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 12-8, 250 mg, 0,55mmol) en diclorometano anhidro (5,0 ml) con enfriamiento con hielo, y se añadió cloruro de tionilo (80 µl, 1,1 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla durante 6 horas a temperatura ambiente, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se retiró por filtración el sólido resultante con acetato de etilo y se lavó con dietil éter proporcionando 270 mg del compuesto objetivo cuantitativamente como un sólido amarillo pálido.

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,27 (s,9H), 4,37 (s,2H), 4,45 (s,2H), 7,27 (d,J = 5,4 Hz,1H), 7,30 (dd, J = 7,6,4,8 Hz,1H), 7,36 (d,J = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (d,J = 8,8 Hz, 2H), 7,97 (d,J = 7,6 Hz,1H), 8,09 (s,1H), 8,24 (d,J = 5,4 Hz,1H), 8,58 (dd,J = 4,8,1,7 Hz, 1H), 10,43 (s,1H), 11,19 (s,1H)

25 Tal como se describe a continuación, los compuestos (n.º 16-2~9) se obtuvieron utilizando los correspondientes compuestos seleccionados de los compuestos (n.º 12-1 ~16), compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto (n.º 16-1).

30 2-(2-Cloroacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 16-2)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

35 δ 4,32 (s,2H), 4,43 (s,2H), 7,17 (dd,J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (dd,J = 7,8,4,9 Hz, 1H), 7,37 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,81 (d,J = 8,8Hz, 2H), 7,99 (dd,J=7,8,1,7Hz, 1H), 8,15 (s,1H), 8,21 (d,J = 5,1 Hz, 1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,66 (s,1H), 10,75 (s,1H)

40 2-(2-Cloroacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 16-3)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,32 (s,2H), 4,43 (s,2H), 7,17 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,41 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,73 (d,J = 8,8Hz,2H), 7,98 (dd,J=7,6,1,7 Hz,1H), 8,15 (s,1H), 8,21 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,60 (s, 1H), 10,75 (s,1H)

45 2-(2-Cloroacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 16-4)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

50 δ 2,25 (s, 6H), 4,32 (s,2H), 4,42 (s,2H), 6,76 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,28 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,32 (s, 2H), 7,93 (dd,J = 7,6,1,7Hz,1H), 8,15 (s,1H), 8,21 (dd,J = 5,1,0,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,30 (s,1H), 10,75 (s,1H)

2-(2-Cloroacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-difluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 16-5)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,32 (s,2H), 4,43 (s,2H), 7,17 (t, J = 74,2 Hz,1H), 7,17-7,19 (m,3H), 7,30 (dd, J = 7,6,4,8 Hz,1H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz,2H), 7,97 (dd, J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,15 (s,1H), 8,19 (d, J = 5,1 Hz,1H), 8,59 (dd, J = 4,8,1,7 Hz,1H), 10,55 (s,1H), 10,75 (s,1H)

2-(2-Cloroacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-metilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 16-6)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,30 (s,3H), 4,32 (s,2H), 9,42 (s,2H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz,1H), 7,17 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz,1H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz,1H), 7,29 (dd, J = 7,7,4,9 Hz,1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz,1H), 7,56 (s,1H), 7,95 (dd, J = 7,7,1,6 Hz,1H), 8,15 (s,1H), 8,22 (d, J = 5,1 Hz,1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz,1H), 10,38 (s,1H), 10,75 (s,1H)

2-(2-Cloroacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 16-7)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,32 (s,2H), 4,44 (s,2H), 7,17 (d, J = 5,1, 1,0 Hz,1H), 7,32 (dd, J = 7,7,4,9 Hz,1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz,2H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz,2H), 8,02 (dd, J = 7,7,1,7 Hz,1H), 8,15 (s,1H), 8,22 (d, J = 5,1 Hz,1H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,75 (s,1H), 10,82 (s,1H)

2-(2-Cloroacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 16-8)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,32 (s,2H), 4,44 (s,2H), 7,18 (d, J = 5,1, 1,2 Hz,1H), 7,33 (dd, J = 7,6,4,8 Hz,1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz,1H), 7,61 (t, J = 8,1 Hz,1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz,1H), 8,04 (dd, J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,16 (s,1H), 8,19 (s,1H), 8,22 (d, J = 5,1 Hz,1H), 8,62 (dd, J = 4,8,1,7 Hz,1H), 10,76 (s,1H), 10,80 (s,1H)

2-(2-Cloroacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 16-9)

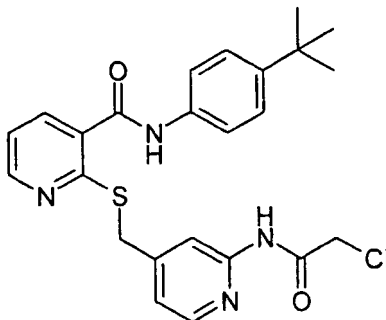
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,20 (d, J = 6,7 Hz,6H), 2,87 (m,1H), 4,32 (s,2H), 4,42 (s,2H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz,1H), 7,17 (dd, J = 5,0,1,5 Hz,1H), 7,24-7,30 (m,2H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz,1H), 7,59 (s,1H), 7,96 (dd, J = 7,6,1,5 Hz,1H), 8,15 (s,1H), 8,21 (dd, J = 5,0,0,6 Hz,1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 10,39 (s,1H), 10,75 (s,1H)

Ejemplo 17

N-(4-terc-Butilfenil)-2-(2-morfolinoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-1)

Se suspendió N-(4-terc-Butilfenil)-2-(2-cloroacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 16-1, 50 mg, 0,11 mmol) en morfolina (1,0 ml), y se agitó la mezcla durante 2 horas a 80°C en el tubo sellado. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción, se lavó el conjunto con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se retiró por filtración el sólido resultante con dietil éter y se secó a presión reducida proporcionando 17 mg del compuesto objetivo como un sólido amarillo pálido. (Rendimiento del 32%)



¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)

δ 1,32 (s,9H), 2,60 (t,J = 4,6 Hz,4H), 3,14 (s,2H), 3,78 (t,J = 4,6 Hz,4H), 4,51 (s,2H), 7,10 (dd,J = 5,2,1,5Hz,1), 7,13 (dd,J = 7,6,4,9Hz,1H), 7,38 (d,J = 8,7Hz,2H), 7,56 (d,J = 8,7 Hz,2H), 7,87 (d,J = 7,6 Hz,1H), 8,11 (s a,1H), 8,18 (d,J=5,2 Hz, 1H), 8,29 (s,1H), 8,54 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 9,48 (s,1H)

- 5 Tal como se describe a continuación, los compuestos (n.º 17-2~88) se obtuvieron utilizando los correspondientes compuestos seleccionados de los compuestos (n.º 16-1~9), compuestos disponibles comercialmente o compuestos conocidos según el procedimiento de síntesis del compuesto (n.º 17-1).

2-(2-Isopropilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-2)

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)

15 δ 0,99 (d,J = 6,3 Hz,6H), 2,71 (m,1H), 3,27 (s,2H), 4,43 (s,2H), 7,14 (dd,J = 5,2,1,6 Hz,1H), 7,31 (dd, J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,81 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,17-8,20 (m,2H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,12 (s,1H), 10,66 (s,1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-morfolinoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-3)

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 2,32 (s,6H), 2,60 (t,J = 4,6 Hz,4H), 3,14 (s,2H), 3,78 (t,J = 4,6Hz,4H), 4,51 (s,2H), 6,81 (s,1H), 7,10 (dd,J = 5,1, 1,5Hz,1H), 7,13 (dd,J = 7,6,4,9Hz,1H), 7,27 (s,2H), 7,67 (m,1), 7,87 (dd,J = 7,6,1,7Hz,1H), 8,19 (d,J = 5,1Hz,1H), 8,30 (s,1H),8,55 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 9,48 (s,1H)

- 25 2-(2-Dimetilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida(compuesto n.º 17-4)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3)

30 δ 2,32 (s,6H), 2,36 (s,6H), 3,07 (s,2H), 4,51 (s,2H), 6,80 (s,1H), 7,08 (dd,J = 5,2,1,6 Hz,1H), 7,12 (dd,J = 7,5,4,8 Hz,1H), 7,27 (s,2H), 7,86 (dd, J = 7,5,1,8 Hz, 1H), 8,12 (s,1H), 8,18 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,29 (s,1H), 8,53 (dd,J = 4,8,1,8 Hz,1H), 9,64 (s, 1H)

2-(2-Dimetilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-5)

35 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3)

40 δ 2,36 (s,6H), 3,07 (s,2H), 4,53 (s,2H), 7,07 (dd,J = 5,2,1,5 Hz,1H), 7,15 (dd,J = 7,6, 4,9 Hz,1H), 7,21 (d,J = 8,2 Hz,2H), 7,70 (d,J = 8,2 Hz,2H), 7,88 (dd,J=7,6,1,9 Hz, 1H), 8,18 (dd,J = 5,2,0,6Hz,1H), 8,28 (d,J=0,6Hz,1H), 8,44 (s,1H), 8,54 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz,1H), 9,66 (s,1H)

2-(2-Morfolinoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-6)

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3)

45 δ 2,60 (t,J = 4,6 Hz,4H), 3,13 (s,2H), 3,78 (t,J = 4,6 Hz,4H), 4,53 (s,2H), 7,09 (dd,J = 5,2,1,8 Hz, 1H), 7,15 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,22 (d,J = 8,3 Hz,2H), 7,69 (d,J = 8,3Hz,2H), 7,89 (dd,J = 7,6,1,5 Hz,1H), 8,19 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,28 (s,1H), 8,36 (s,1H), 8,54 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 9,50 (s,1H)

N-(4-terc-Butilfenil)-2-(2-ciclopropilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-7)

50 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3)

55 δ 0,46-0,49 (m,4H), 1,32 (s,9H), 2,15 (s a,1H), 2,27 (m,1H), 3,49 (s,2H), 4,51 (s,2H), 7,07 (dd,J = 4,9, 1,4Hz,1H), 7,13 (dd, J = 7,3,4,9Hz,1H), 7,38 (d,J = 8,4Hz,2H), 7,56 (d,J = 8,4Hz,2H), 7,88 (d,J = 7,3Hz,1H), 8,15-8,17 (m,2H), 8,28 (s,1H), 8,54 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 9,41 (s,1H)

N-(4-terc-Butilfenil)-2-[2-(N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)amino)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-8)

60 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3)

65 δ 1,26 (s,9H), 1,77-1,80 (m,2H), 1,86-2,01 (m,4H), 2,26 (s,3H), 2,37 (s,3H), 2,80-2,91 (m,3H), 3,17 (s,2H), 4,51 (s,2H), 7,07 (dd,J = 5,2,1,8 Hz,1H), 7,13 (dd,J = 7,5, 4,9 Hz,1H), 7,38 (d,J = 8,4 Hz,2H), 7,56 (d,J = 8,4 Hz,2H), 7,87 (d,J = 7,5 Hz, 1H), 8,17 (s,1H), 8,17 (dd,J = 5,2,0,8Hz,1H), 8,29 (d,J = 0,8 Hz,1H), 8,54 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 9,75 (s,1H)

N-(4-terc-Butilfenil)-2-[2-(2-metiltioetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-9)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

5 δ 1,31 (s,9H), 2,10 (s,3H), 2,68 (t,J = 6,1 Hz,2H), 2,86 (t,J = 6,1Hz,2H),3,40 (s,2H), 4,51 (s,2H),7,08 (dd,J=5,1, 1,5Hz,1H), 7,13 (dd,J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,38 (d,J = 8,7 Hz,2H), 7,56 (d,J = 8,7Hz,2H), 7,87 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,17-8,18 (m,2H), 8,29 (s,1H), 8,53 (dd,J = 4,9, 1,7 HZ,1H), 9,75 (S,1H)

2-[2-(2-Dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-10)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

15 δ 2,22 (s,6H), 2,41-2,44 (m,2H), 2,69-2,73 (m,2H), 3,38 (s,2H), 4,53 (s,2H),7,06 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz,1H), 7,14 (dd,J = 7,7,4,9 Hz,1H), 7,22 (d,J = 8,5 Hz,2H), 7,71 (d,J = 8,5 Hz,2H), 7,87 (dd,J = 7,7,1,8 Hz,1H), 8,18 (dd,J = 5,1,0,7Hz,1H), 8,28 (d,J = 0,7 Hz,1H), 8,51 (s,1H), 8,53 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 9,93 (s,1H)

2-[2-(2-Morfolinoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-11)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

20 δ 2,41-2,43 (m,4H), 2,48-2,51 (m,2H), 2,73-2,76 (m,2H), 3,38 (s,2H), 3,63-3,66 (m,4H), 4,53 (s,2H), 7,06 (dd,J = 5,1, 1,7 Hz,1H), 7,15 (dd, J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,21 (d,J = 9,0 Hz,2H), 7,70 (d,J = 9,0 Hz,2H), 7,86 (dd, J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,17 (dd,J = 5,1,0,9Hz,1H), 8,29 (d,J=0,9Hz,1H), 8,50 (s,1H), 8,55 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 9,84 (s,1H)

2-[2-(N-Metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)amino)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-12)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

30 δ 1,54-1,65 (m,2H), 1,76-1,79 (m,2H), 1,88-1,96 (m,2H), 2,26 (s,3H), 2,37 (s,3H), 2,39 (m,1H), 2,88-2,92 (m,2H), 3,16 (s, 2H), 4,53 (s,2H), 7,06 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,14 (dd,J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,22 (d,J = 8,9Hz,2H), 7,70 (d, J =8,9Hz,2H), 7,88 (dd,J = 7,6,1,7Hz,1H), 8,17 (d,J = 5,1Hz,1H), 8,28 (s,1H), 8,48 (s,1H), 8,54 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 9,76 (s,1H)

2-[2-(3-Metoxipropil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-13)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

40 δ 1,60-1,67 (m,2H), 2,55 (t,J = 7,0 Hz,2H), 3,20 (s,3H), 3,26 (s,2H),3,37 (t, J = 6,3 Hz,2H), 4,42 (s,2H), 7,14 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,7,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,81 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,7,1,7 Hz, 1H), 8,18 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,21 (s,1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,08 (s,1H), 10,66 (s,1H)

2-[2-(3-Hidroxipropil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-14)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

50 δ 1,53-1,59 (m,2H), 2,57 (t,J = 6,9Hz,2H), 3,26 (s,2H), 3,46 (t,J = 6,3 Hz,2H), 4,41 (s a,1H), 4,42 (s,2H), 7,14 (dd,J = 5,2,1,5 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,80 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,99 (dd, J = 7,6,1,8 Hz,1H), 8,18 (d, J = 5,2 Hz,1H), 8,21 (s,1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 10,08 (s,1H), 10,66 (s,1H)

2-[2-(Tetrahidropiran-4-il)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-15)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

60 δ 1,20-1,30 (m,2H), 1,72-1,75 (m,2H), 2,59 (m,1H), 3,22-3,32 (m,4H), 3,79-3,82 (m,2H), 4,42 (s,2H), 7,14 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6, 4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J = 9,0 Hz,2H),7,81 (d,J = 9,0 Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,19 (d,J = 5,1Hz,1H), 8,20 (s,1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,11 (s a,1H), 10,66 (s,1H)

2-[2-(4-Hidroxipiperidin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-16)

65

ES 2 368 153 T3

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 1,42-1,47 (m,2H), 1,72-1,75 (m,2H), 2,23-2,28 (m,2H), 2,71-2,75 (m,2H), 3,11 (s,2H), 3,47 (m, 1H), 4,42 (s,2H), 4,59 (d,J = 4,2 Hz,1H), 7,15 (d,J = 6,6 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz,2H), 7,80 (d,J=8,8 Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,18-8,19 (m,2H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 9,82 (s,1H), 10,66 (s,1H)

2-[2-(1,4-trans-4-Hidroxiciclohexan-1-il)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-17)

10 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 1,00-1,15 (m,4H), 1,74-1,82 (m,4H), 2,31 (m,1H), 3,27 (s,2H), 3,34 (m,1H), 4,42 (s,2H), 4,47 (d,J=4,6Hz,1H), 7,14 (d,J = 5,2,1,5 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,2 Hz,2H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,8 Hz,1H), 8,17-8,20 (m,2H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 10,08 (s,1H), 10,65 (s,1H)

2-[2-(4-Etoxicarbonilpiperidin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-18)

20 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 1,17 (t,J = 77,0 Hz,3H), 1,57-1,66 (m,2H), 1,80-1,84 (m,2H), 2,20-2,37 (m,3H), 2,78-2,83 (m,2H), 3,13 (s,2H), 4,07 (q, J = 7,0 Hz,2H), 4,42 (s,2H), 7,15 (d,J = 5,2,1,2 Hz,1H), 7,31 (dd,J=7,6,4,9Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,6Hz,2H), 7,81 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,8 Hz,1H), 8,18 (s,1H), 8,19 (d,J = 1,8 Hz,1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 9,84 (s,1H), 10,66 (s, 1H)

2-(2-Dietilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-19)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 1,00 (t,J = 7,1 Hz,6H), 2,59 (q, J = 7,1 Hz,4H), 3,16 (s,2H), 4,43 (s,2H), 7,16 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,8,4,9 Hz,1H),7,37 (d,J=8,9 Hz,2H), 7,81 (d,J=8,9 Hz,2H), 7,99 (dd, J = 7,8,1,7Hz,1H), 8,17-8,19 (m,2H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 9,82 (s,1H), 10,66 (s,1H)

2-[2-(Pirrolidin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-20)

35 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

40 δ 1,71-1,77 (m,4H), 2,55-2,59 (m,4H), 3,27 (s,2H), 4,42 (s,2H), 7,14 (dd,J = 5,2,1,5 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,80 (d,J = 8,6 Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,8 Hz,1H), 8,18 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,18 (s,1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 9,81 (s,1H), 10,66 (s,1H)

N-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-21)

45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,28 (s,6H), 3,09 (s,2H), 4,42 (s,2H), 7,14 (d,J = 6,6 Hz,1H), 7,30 (dd,J = 7,7,4,8 Hz,1H), 7,41 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz,2H), 7,98 (dd,J = 7,7,1,6 Hz, 1H), 8,17 (s,1H), 8,19 (s,1H) 8,59 (dd,J = 4,8,1,6 Hz,1H), 9,81 (s,1H), 10,60 (s,1H)

50 N-(4-Clorofenil)-2-(2-morfolinoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-22)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

55 δ 2,45-2,55 (m,4H), 3,16 (s,2H), 3,61 (t,J = 4,9 Hz,4H), 4,42 (s,2H), 7,15 (d,J = 4,9 Hz,1H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,41 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,72 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,98 (dd,J = 7,6,1,5 Hz,1H), 8,19 (s,1H), 8,19 (d,J = 4,9 Hz,1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 9,89 (s,1H), 10,59 (s,1H)

N-(4-Clorofenil)-2-[2-(2-dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-23)

60 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

65 δ 2,13 (s,6H), 2,31 (t,J = 6,1Hz,2H), 2,60 (t,J = 6,1Hz,2H), 3,30 (s,2H), 4,42 (s,2H), 7,13 (d,J = 5,1 Hz,1H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,41 (d,J = 9,0 Hz,2H), 7,72 (d,J = 9,0 Hz,2H), 7,98 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,18 (d,J= 5,1Hz,1H), 8,20 (s, 1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,25 (s a,1H), 10,60 (s,1H)

N-(4-Clorofenil)-2-[2-(piridin-2-il)metilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-24)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 3,36 (s,2H), 3,84 (s,2H), 4,42 (s,2H), 7,13 (d,J = 4,9 Hz,1H), 7,24 (m,1H), 7,30 (dd, J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,40-7,44 (m,3H), 7,71-7,78 (m,3H), 7,98 (dd,J = 7,6,1,8 Hz,1H), 8,17-8,20 (m,2H), 8,50 (d,J = 4,9Hz,1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 10,20 (s,1H), 10,59 (s,1H)

Bromuro de N-(4-clorofenil)-2-[2-(piridinio-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-25)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 4,40 (s,2H), 5,70 (s,2H), 7,20 (d, J = 5,1 Hz,1H), 7,28 (dd,J= 7,6,4,9 Hz,1H), 7,41 (d,J=8,8 Hz,2H), 7,73 (d,J=8,8 Hz,2H), 8,01 (dd,J = 7,6,1,5 Hz,1H), 8,07 (s,1H), 8,19-8,27 (m,3H), 8,55 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 8,69 (t,J = 7,7 Hz,1H), 9,06 (d,J = 5,6 Hz,2H), 10,68 (s,1H), 11,27 (s,1H)

2-(2-Aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-26)

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 3,27 (s,2H), 4,42 (s,2H), 7,13 (dd,J = 5,2,1,5 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,5 Hz,2H), 7,81 (d,J = 8,5 Hz,2H), 7,99 (dd, J = 7,6,1,8 Hz,1H), 8,18 (dd,J = 5,2,0,8 Hz,1H), 8,21 (s,1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 10,66 (s,1H)

25 2-(2-Metilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida(compuesto n.º 17-27)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 2,29 (s,3H), 3,24 (s,2H), 4,42 (s,2H), 7,14 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,7, 4,8 Hz,1H), 7,37 (d,J = 9,0 Hz,2H), 7,80 (d,J = 9,0 Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,7,1,6 Hz, 1H), 8,18 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,21 (s,1H), 8,60 (dd,J = 4,8,1,6 Hz,1H), 10,66 (s,1H)

35 2-[2-(N-(2-Dimetilaminoetil)-N-metilamino)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-28)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

40 δ 2,13 (s,6H), 2,33 (s,3H), 2,35 (t,J = 6,4 Hz,2H), 2,55 (t,J = 6,4 Hz,2H), 3,17 (s,2H), 4,42 (s,2H), 7,12 (d,J = 5,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz,2H), 7,80 (d,J = 8,7 Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s,1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,37 (s,1H), 10,65 (s,1H)

2-[2-(N-(2-Dietilaminoetil)-N-etilamino)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-29)

45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

50 δ 0,91 (t,J = 7,2Hz,6H), 0,98 (t,J = 7,1Hz,3H), 2,43-2,51 (m,6H), 2,61 (q,J = 7,2Hz,4H), 3,20 (s,2H), 4,42 (s,2H), 7,12 (d,J = 5,1 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,81 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,18 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,20 (s,1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,40 (s,1H), 10,66 (s,1H)

2-[2-(3-Dimetilaminopropil)aminoacetilamino]piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-30)

55 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

60 δ 1,50-1,56 (m,2H), 2,09 (s,6H), 2,23 (t,J = 7,0 Hz,2H), 2,45-2,50 (m,2H), 3,26 (s,2H), 3,30 (s a,1H), 4,42 (s,2H), 7,13 (d,J = 5,2,1,5Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,9Hz,2H), 7,81 (d,J = 8,9Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,8Hz,1H), 8,18 (d,J= 5,2 Hz,1H), 8,20 (s,1H), 8,60 (dd,J=4,9, 1,8 Hz,1H), 10,09 (s,1H), 10,66 (s,1H)

2-[2-(2-Hidroxietil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-31)

65 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

ES 2 368 153 T3

δ 2,60 (t,J = 5,7 Hz,2H), 3,31 (s,2H), 3,43-3,47 (m,2H), 4,42 (s,2H), 4,57 (t,J = 5,3 Hz,1H), 7,14 (d,J = 5,0,1,5Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,7 Hz,2H), 7,81 (d,J = 8,7Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,8Hz,1H), 8,18 (d,J = 5,0Hz,1H), 8,21 (s,1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 10,12 (s a,1H), 10,66 (s,1H)

5 2-[2-(2-Etoxietyl)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-32)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

10 δ 1,08 (t,J = 7,0 Hz,3H), 2,68 (t,J = 5,5 Hz,2H), 3,30 (s,2H), 3,36-3,42 (m,4H), 4,42 (s,2H), 7,13 (d,J = 5,1 Hz,1H), 7,31 (dd, J = 7,7,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,8Hz,2H), 7,81 (d,J = 8,8Hz,2H), 7,99 (d,J = 7,7 Hz,1H), 8,18 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,21 (s, 1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 10,12 (s a,1H), 10,66 (s,1H)

15 2-[2-(2-(2-Hidroxietyl)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-33)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

20 δ 2,69 (t,J = 5,2 Hz,2H), 3,30 (s,2H), 3,40 (t,J = 5,2 Hz,2H), 3,44-3,49 (m,4H), 4,42 (s,2H), 4,66 (s a,1H), 7,14 (dd,J = 5,0,1,5 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,81 (d,J = 8,9Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,7Hz,1H), 8,17 (d,J = 5,0 Hz,1H), 8,22 (s, 1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,13 (s a,1H), 10,66 (s,1H)

25 2-[2-(Piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-34)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃)

30 δ 2,57 (s a,4H), 2,95-2,98 (m,4H), 3,11 (s,2H), 4,53 (s,2H), 7,08 (d,J = 5,2,1,8Hz,1H), 7,14 (dd,J = 7,6,4,9Hz,1H), 7,22 (d, J = 8,6Hz,2H), 7,70 (d,J = 8,6Hz,2H), 7,88 (dd,J = 7,6,1,7Hz,1H), 8,19 (dd,J = 5,2,0,6 Hz,1H), 8,28 (d,J = 0,6 Hz,1H), 8,41 (s a,1H), 8,54 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 9,56 (s, 1H)

35 Monoclorhidrato de N-(4-difluorometoxifenil)-2-(2-dimetilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-35)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

40 δ 2,86 (s,6H), 4,18 (s,2H), 4,44 (s,2H), 7,18 (t,J = 74,2 Hz,1H), 7,18-7,24 (m,3H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,75 (d,J = 9,1 Hz,2H), 8,03 (dd,J = 7,6,1,8 Hz,1H), 8,15 (s,1H), 8,25 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 10,02 (s,1H), 10,63 (s,1H), 11,20 (s,1H)

45 2-[2-(2-Acetilaminoetyl)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-36)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

50 δ 1,79 (s,3H), 2,57 (t,J = 6,1 Hz,2H), 3,11 (m,2H), 3,29 (s,2H), 4,42 (s,2H), 7,14 (dd,J = 5,0,1,5 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,79-7,84 (m,3H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,8 Hz,1H), 8,18 (d,J = 5,0 Hz,1H), 8,20 (s,1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 10,08 (s,1H), 10,66 (s,1H)

50 N-(4-Clorofenil)-2-[2-(2-hidroxietyl)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-37)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

55 δ 2,60 (t,J = 5,5 Hz,2H), 3,30 (s,2H), 3,44-3,47 (m,2H), 4,42 (s,2H), 4,57 (t,J = 5,2 Hz,1H), 7,13 (d,J = 4,9 Hz,1H), 7,30 (dd, J = 7,5,4,9 Hz,1H) 7,41 (d,J = 8,7 Hz, 2H), 7,72 (d,J = 8,7 Hz,2H), 7,98 (d,J = 7,5 Hz, 1H), 8,18 (d,J = 4,9 Hz, 1H), 8,20 (s,1H), 8,59 (d,J = 4,9 Hz,1H), 10,13 (s,1H), 10,59 (s,1H)

N-(4-Clorofenil)-2-[2-(3-hidroxiopropil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-38)

60 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

65 δ 1,54-1,59 (m,2H), 2,57 (t,J = 6,9Hz,2H), 3,27 (s,2H), 3,46 (t,J = 6,3 Hz,2H), 4,42 (s, 2H), 7,14 (d,J = 5,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,5,5,0 Hz,1H), 7,41 (d,J = 8,7 Hz,2H), 7,72 (d,J = 8,7 Hz,2H), 7,98 (d,J = 7,5 Hz, 1H), 8,18 (d,J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,59 (d,J = 5,0 Hz,1H), 10,07 (s,1H), 10,59 (s,1H)

N-(4-Clorofenil)-2-[2-(N-(2-hidroxietil)-N-metilamino)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-39)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 2,31 (s,3H), 2,54 (t,J = 5,7 Hz,2H), 3,19 (s,2H), 3,46-3,51 (m,2H), 4,42 (s,2H), 4,63 (t,J = 5,2 Hz,1H), 7,14 (dd,J = 5,0,1,5 Hz,1H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,41 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,72 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,98 (m,1H), 8,18 (d,J = 5,0 Hz,1H), 8,20 (s,1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 9,95 (s,1H), 10,59 (s,1H)

10 N-(4-Clorofenil)-2-[2-(piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-40)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 2,43 (sa,4H), 2,72 (t,J = 4,9Hz,4H), 3,09 (s,2H), 4,42 (s,2H), 7,15 (m,1H), 7,30 (dd,J = 7,5,4,9Hz,1H), 7,41 (d,J = 8,9 Hz, 2H), 7,72 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,98 (m,1H), 8,18-8,19 (m,2H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 9,81 (s,1H), 10,59 (s,1H)

20 2-[2-(2-Acetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-clorofenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-41)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 1,79 (s,3H), 2,57 (t,J = 6,4Hz,2H), 3,09-3,13 (m,2H), 3,29 (d,J = 2,4 Hz,2H), 4,42 (s,2H), 7,14 (d,J = 5,2 Hz,1H), 7,30 (dd, J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,41 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,72 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,84 (m,1H), 7,98 (d,J = 7,6 Hz,1H), 8,18 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 8,20 (s,1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,08 (s,1H), 10,59 (s,1H)

N-(4-Clorofenil)-2-[2-(3-dimetilaminopropil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-42)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

35 δ 1,51-1,57 (m,2H), 2,10 (s,6H), 2,25 (t,J = 7,0 Hz,2H), 2,52-2,54 (m,2H), 3,26 (s,2H), 4,42 (s,2H), 7,13 (dd, J = 5,2,1,5 Hz,1H), 7,30 (dd, J = 7,5,4,7 Hz,1H), 7,41 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,73 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,98 (dd,J = 7,5,1,7 Hz,1H), 8,18 (d, J = 5,2 Hz,1H), 8,20 (s,1H), 8,59 (dd,J = 4,7,1,7 Hz,1H) 10,09 (s,1H), 10,59 (s,1H)

40 Monoclorhidrato de 2-(2-dimetilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-metilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-43)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 2,30 (s,3H), 2,86 (s,6H), 4,17 (s,2H), 4,44 (s,2H), 6,94 (d,J = 7,7 Hz,1H), 7,20-7,25 (m,2H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,47 (d,J = 7,7 Hz,1H), 7,57 (s,1H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,6 Hz,1H), 8,15 (s,1H), 8,25 (d,J = 5,4Hz,1H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,6Hz, 1H), 9,97 (s,1H), 10,43 (s,1H), 11,15 (s,1H)

45 2-[2-(2-Dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(3-metilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-44)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

50 δ 2,29 (s,3H), 2,30 (s,6H), 2,48-2,50 (m,2H), 2,69 (t,J = 6,3 Hz,2H), 3,36-3,38 (m,2H), 4,41 (s,2H), 6,94 (d,J = 6,6 Hz,1H), 7,12-7,31 (m,3H), 7,45 (d,J = 7,3 Hz,1H), 7,56 (s,1H), 7,95 (d,J = 7,6 Hz,1H), 8,18-8,20 (m,2H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,31 (s,1H), 10,39 (s,1H)

55 N-(3-Metilfenil)-2-[2-(piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-45)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

60 δ 2,30 (s,3H), 2,46-2,50 (m,4H), 2,80 (t,J = 4,6 Hz,4H), 3,14 (s,2H), 4,41 (s,2H), 6,93 (d,J=7,9 Hz,1H), 7,15 (d,J= 6,1 Hz, 1H), 7,22 (t,J = 7,9 Hz,1H), 7,29 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,46 (d,J = 7,9Hz,1H), 7,56 (s,1H), 7,96 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,18-8,20 (m,2H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 9,87 (s,1H), 10,41 (s,1H)

2-[2-(2-Hidroxietil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(3-metilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-46)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

65

- 5 δ 2,30 (s,3H), 2,60 (t,J = 5,6 Hz,2H), 3,30-3,32 (m,2H), 3,43-3,47 (m,2H), 4,41 (s,2H), 4,58 (t,J = 5,2Hz,1H), 6,93 (d,J = 7,8Hz,1H), 7,13 (dd,J = 5,1, 1,5Hz,1H), 7,22 (t,J = 7,8Hz,1H), 7,29 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,45 (d,J = 7,8Hz,1H), 7,55 (s, 1H), 7,94 (dd,J = 7,6,1,6Hz,1H), 8,18 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,20 (s,1H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,6 Hz,1H), 10,1,9 (s,1H), 10,38 (s,1H)
- 10 N-(4-Difluorometoxifenil)-2-[2-(2-dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-47)
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
- 15 δ 2,13 (s,6H), 2,31 (t,J = 6,2 Hz,2H), 2,60 (t,J = 6,2 Hz,2H), 3,30 (s,2H), 4,41 (s,2H), 7,12 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,18 (d,J = 8,0 Hz,2H), 7,18 (t,J = 74,3 Hz,1H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,8 Hz,1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz,2H), 7,97 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,18-8,20 (m,2H), 8,59 (dd,J = 4,8, 1,7 Hz,1H), 10,25 (s, 1H), 10,54 (s, 1H)
- 15 N-(4-Difluorometoxifenil)-2-[2-(2-hidroxietyl)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-48)
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
- 20 δ 2,60 (t,J = 5,6 Hz,2H), 3,31 (s,2H), 3,44-3,48 (m,2H), 4,42 (s,2H), 4,58 (t,J = 5,2Hz,1H), 7,14 (dd,J = 5,1, 1,7Hz,1H), 7,17 (t,J = 74,2 Hz,1H), 7,18 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,73 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,97 (dd,J = 7,6,1,7Hz, 1H), 8,18-8,21 (m,2H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,13 (s,1H), 10,55 (s,1H)
- 25 2-[2-(2-Acetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-difluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-49)
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
- 30 1,79 (s,3H), 2,57 (t,J = 6,4 Hz,2H), 3,09-3,13 (m,2H), 3,29 (s,2H), 4,42 (s,2H), 7,14 (dd,J = 5,1, 1,5Hz,1H), 7,18 (t,J = 74,2Hz, 1H), 7,18 (d,J = 9,0Hz,2H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9Hz,1H), 7,72 (d,J=9,0Hz,2H), 7,84 (s, 1H), 7,97 (dd,J = 7,6,1,6 Hz,1H), 8,18-8,20 (m,2H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,6 Hz,1H), 10,08 (s,1H), 10,55 (s,1H)
- 35 N-(4-Difluorometoxifenil)-2-[2-(N-(2-dimetilaminoetil)-N-metilamino)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-50)
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
- 40 δ 2,14 (s,6H), 2,33 (s,3H), 2,36 (t,J = 6,4 Hz,2H), 2,56 (t,J = 6,4Hz,2H),3,17 (s,2H), 4,41 (s,2H), 7,13 (dd,J = 5,1, 1,1Hz,1H), 7,17 (t,J = 74,2 Hz,1H), 7,18 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,73 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,79 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,18-8,20 (m,2H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7Hz,1H), 10,38 (s,1H), 10,55 (s, 1H)
- 45 2-(2-Dimetilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida(compuesto n.º 17-51)
- $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6)
- 50 δ 2,28 (s,6H), 3,09 (s,2H), 4,43 (s,2H), 7,15 (dd,J = 5,2,1,5 Hz,1H), 7,32 (dd,J = 7,6, 4,9 Hz,1H), 7,73 (d,J = 8,7 Hz,2H), 7,91 (d,J = 8,7 Hz,2H), 8,02 (dd,J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,18 (d,J = 5,2 Hz,1H), 8,18 (s,1H) 8,61 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 9,81 (s,1H), 10,81 (s,1H)
- 50 2-[2-(2-Dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-52)
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
- 55 δ 2,12 (s,6H), 2,30 (t,J = 6,1 Hz,2H), 2,59 (t,J = 6,1 Hz,2H), 3,30 (s,2H), 4,43 (s,2H), 7,13 (d,J = 5,2, 1,5 Hz,1H), 7,31 (dd, J = 7,7,4,9Hz,1H), 7,73 (d,J = 8,7 Hz,2H), 7,91 (d,J = 8,7 Hz,2H), 8,02 (dd,J = 7,7,1,7 Hz,1H), 8,18 (d,J = 5,2 Hz, 1H), 8,21 (s,1H), 8,61 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,26 (s a,1H), 10,82 (s, 1H)
- 60 2-[2-(2-Hidroxietyl)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-53)
- $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6)
- 65 δ 2,60 (t,J = 5,5 Hz,2H), 3,30 (s,2H), 3,43-3,47 (m,2H), 4,43 (s,2H), 4,57 (t,J = 5,2 Hz,1H), 7,14 (dd,J = 5,2,1,5 Hz,1H), 7,32 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,73 (d,J = 8,7 Hz,2H), 7,92 (d,J = 8,7Hz,2H), 8,02 (dd,J = 7,6,1,8Hz,1H), 8,18 (d,J = 5,2Hz,1H), 8,21 (s,1H), 8,61 (dd,J = 4,9, 1,8 Hz,1H), 10,22 (s a,1H), 10,82 (s,1H)

2-[2-(Piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-54)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 2,43 (s a,4H), 2,70-2,73 (m,4H), 3,10 (s,2H), 4,43 (s,2H), 7,15 (d,J = 5,5 Hz,1H), 7,32 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,73 (d,J = 8,8Hz,2H), 7,91 (d,J=8,8Hz,2H), 8,02 (dd,J = 7,6,1,7Hz,1H), 8,19 (d,J=5,5 Hz,1H), 8,20 (s,1H), 8,61 (dd,J=4,9, 1,7 Hz, 1H), 9,82 (s a,1H), 10,82 (s,1H)

10 2-(2-Dimetilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-55)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 2,28 (s,6H), 3,09 (s,2H), 4,43 (s,2H), 7,15 (dd,J = 5,1, 1,7 Hz,1H), 7,32 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,48 (d,J = 7,8 Hz,1H), 7,61 (t,J = 7,8 Hz,1H), 7,91 (d,J = 7,8 Hz,1H), 8,03 (dd,J = 7,6, 1,7 Hz,1H), 8,18 (s,1H), 8,18 (d,J = 5,1Hz,1H), 8,19 (s,1H), 8,61 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 9,81 (s,1H), 10,79 (s,1H)

20 2-[2-(2-Dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-56)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 2,13 (s,6H), 2,31 (t,J = 6,2 Hz,2H), 2,59 (t,J = 6,2 Hz,2H), 3,30 (s,2H), 4,43 (s,2H), 7,13 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,32 (dd, J = 7,7,4,9Hz,1H), 7,48 (d,J = 7,9 Hz,1H), 7,61 (t,J = 7,9Hz,1H), 7,91 (d,J = 7,9Hz,1H), 8,03 (dd,J = 7,7,1,7 Hz,1H), 8,18 (s,1H), 8,18 (d,J = 5,1Hz,1H), 8,21 (s,1H), 8,61 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,26 (s a,1H), 10,79 (s,1H)

Monoclorhidrato de 2-[2-(piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-57)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 3,40 (s a,4H), 3,49 (s a,4H), 4,14 (s a,2H), 4,45 (s,2H), 7,26 (d,J = 5,0 Hz,1H), 7,33 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,49 (d,J = 7,9 Hz,1H), 7,61 (t,J = 7,9 Hz,1H), 7,95 (d, J = 7,9 Hz,1H), 8,10 (dd,J = 7,6,1,5 Hz,1H), 8,18 (s a,1H) 8,22 (s,1H), 8,27 (d,J = 5,0Hz,1H), 8,61 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 9,70 (sa,2H), 10,91 (s,1H), 11,08 (s,1H)

35 2-[2-(4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-58)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

40 δ 2,38 (t,J = 6,3 Hz,2H), 2,45 (s a,8H), 3,13 (s,2H), 3,32-3,50 (m,2H), 4,38 (t,J = 5,4 Hz,1H), 4,42 (s,2H), 7,15 (d,J = 5,1Hz, 1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J=8,9 Hz,2H), 7,80 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,5 Hz,1H), 8,18-8,19 (m, 2H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 9,81 (s,1H), 10,66 (s,1H)

45 2-[2-(4-Acetilpiperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-59)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

50 δ 1,99 (s,3H), 2,46-2,53 (m,4H), 3,20 (s,2H), 3,45-3,47 (m,4H), 4,43 (s,2H), 7,15 (dd,J = 5,4,1,2 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J=8,8 Hz,2H), 7,81 (d,J=8,8 Hz,2H), 7,99 (dd,J = 7,6,1,6 Hz,1H), 8,18-8,20 (m,2H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,6Hz, 1H) 9,94 (s,1H), 10,66 (s,1H)

55 2-[2-(2-Hidroxietil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-60)

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

60 δ 1,20 (d,J=7,1Hz,6H), 2,60 (sa,2H), 2,86 (m,1H), 3,30 (s,2H), 3,45 (t,J = 5,5 Hz, 2H), 4,41 (s,2H), 7,00 (d,J = 7,8 Hz,1H), 7,14 (m,1H) 7,23-7,30 (m,2H), 7,51 (d,J = 8,5 Hz,1H), 7,59 (s,1H), 7,96 (d,J= 7,8 Hz,1H), 8,18 (d,J = 5,4 Hz,1H), 8,20 (s, 1H), 8,58 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,15 (s,1H), 10,39 (s,1H)

2-[2-(2-Dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-61)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

65

δ 1,25 (d,J = 6,8 Hz,6H), 2,23 (s,6H), 2,43 (t,J = 5,7 Hz,2H), 2,71 (t,J = 5,7 Hz,2H), 2,91 (m,1H), 3,32 (m,1H), 3,38 (s,2H), 4,50 (s,2H), 7,03 (d,J = 7,6 Hz,1H), 7,07 (d,J = 5,0 Hz,1H), 7,11 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,27 (m,1H), 7,46 (d,J = 7,6 Hz,1H), 7,52 (s,1H), 7,86 (d,J = 7,3 Hz,1H), 8,17 (d,J = 5,0 Hz,1H), 8,29 (m,2H), 8,52 (m,1H), 9,89 (s,1H)

5 2-[2-(4-Metilpiperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-62)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

10 δ 2,38 (s,3H), 2,61-2,69 (m,8H), 3,15 (s,2H), 4,53 (s,2H), 7,08 (dd,J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,15 (dd,J = 7,6,4,8 Hz,1H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz,2H), 7,70 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,88 (dd,J = 7,6,1,7 Hz, 1H), 8,19 (d,J=5,1 Hz,1H), 8,28 (s,1H), 8,39 (s,1H), 8,54 (dd,J = 4,8,1,7 Hz,1H), 9,50 (s,1H)

N-(4-Clorofenil)-2-[2-(2-propin-1-il)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-63)

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

20 δ 2,80 (s a,1H), 3,10 (t,J = 2,4 Hz,1H), 3,30-3,40 (m,4H), 4,42 (s,2H), 7,12 (d,J = 5,1 Hz,1H), 7,30 (dd,J = 7,6, 4,9 Hz,1H), 7,41 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,73 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,98 (dd, J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,17-8,20 (m,2H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,04 (s,1H), 10,60 (s,1H)

N-(4-Clorofenil)-2-[2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-64)

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 2,39 (t,J = 6,3 Hz,2H), 2,40-2,60 (m,8H), 3,13 (s,2H), 3,45-3,49 (m,2H), 4,38 (t,J = 5,1 Hz,1H), 4,42 (s,2H), 7,15 (d,J = 5,9 Hz,1H), 7,30 (dd,J = 7,6, 4,9 Hz,1H), 7,41 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,72 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,98 (m,1H), 8,18 (s,1H), 8,19 (d,J = 5,9 Hz,1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,5 Hz,1H), 9,81 (s,1H), 10,60 (s,1H)

N-(4-Difluorometoxifenil)-2-[2-(N-(2-hidroxietil)-N-metilamino)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-65)

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

40 δ 2,31 (s,3H), 2,54 (t,J = 5,8 Hz,2H), 3,19 (s,2H), 3,47-3,51 (m,2H), 4,42 (s,2H), 4,63 (t,J=5,3 Hz,1H), 7,14 (dd,J = 5,0,1,5Hz, 1H), 7,17 (d,J=9,0Hz,2H), 7,17 (t,J = 74,2 Hz,1H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,72 (d,J = 9,0 Hz,2H), 7,97 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,16-8,20 (m, 2H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,41 (s,1H), 10,54 (s,1H)

40 N-(4-Difluorometoxifenil)-2-[2-(piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-66)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 2,42 (s a,4H), 2,72 (s a,4H), 3,10 (s,2H), 4,42 (s,2H), 7,15 (m,1H), 7,17 (t,J = 74,2 Hz,1H), 7,18 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,72 (d,J = 8,9 Hz,2H), 7,98 (d,J = 7,6Hz,1H), 8,18-8,19 (m,2H), 8,59 (dd,J=4,9, 1,7Hz,1H), 9,82 (s,1H), 10,55 (s,1H)

2-(2-Aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-67)

50 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

55 δ 3,33-3,34 (m,2H), 4,42 (s,2H), 7,14 (m,1H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,41 (d,J = 8,8Hz,2H), 7,73 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,95-8,01 (m,2H), 8,19 (m,1H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,64 (s,1H)

2-(2-Acetilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-68)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

60 δ 1,87 (s,3H), 3,89 (d,J = 5,9 Hz,2H), 4,41 (s,2H), 7,12 (dd,J = 5,1, 1,2 Hz,1H), 7,29 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,41 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz,2H), 7,97 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,13-8,19 (m,3H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,39 (s,1H), 10,60 (s,1H)

N-(4-Difluorometoxifenil)-2-(2-ftaloilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-69)

65 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆),

- 5 δ 4,39 (s,2H), 4,49 (s,2H), 7,15-7,19 (m,3H), 7,18 (t,J = 74,2 Hz,1H), 7,27 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,70 (d,J = 9,0 Hz,2H), 7,83-7,95 (m,5H), 8,06 (s,1H), 8,22 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,55 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,52 (s,1H), 10,90 (s,1H)
- 10 N-(4-Difluorometoxifenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-70)
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
- 15 δ 2,17 (s,3H), 2,36 (s a,4H), 2,51 (s a,4H), 3,14 (s,2H), 4,42 (s,2H), 7,14-7,19 (m,3H), 7,18 (t,J = 74,2 Hz,1H), 7,30 (dd,J= 7,6,4,9 Hz,1H), 7,73 (d,J= 9,0 Hz,2H), 7,97 (dd, J = 7,6,1,7Hz,1H),8,18-8,19 (m,2H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 9,82 (s,1H),10,54 (s,1H)
- 20 N-(4-Difluorometoxifenil)-2-(2-isopropilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-71)
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
- 25 δ 0,99 (d,J = 6,1 Hz,6H), 2,72 (m,1H), 3,26 (s,2H), 4,42 (s,2H), 7,14 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,17 (t,J = 74,2 Hz,1H), 7,18 (d,J = 9,0Hz,2H), 7,30 (dd,J = 7,6,4,9Hz,1H), 7,72 (d,J=9,0Hz,2H), 7,97 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,16-8,20 (m,2H), 8,59 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,10 (s,1H), 10,54 (s,1H)
- 30 2-[2-(2-Dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-72)
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
- 35 δ 2,15 (s,6H), 2,25 (s,6H), 2,33 (t,J = 6,1 Hz,2H), 2,61 (t,J = 6,1 Hz,2H), 3,31 (s,2H), 4,41 (s,2H), 6,76 (s,1H), 7,13 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,28 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,32 (s,2H), 7,92 (dd,J = 7,6,1,7 Hz,1H), 8,18-8,20 (m,2H), 8,57 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,26 (s,1H), 10,29 (s,1H)
- 40 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-isopropilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-73)
- 45 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
- 50 δ 0,99 (d,J = 6,1 Hz,6H), 2,25 (s,6H), 2,73 (m,1H), 3,27 (s,2H), 4,41 (s,2H), 6,76 (s, 1H), 7,14 (dd,J=5,1, 1,2Hz,1H), 7,28 (dd, J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,32 (s,2H), 7,92 (dd,J= 7,6,1,7 Hz,1H) 8,16-8,20 (m,2H), 8,57 (dd,J= 4,9, 1,7 Hz,1H) 10,12 (s,1H), 10,30 (s,1H)
- 55 2-[2-(2-Propen-1-il)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-74)
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
- 60 δ 3,18 (d,J = 5,4 Hz,2H), 3,27 (s,2H), 4,42 (s,2H), 5,07 (d,J = 10,0 Hz,1H), 5,17 (d,J = 17,1 Hz,1H), 5,83 (m,1H), 7,14 (d,J = 5,0 Hz,1H), 7,31 (dd, J = 7,7,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J=8,7 Hz,2H), 7,81 (d,J = 8,7 Hz,2H), 7,99 (d,J= 7,7 Hz,1H), 8,18 (d, J = 5,0 Hz,1H), 8,20 (s,1H), 8,60 (d,J = 4,9 Hz,1H), 10,09 (s a,1H), 10,66 (s,1H)
- 65 2-[2-(2-Metilaziridin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-75)
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
- 70 δ 1,13 (d,J = 5,4 Hz,3H),1,45 (d,J=6,3 Hz,1H), 1,54 (d,J=3,7 Hz,1H), 1,63 (m,1H), 3,01 (d,J = 15,9 Hz,1H), 3,10 (d,J = 15,9 Hz,1H), 4,43 (s,2H), 7,16 (dd,J = 5,1, 1,5 Hz,1H), 7,31 (dd,J = 7,6,4,9 Hz,1H), 7,37 (d,J=8,8 Hz,2H), 7,81 (d,J = 8,8 Hz, 2H), 7,99 (dd,J=7,6,1.Hz,1H), 8,20 (d,J=5,1Hz,1H),8,20 (s,1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 9,83 (s,1H),10,66 (s,1H)
- 75 2-[2-(N-Etil-N-metilaminoacetilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-76)
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6)

ES 2 368 153 T3

δ 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,49-2,51 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,15 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,99 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 9,80 (s, 1H), 10,66 (s, 1H)

5 2-[2-(Azetidín-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-77)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

10 δ 1,99-2,06 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,28 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 4,92 (s, 2H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 9,81 (s, 1H), 10,66 (s, 1H)

2-[2-(2-(Pirrolidín-1-il)etil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-78)

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

20 δ 1,65-1,67 (m, 4H), 2,41-2,48 (m, 6H), 2,63 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,32 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,13 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,99 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 10,23 (s, 1H), 10,66 (s, 1H)

N-(4-Clorofenil)-2-[2-(2-(pirrolidín-1-il)etil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-79)

25 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 1,65-1,66 (m, 4H), 2,42-2,45 (m, 4H), 2,47-2,52 (m, 2H), 2,62-2,64 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,12 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,98 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,22 (s, 1H), 10,59 (s, 1H)

2-[2-(1,4-Dihidro-4-oxopiridin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-80)

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,41 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,06 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,98 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,65 (s, 1H), 10,83 (s, 1H)

40 N-(4-Clorofenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-81)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

45 δ 2,17 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 3,14 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,15 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,98 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,18-8,19 (m, 2H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 9,82 (s, 1H), 10,60 (s, 1H)

2-[2-(Imidazol-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-82)

50 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

55 δ 4,41 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 6,88 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,15-7,16 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,98 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,65 (s, 1H), 10,78 (s, 1H)

N-(4-Clorofenil)-2-[2-(azetidín-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-83)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

60 δ 1,90-2,08 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,25-3,34 (m, 4H), 4,41 (s, 2H), 7,14 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,98 (m, 1H), 8,15-8,19 (m, 2H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 9,80 (s, 1H), 10,59 (s, 1H)

65 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(3-hidroxipropil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-84)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 1,50-1,60 (m,2H), 2,25 (s,6H), 2,57 (t,J = 6,8 Hz,2H), 3,27 (s,2H), 3,46 (t,J = 6,8 Hz,2H), 4,40 (s a,1H), 4,41 (s, 2H), 6,76 (s,1H), 7,14 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,28 (dd,J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,93 (dd, J = 7,6, 1,7Hz, 1H), 8,17-8,21 (m,2H), 8,57 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz,1H), 10,07 (s a, 1H), 10,59 (s, 1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(2-morfolinoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-85)

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 2,25 (s,6H), 2,30-2,40 (m,6H), 2,63 (t,J = 6,1 Hz,2H), 3,30 (s,2H), 3,54 (t,J = 4,6 Hz,4H), 4,41 (s,2H), 6,76 (s, 1H), 7,13 (d, J = 5,1Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9Hz, 1H), 7,32 (s,2H), 7,93 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz,1H), 8,17-8,21 (m,2H), 8,57 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,17 (s a, 1H), 10,30 (s,1H)

2-(2-Etilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-86)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

20 δ 1,15 (t,J = 7,1Hz, 3H), 2,72 (q,J = 7,1Hz, 2H), 3,39 (s,2H), 4,52 (s,2H), 7,06 (d,J = 5,1 Hz,1H), 7,13 (dd,J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,21 (d,J = 8,3 Hz,2H), 7,70 (d,J = 8,3 Hz,2H), 7,87 (dd,J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,18 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,26 (s,1H), 8,51-8,54 (m,2H), 9,82 (s a,1H)

25 2-(2-Ciclopropilmetoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-87)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 0,19-0,23 (m,2H), 0,46-0,51 (m,2H), 1,11 (m,1H), 3,35 (d,J = 6,8 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,16 (dd, J=5,0, 1,5Hz, 1H), 7,31 (dd,J = 7,7,4,9 Hz, 1H), 7,37 (d,J = 8,8 Hz,2H), 7,81 (d,J = 8,8Hz, 2H),7,99 (dd, J=7,7, 1,7Hz, 1H), 8,18 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,60 (dd,J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 9,74 (s, 1H), 10,66 (s,1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-ftaloilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-88)

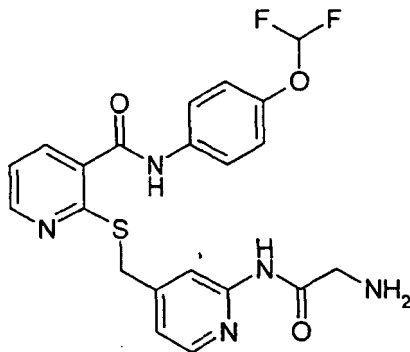
35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

40 δ 2,24 (s,6H), 4,38 (s,2H), 4,50 (s, 2H), 6,74 (s,1H), 7,15 (d, J = 5,1Hz, 1H), 7,25 (dd,J = 7,8, 4,9Hz, 1H), 7,30 (s,2H), 7,83 (s,1H), 7,88-7,94 (m,4H), 8,06 (s a, 1H), 8,22 (d,J = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,28 (s, 1H), 10,90 (s, 1H)

Ejemplo 18

2-(2-Aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-difluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 18-1)

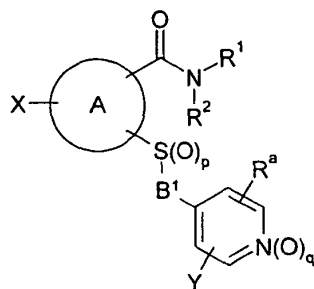
45 Se suspendieron N-(4-difluorometoxifenil)-2-(2-ftaloilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (compuesto n.º 17-69, 50 mg, 0,085 mmol) e hidrazina monohidratada (42 µl, 0,42 mmol) en la mezcla de metanol (2,0 ml) y 1,4-dioxano(2,0 ml) a temperatura ambiente, entonces se agitó la mezcla durante 1 hora a 80°C. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (30 ml), y se lavó el conjunto con salmuera (30ml) dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando 11 mg del compuesto objetivo como un sólido incoloro. (Rendimiento del 29%)



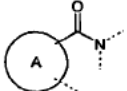
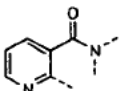

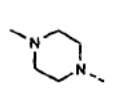
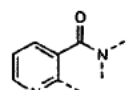

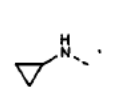
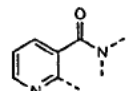

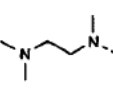
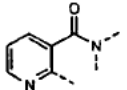

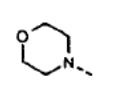
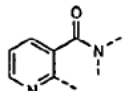

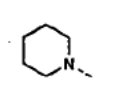
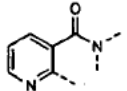

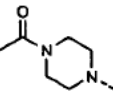
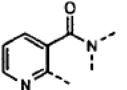

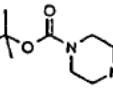
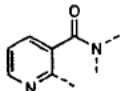

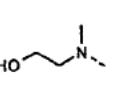
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

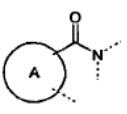
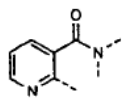
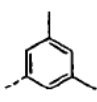
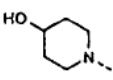
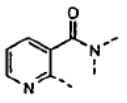
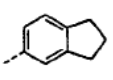

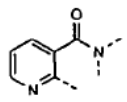
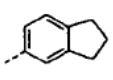
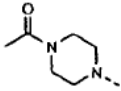
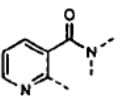
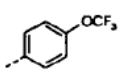

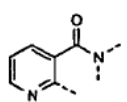
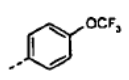
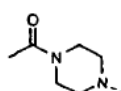
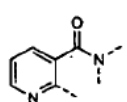
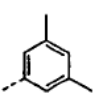
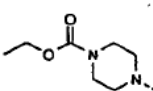
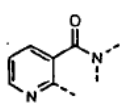
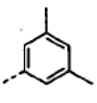

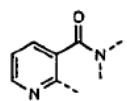
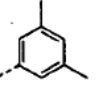
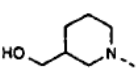
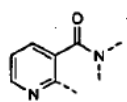
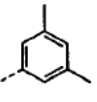

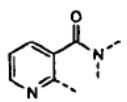
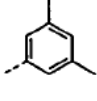
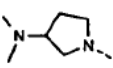
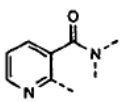
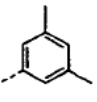
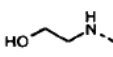
5 δ 3,30 (s,2H), 3,41 (s,2H), 4,43 (s,2H), 7,14-7,20 (m,3H), 7,18 (t, J = 74,2 Hz,1H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz,2H), 7,84 (s, 1H), 7,98 (d,J = 7,6 Hz, 1H), 8,30 (d,J = 5,1 Hz,1H), 8,60 (d,J = 4,9 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H)

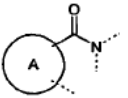
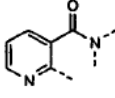
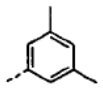
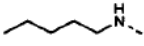
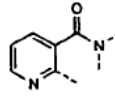
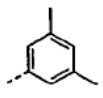
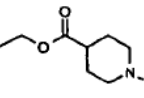
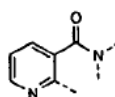
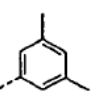
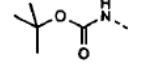
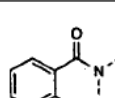
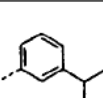
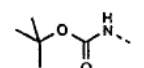
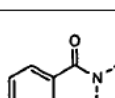
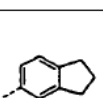
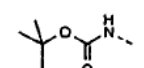
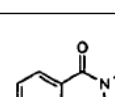
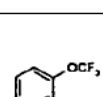
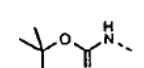
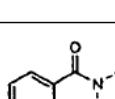
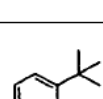
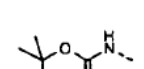
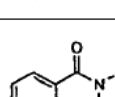
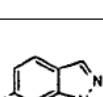
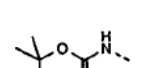
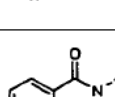
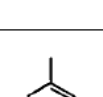
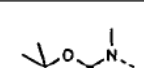
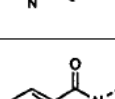
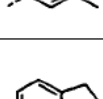
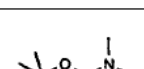
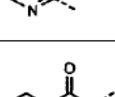
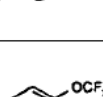
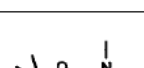
Se muestran a continuación las estructuras químicas de los compuestos de la presente invención descritos anteriormente.

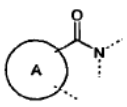
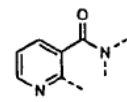
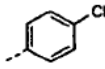
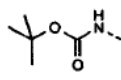
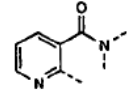

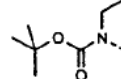
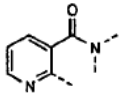
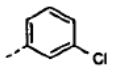
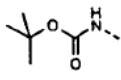
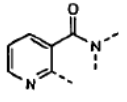
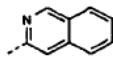
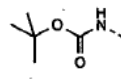
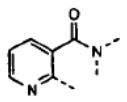
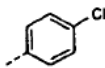
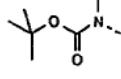
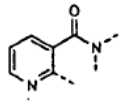
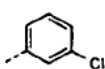
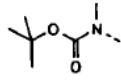
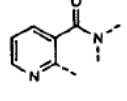
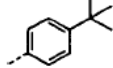
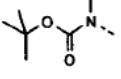
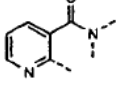
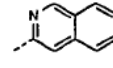
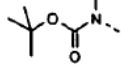
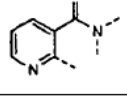
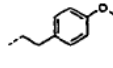
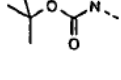
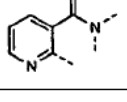

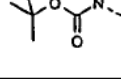
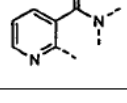

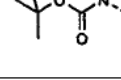


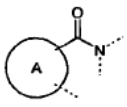
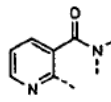

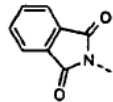
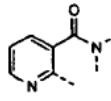

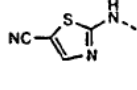
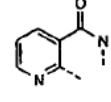

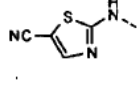
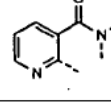

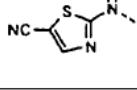
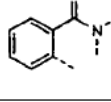

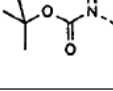
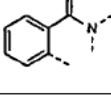

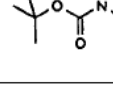
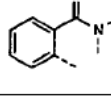

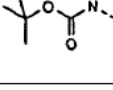
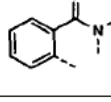

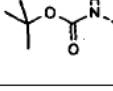
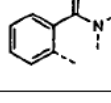

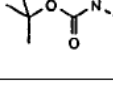
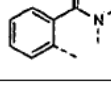

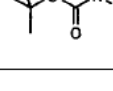
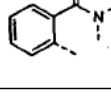

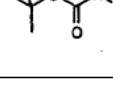
10

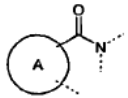
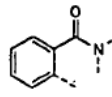

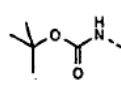
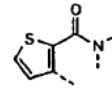

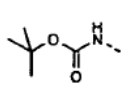
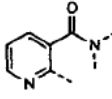

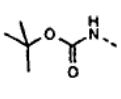
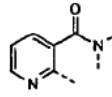

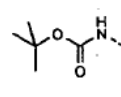
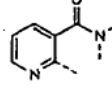

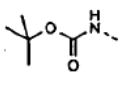
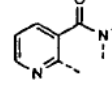

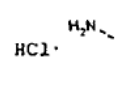

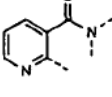

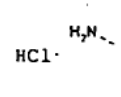

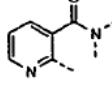

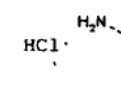

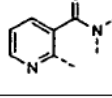

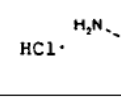

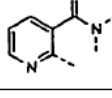

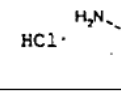

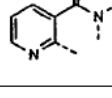

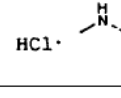

		p	q	X	Y	B ¹	R ¹	R ²	R ^a	
1-1		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
1-2		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
1-3		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
1-4		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
1-5		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
1-6		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
1-7		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
1-8		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

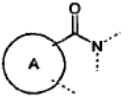
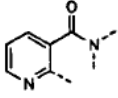
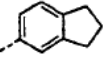

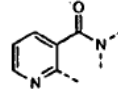
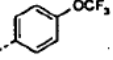

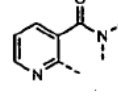
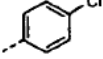

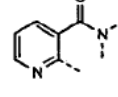
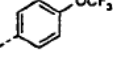

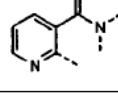
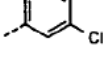

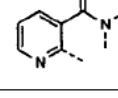
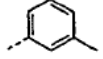

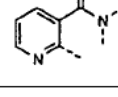
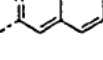

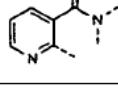
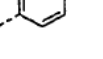

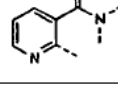
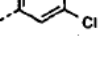

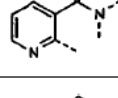
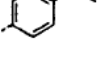

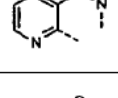
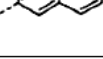

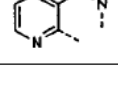
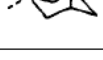

		p	q	X	Y	B1	R1	R2	Ra	
1-9		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
1-10		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
1-11		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
1-12		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
1-13		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
1-14		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
1-15		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
1-16		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
1-17		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
1-18		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
1-19		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

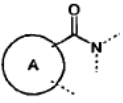
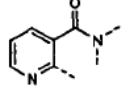

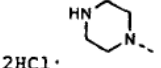
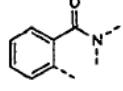


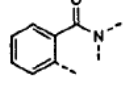


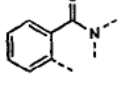


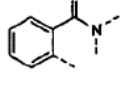


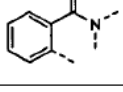


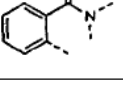


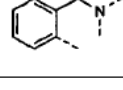


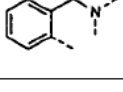


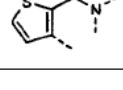


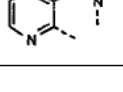


		p	q	X	Y	B ¹	R ¹	R ²	R ^a	
1-20		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
1-21		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-1		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-2		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-3		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-4		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-5		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-6		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-7		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-8		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-9		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

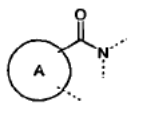
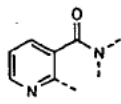
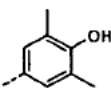
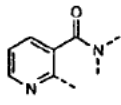
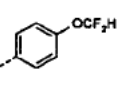
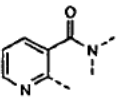
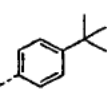
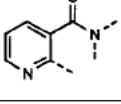
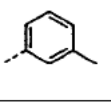
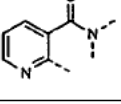
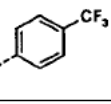
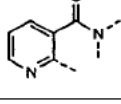
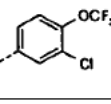
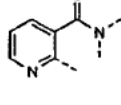
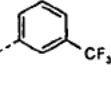
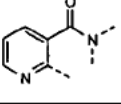
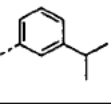
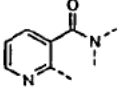
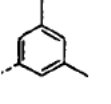
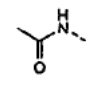
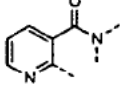
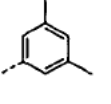
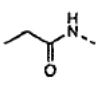
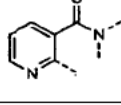
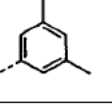
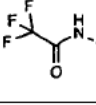
		p	q	X	Y	B ¹	R ¹	R ²	R ^a	
2-10		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-11		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-12		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-13		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-14		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-15		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-16		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-17		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-18		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-19		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-20		0	0	H	H	-CH ₂ -		Me	2-	

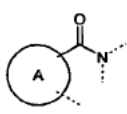
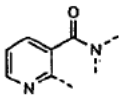
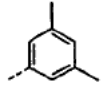

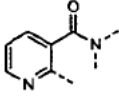
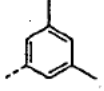

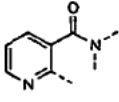
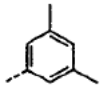

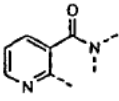
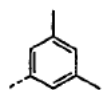

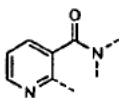
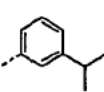

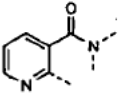
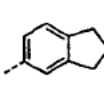

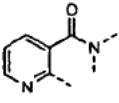
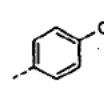

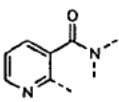
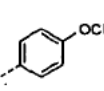

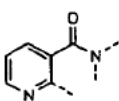
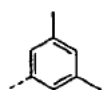

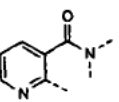
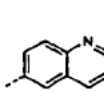

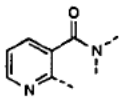
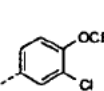

		p	q	X	Y	B1	R1	R2	Ra	
2-21		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-22		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-23		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-24		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-25		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-26		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-27		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-28		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-29		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-30		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-31		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

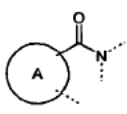
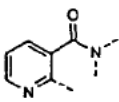
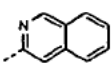

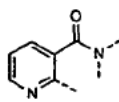


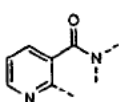
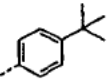

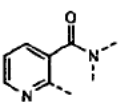


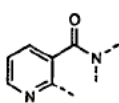


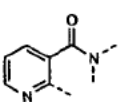


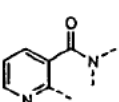
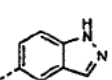

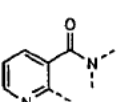
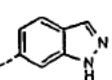

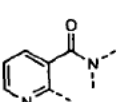


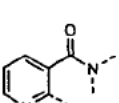


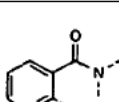
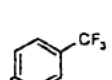

		p	q	X	Y	B ¹	R ¹	R ²	R ^a	
2-32		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-33		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-34		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-35		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
2-36		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
3-1		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	 HCl · 
3-2		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	 HCl · 
3-3		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	 HCl · 
3-4		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	 HCl · 
3-5		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	 HCl · 
3-6		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	 HCl · 

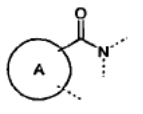
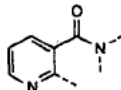
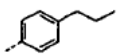

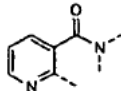
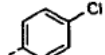

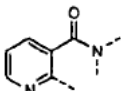
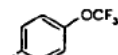

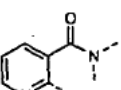
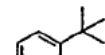

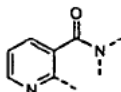
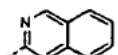

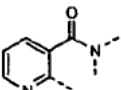
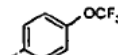

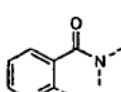


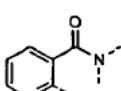


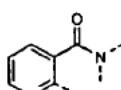


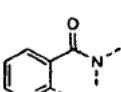
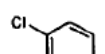

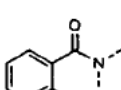
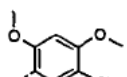

		p	q	X	Y	B ¹	R ¹	R ²	R ^a	
3-7		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	HCl· 
3-8		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	HCl· 
3-9		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	HCl· 
3-10		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
3-11		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	HCl· 
3-12		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
3-13		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
3-14		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
3-15		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
3-16		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
3-17		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
3-18		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	HCl· 

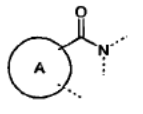
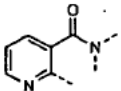
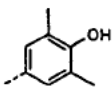

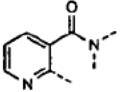


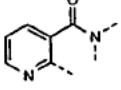


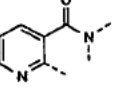

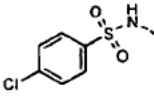
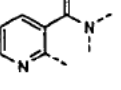

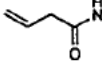
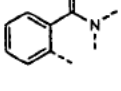


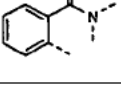


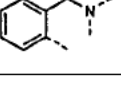


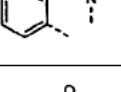


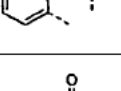


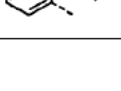


		p	q	X	Y	B ¹	R ¹	R ²	R ^a	
3-19		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	 2HCl ·
3-20		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	 HCl ·
3-21		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	 HCl ·
3-22		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	 HCl ·
3-23		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	 HCl ·
3-24		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	 HCl ·
3-25		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	 H ₂ N ·
3-26		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	 H ₂ N ·
3-27		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	 H ₂ N ·
3-28		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	 H ₂ N ·
3-29		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	3-	 H ₂ N ·

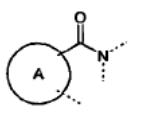
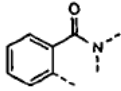
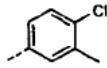

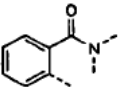
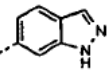

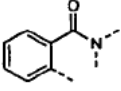


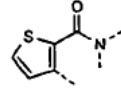
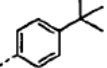

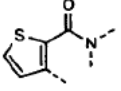
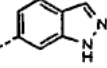

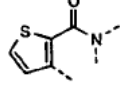
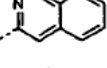

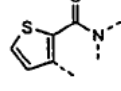


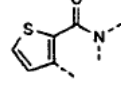
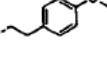

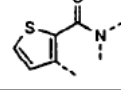
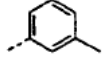

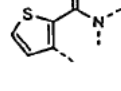
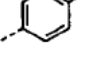

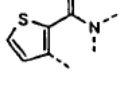
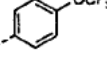

		p	q	X	Y	B1	R1	R2	Ra	
3-30		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	H ₂ N-
3-31		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	H ₂ N-
3-32		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	H ₂ N-
3-33		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	H ₂ N-
3-34		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	H ₂ N-
3-35		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	H ₂ N-
3-36		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	H ₂ N-
3-37		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	H ₂ N-
4-1		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-2		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-3		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

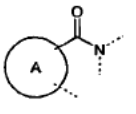
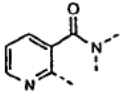

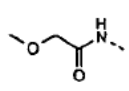
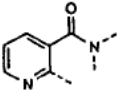
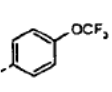
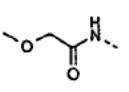
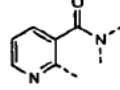

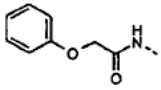
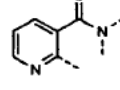

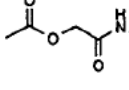
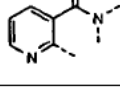


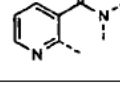


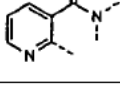
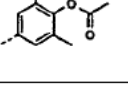

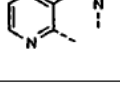
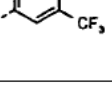

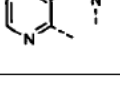

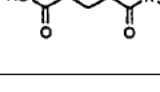
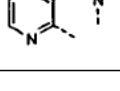


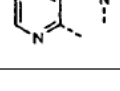

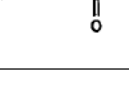
		p	q	X	Y	B1	R1	R2	Ra	
4-4		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-5		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-6		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-7		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-8		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-9		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-10		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-11		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-12		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-13		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-14		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

		p	q	X	Y	B1	R1	R2	Ra	
4-15		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-16		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-17		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-18		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-19		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-20		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-21		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-22		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-23		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-24		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-25		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

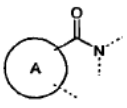
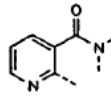
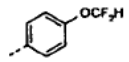
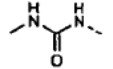
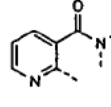

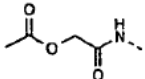
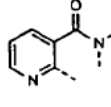
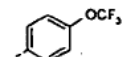
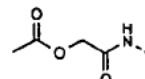
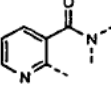

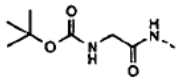
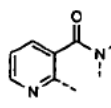

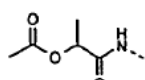
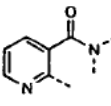

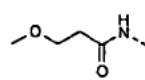
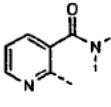

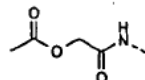
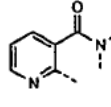

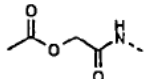
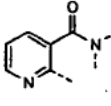
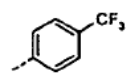
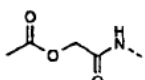
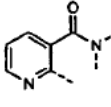

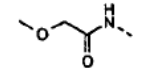
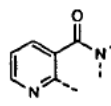

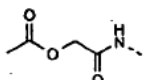
		p	q	X	Y	B1	R1	R2	Ra	
4-26		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-27		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-28		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-29		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-30		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-31		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-32		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-33		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-34		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-35		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-36		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

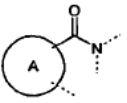
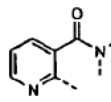
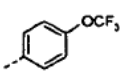
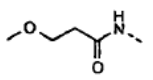
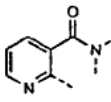
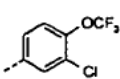
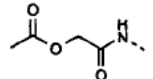
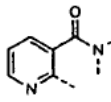
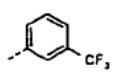
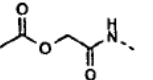
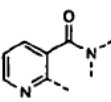
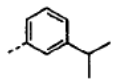
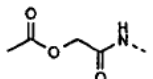
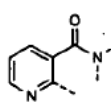
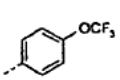
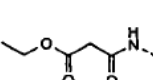
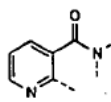
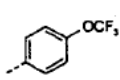
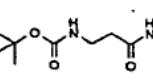
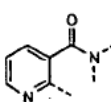
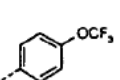
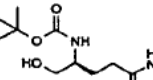
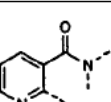
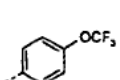

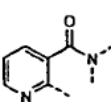
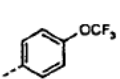
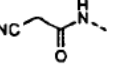
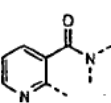
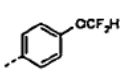
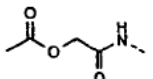
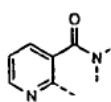
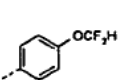
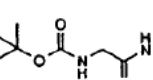
		p	q	X	Y	B1	R1	R2	Ra	
4-37		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-38		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-39		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-40		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-41		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-42		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-43		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-44		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-45		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-46		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-47		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

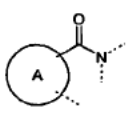
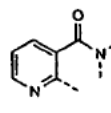


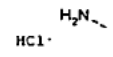
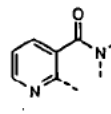

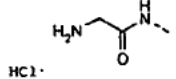
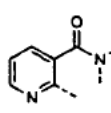
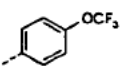
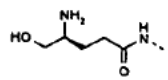
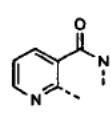
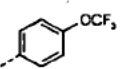
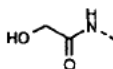
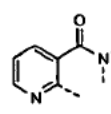

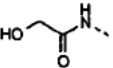
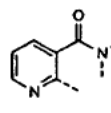
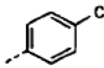
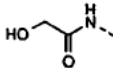
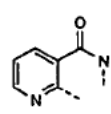

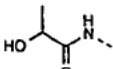
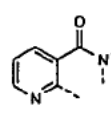
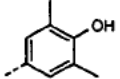
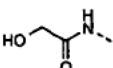
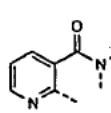

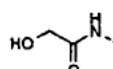
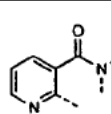
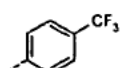
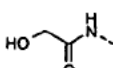
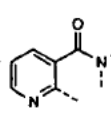
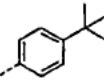
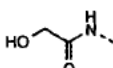
		p	q	X	Y	B ¹	R ¹	R ²	R ^a	
4-48		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-49		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-50		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-51		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-52		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-53		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-54		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-55		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-56		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-57		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-58		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

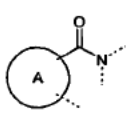
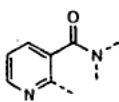
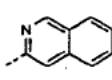
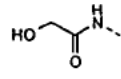
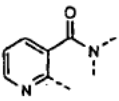

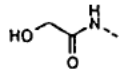
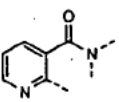

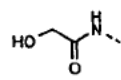
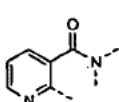
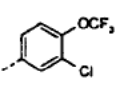
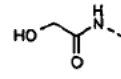
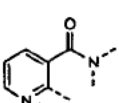

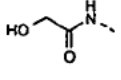
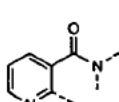
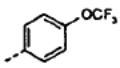
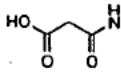
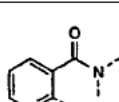
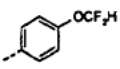
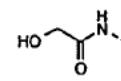
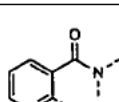

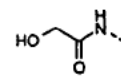
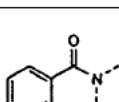
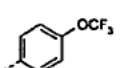
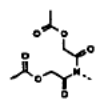
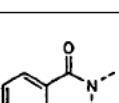

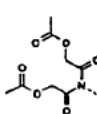
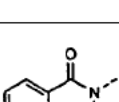

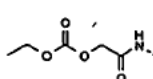
		p	q	X	Y	B1	R1	R2	Ra	
4-59		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-60		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-61		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-62		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-63		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	3-	
4-64		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	3-	
4-65		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-66		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-67		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
4-68		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
5-1		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

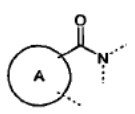
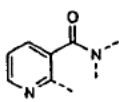
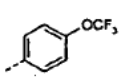
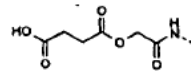
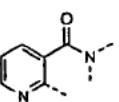

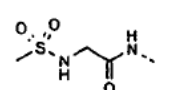
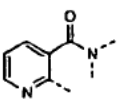
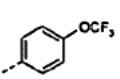
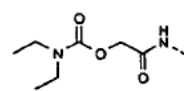
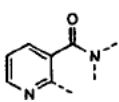
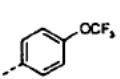
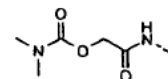
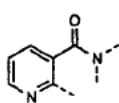
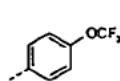
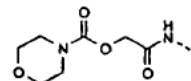
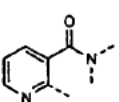
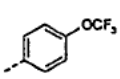
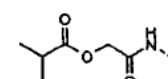
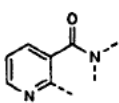
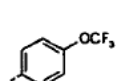
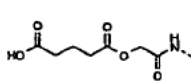
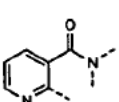
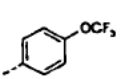
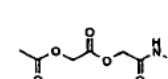
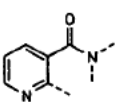
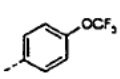
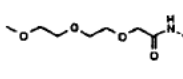
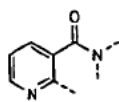
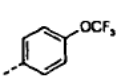
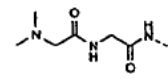
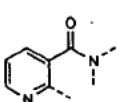
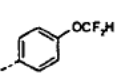
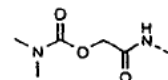
		p	q	X	Y	B ¹	R ¹	R ²	R ^a	
5-2		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
5-3		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
5-4		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
5-5		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
5-6		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
6-1		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
7-1		0	0	H	H	-CH ₂ -			2-	
8-1		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
9-1		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
9-2		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
9-3		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

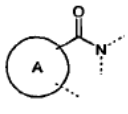
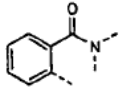
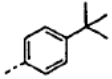

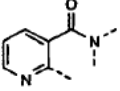
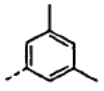

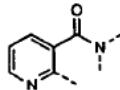
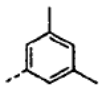

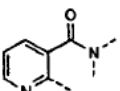
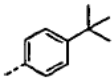
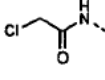
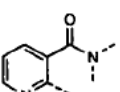
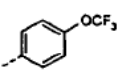
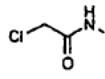
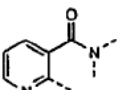
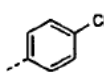
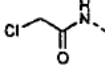
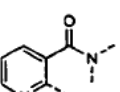
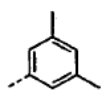
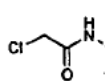
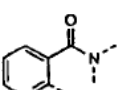
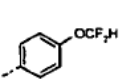
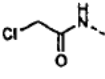
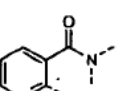
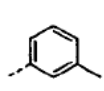
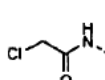
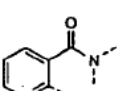
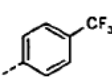
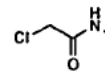
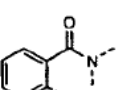
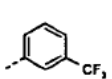
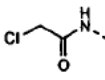
		p	q	X	Y	B1	R1	R2	Ra	
9-4		0	0	H	H	-CH2-		H	2-	
10-1		0	0	H	H	-CH2-		H	2-	
10-2		0	0	H	H	-CH2-		H	2-	
10-3		0	0	H	H	-CH2-		H	2-	
10-4		0	0	H	H	-CH2-		H	2-	
10-5		0	0	H	H	-CH2-		H	2-	
10-6		0	0	H	H	-CH2-		H	2-	
10-7		0	0	H	H	-CH2-		H	2-	
10-8		0	0	H	H	-CH2-		H	2-	
10-9		0	0	H	H	-CH2-		H	2-	
10-10		0	0	H	H	-CH2-		H	2-	

		p	q	X	Y	B ¹	R ¹	R ²	R ^a	
10-11		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
10-12		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
10-13		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
10-14		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
10-15		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
10-16		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
10-17		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
10-18		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
10-19		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
10-20		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
10-21		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

		p	q	X	Y	B1	R1	R2	Ra
11-1		0	0	H	H	-CH ₂ -			2- 
11-2		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 
11-3		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 
12-1		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 
12-2		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 
12-3		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 
12-4		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 
12-5		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 
12-6		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 
12-7		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 
12-8		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 

		p	q	X	Y	B1	R1	R2	Ra	
12-9		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
12-10		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
12-11		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
12-12		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
12-13		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
12-14		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
12-15		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
12-16		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
13-1		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
13-2		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
13-3				H	H	-CH ₂ -		H	2-	

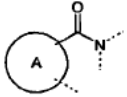
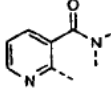
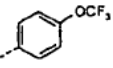
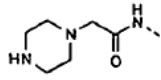
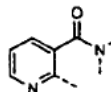
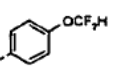
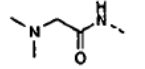
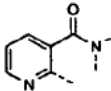
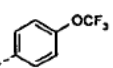
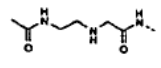
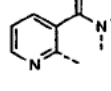
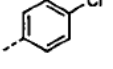
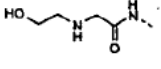
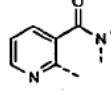
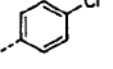
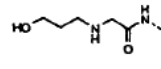
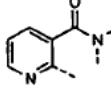
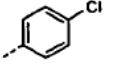
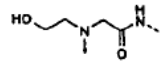
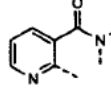
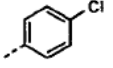
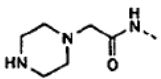
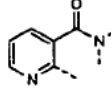
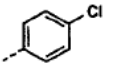
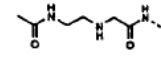
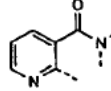
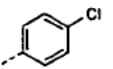
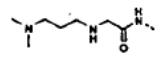
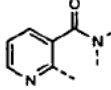
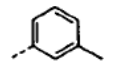
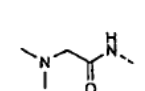
		p	q	X	Y	B1	R1	R2	Ra
13-4		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 
13-5		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 
13-6		0		H	H	-CH ₂ -		H	2- 
13-7		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 
13-8		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 
13-9		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 
13-10		0		H	H	-CH ₂ -		H	2- 
13-11		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 
13-12		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 
13-13		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 
13-14		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2- 

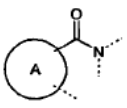
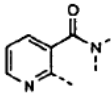

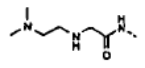
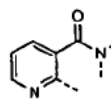

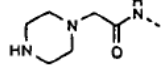
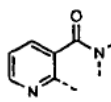

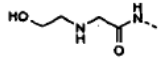
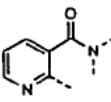
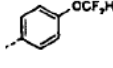
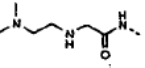
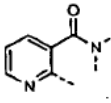
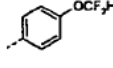
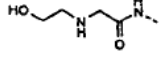
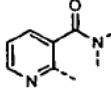
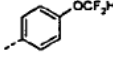
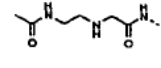
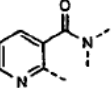
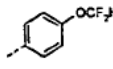
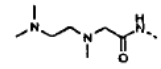
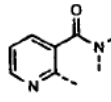
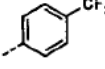
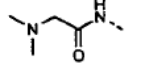
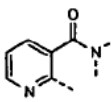
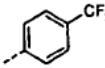
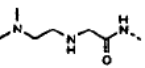
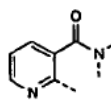
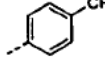
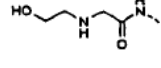
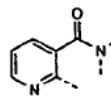
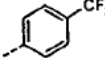
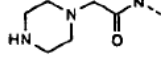
		p	q	X	Y	B1	R1	R2	Ra	
14-1		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
14-2		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
15-1		1	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
16-1		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
16-2		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
16-3		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
16-4		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
16-5		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
16-6		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
16-7		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
16-8		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

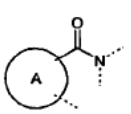
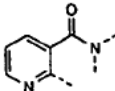
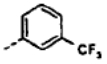
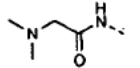
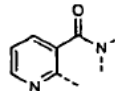
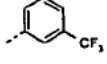
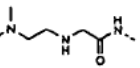
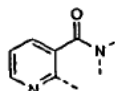
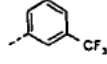
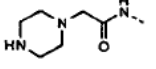
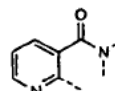
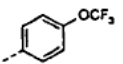
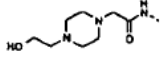
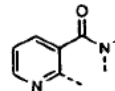
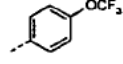
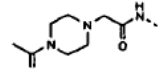
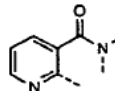
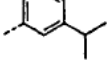
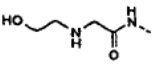
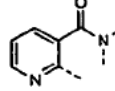
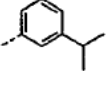
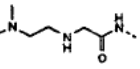
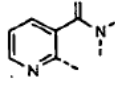
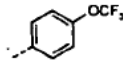
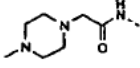
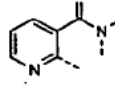
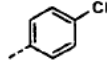
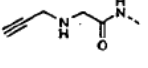
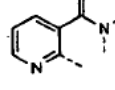
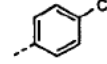
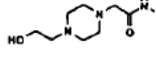
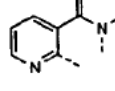
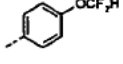
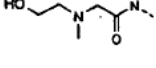
		p	q	X	Y	B1	R1	R2	Ra	
16-9		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-1		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-2		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-3		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-4		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-5		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-6		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-7		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-8		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-9		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-10		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

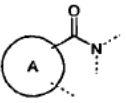
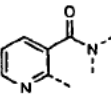
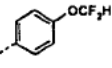
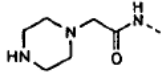
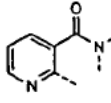

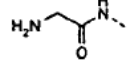
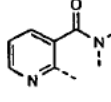

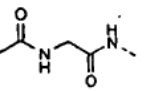
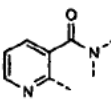
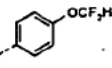
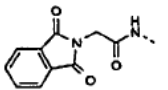
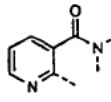
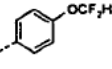
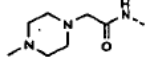
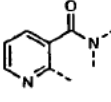
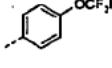
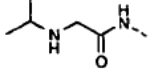
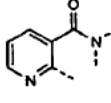

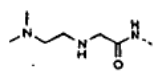
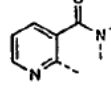

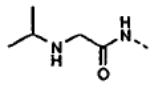
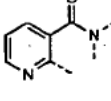
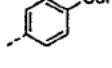
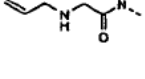
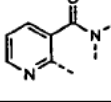
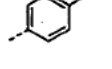
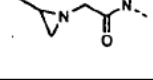
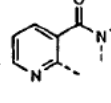
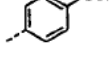
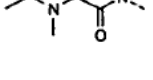
		p	q	X	Y	B ¹	R ¹	R ²	R ^a	
17-11		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-12		0	0	H	H	CH ₂ -		H	2-	
17-13		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-14		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-15		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-16		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-17		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-18		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-19		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-20		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-21		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

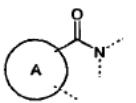
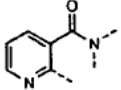
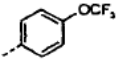
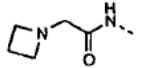
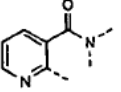
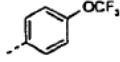
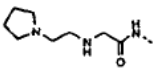
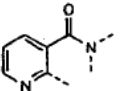
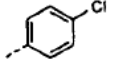
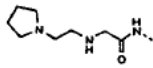
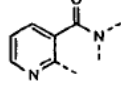
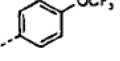
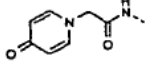
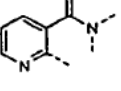
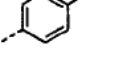
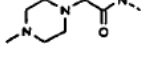
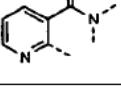

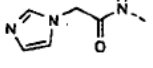
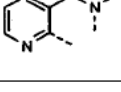
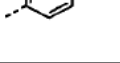
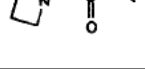
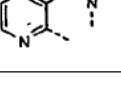
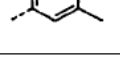
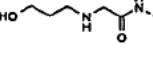
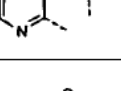
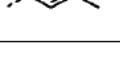
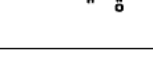
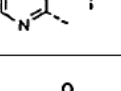
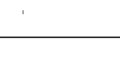
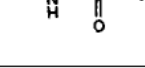
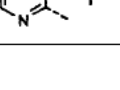
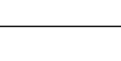
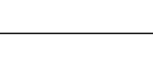
		p	q	X	Y	B1	R1	R2	Ra	
17-22		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-23		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-24		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-25		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-26		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-27		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-28		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-29		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-30		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-31		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-32		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-33		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

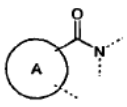
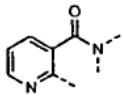

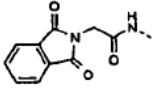
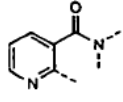
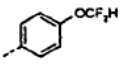
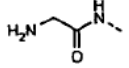
		p	q	X	Y	B ¹	R ¹	R ²	R ^a	
17-34		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-35		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-36		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-37		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-38		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-39		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-40		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-41		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-42		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-43		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

		p	q	X	Y	B1	R1	R2	Ra	
17-44		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-45		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-46		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-47		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-48		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-49		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-50		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-51		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-52		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-53		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-54		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

		p	q	X	Y	B ¹	R ¹	R ²	R ^a	
17-55		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-56		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-57		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	HCl· 
17-58		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-59		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-60		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-61		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-62		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-63		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-64		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-65		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

		p	q	X	Y	B ¹	R ¹	R ²	R ^a	
17-66		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-67		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-68		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-69		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-70		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-71		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-72		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-73		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-74		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-75		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-76		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

		p	q	X	Y	B ¹	R ¹	R ²	R ^a	
17-77		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-78		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-79		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-80		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-81		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-82		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-83		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-84		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-85		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-86		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
17-87		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

		p	q	X	Y	B ¹	R ¹	R ²	R ^a	
17-88		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	
18-1		0	0	H	H	-CH ₂ -		H	2-	

[Ejemplos de formulación]

5 Se muestran a continuación ejemplos de formulación típicos del compuesto de la presente invención.

1) Comprimido (en 100 mg)

Compuesto de la presente invención	1 mg
Lactosa	66,4 mg
Almidón de maíz	20 mg
Carboximetilcelulosa cálcica	6 mg
Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg

10 Se recubre el comprimido de la formulación mencionada anteriormente utilizando 2 mg de un agente de recubrimiento (por ejemplo, un agente de recubrimiento convencional tal como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol o una resina de silicona), obteniéndose un comprimido recubierto deseado. Además, puede obtenerse un comprimido deseado cambiando apropiadamente las clases y/o las cantidades del compuesto de la presente invención y/o los aditivos.

15 2) Cápsula

Formulación 2 (en 150 mg)	
Compuesto de la presente invención	5 mg
Lactosa	145 mg

20 Puede obtenerse una cápsula deseada cambiando apropiadamente la razón de mezclado del compuesto de la presente invención con respecto a lactosa.

3) Disolución oftálmica

Formulación 3 (en 100 ml)	
Compuesto de la presente invención	100 mg
Cloruro de sodio	900 mg
Polisorbato 80	200 mg
Hidróxido de sodio	cantidad suficiente
Ácido clorhídrico	cantidad suficiente
Agua purificada estéril	cantidad suficiente

25 Puede obtenerse una disolución oftálmica deseada cambiando apropiadamente las clases y/o las cantidades del compuesto de la presente invención y/o los aditivos.

[Pruebas farmacológicas]

30 1. Prueba de evaluación del efecto inhibitor de la angiogénesis

Como uno de los procedimientos ampliamente utilizados de evaluación de los efectos inhibidores de la angiogénesis de fármacos, se ha informado de una prueba de la acción inhibitor de la proliferación celular utilizando un sistema de evaluación de reacción de proliferación de HUVEC inducida por VEGF en Cancer Res., 59, 99-106 (1999). Según

35 el procedimiento descrito en el documento mencionado anteriormente, se realizó una prueba de la acción inhibitor

de la proliferación celular de los compuestos de la presente invención, se calculó la tasa de inhibición de la proliferación celular, y se evaluó el efecto inhibitor de la angiogénesis de cada uno de los compuestos de la presente invención utilizando la tasa obtenida como índice.

5 (Preparación de la disolución de compuesto de prueba)

10 Cada compuesto de prueba se disolvió en dimetilsulfóxido (abreviado a continuación en la presente memoria como DMSO), y se diluyó la disolución obtenida con una disolución tampón de ácido fosfórico disponible comercialmente (abreviada a continuación en la presente memoria como PBS), preparándose así una disolución 20 µg/ml de compuesto de prueba.

(Preparación de la suspensión de HUVEC)

15 Se suspendió HUVEC en un medio F12K que contenía suero bovino fetal al 0,5% (abreviado a continuación en la presente memoria como FBS), preparándose así una suspensión de HUVEC de 2×10^4 células/ml.

(Preparación de la disolución de VEGF)

20 Se disolvió VEGF en PBS que contenía albúmina sérica bovina al 0,1%, y se diluyó la disolución obtenida con el medio f12K que contenía FBS al 0,5%, preparándose así una disolución 400 ng/ml de VEGF.

(Procedimiento de prueba y procedimiento de medición)

25 1) Se inoculó la suspensión de HUVEC en una cantidad de 100 µl en cada pocillo de una placa de 96 pocillos recubierta con colágeno tipo I (2×10^3 células por pocillo).

2) Un día después de la inoculación, se añadió la disolución de compuesto de prueba en una cantidad de 5 µl por pocillo.

30 3) Una hora después de la adición de la disolución de compuesto de prueba, se añadió la disolución de VEGF en una cantidad de 5 µl por pocillo.

35 4) Tres días después de la adición de la disolución de VEGF, se añadió el kit de ensayo WST-8 (Dojin Chemical Co., Ltd.) en una cantidad de 10 µl por pocillo.

5) Después de 3 horas, se conectó la placa mencionada anteriormente a un absorbímetro (Multilabel Counter ARVO), y se midió una absorbancia a 450nm de cada suspensión en pocillo (denominada a continuación en la presente memoria suspensión de compuesto de prueba).

40 6) Se llevó a cabo una prueba de la misma manera que en los anteriores 1) a 5) excepto porque se utilizó DMSO al 1,0% en vez de la disolución de compuesto de prueba. Se utilizó el resultado como control.

Se llevó a cabo incubación en condiciones de 37°C, 5% de dióxido de carbono y 95% de oxígeno en un incubador a lo largo de todas las etapas de prueba mencionadas anteriormente.

45 (Cálculo de la tasa de inhibición de la proliferación celular)

Se calculó la tasa de inhibición de la proliferación celular (%), que se utilizó como índice de un efecto inhibitor de la angiogénesis, según la siguiente ecuación de cálculo.

50 (Ecuación de cálculo)

Tasa de inhibición de la proliferación celular (%) = $100 - \left\{ \frac{\text{absorbancia de la suspensión de compuesto de prueba} - A}{\text{absorbancia del control} - A} \right\} \times 100$

55 A: Absorbancia de sólo la suspensión celular (célula + medio)

(Resultados de prueba y discusión)

60 Como ejemplo de los resultados de prueba, la tabla 1 muestra las tasas de inhibición de la proliferación celular (%) de los compuestos de prueba (compuesto 1-1, compuesto 1-2, compuesto 1-3, compuesto 1-4, compuesto 1-5, compuesto 1-6, compuesto 1-10, compuesto 1-11, compuesto 1-20, compuesto 2-1, compuesto 2-2, compuesto 2-3, compuesto 2-4, compuesto 2-5, compuesto 2-6, compuesto 2-7, compuesto 2-24, compuesto 3-1, compuesto 3-2, compuesto 3-3, compuesto 3-4, compuesto 3-5, compuesto 3-6, compuesto 3-7, compuesto 3-8, compuesto 3-9, compuesto 3-10, compuesto 3-13, compuesto 3-20, compuesto 3-21, compuesto 3-28, compuesto 4-1, compuesto 4-2, compuesto 4-3, compuesto 4-4, compuesto 4-5, compuesto 4-6, compuesto 4-10, compuesto 4-11, compuesto 4-

5 12, compuesto 4-22, compuesto 4-37, compuesto 4-42, compuesto 4-44, compuesto 4-56, compuesto 4-57,
 compuesto 5-1, compuesto 5-2, compuesto 5-3, compuesto 6-1, compuesto 8-1, compuesto 9-1, compuesto 9-2,
 compuesto 9-3, compuesto 9-4, compuesto 10-1, compuesto 11-2, compuesto 12-1, compuesto 12-2, compuesto 12-
 3, compuesto 12-5, compuesto 12-6, compuesto 12-7, compuesto 12-9, compuesto 12-10, compuesto 12-11,
 compuesto 12-12, compuesto 12-13, compuesto 12-15, compuesto 12-16, compuesto 13-4, compuesto 13-5,
 compuesto 13-7, compuesto 17-2, compuesto 17-4, compuesto 17-5, compuesto 17-6, compuesto 17-10, compuesto
 17-11, compuesto 17-14, compuesto 17-23, compuesto 17-26, compuesto 17-28, compuesto 17-31, compuesto 17-
 34, compuesto 17-35, compuesto 17-36, compuesto 17-40, compuesto 17-46, compuesto 17-47, compuesto 17-48,
 compuesto 17-49, compuesto 17-50, compuesto 17-52, compuesto 17-58, compuesto 17-66, compuesto 17-71,
 10 compuesto 17-72, compuesto 17-73, compuesto 17-84, compuesto 17-85, compuesto 17-86 y compuesto 18-1).

Tabla 1

Compuesto	Tasa de inhibición de la proliferación celular (%)	Compuesto	Tasa de inhibición de la proliferación celular (%)	Compuesto	Tasa de inhibición de la proliferación celular (%)
1-1	97	4-5	100	12-16	99
1-2	100	4-6	100	13-4	88
1-3	99	4-10	100	13-5	100
1-4	100	4-11	93	13-7	81
1-5	90	4-12	100	17-2	88
1-6	100	4-22	97	17-4	100
1-10	94	4-37	100	17-5	83
1-11	96	4-42	100	17-6	84
1-20	100	4-44	85	17-10	82
2-1	100	4-56	99	17-11	84
2-2	100	4-57	100	17-14	77
2-3	100	5-1	100	17-23	93
2-4	99	5-2	100	17-26	87
2-5	95	5-3	100	17-28	100
2-6	100	6-1	100	17-31	92
2-7	52	8-1	100	17-34	81
2-24	88	9-1	100	17-35	95
3-1	100	9-2	100	17-36	81
3-2	97	9-3	100	17-40	92
3-3	100	9-4	100	17-46	100
3-4	100	10-1	100	17-47	89
3-5	96	11-2	100	17-48	100
3-6	100	12-1	78	17-49	95
3-7	96	12-2	100	17-50	100
3-8	100	12-3	100	17-52	94
3-9	100	12-5	100	17-58	76
3-10	97	12-6	96	17-66	91
3-13	100	12-7	87	17-71	95
3-20	100	12-9	99	17-72	100
3-21	100	12-10	100	17-73	100

(continuación)					
3-28	100	12-11	100	17-84	100
4-1	100	12-12	91	17-85	100
4-2	100	12-13	91	17-86	86
4-3	100	12-15	91	18-1	88
4-4	100				

Tal como se muestra en la tabla 1, los compuestos de la presente invención mostraron una excelente acción inhibitoria de la proliferación celular. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención presentan un excelente efecto inhibitorio de la angiogénesis.

5 2. Prueba de evaluación del efecto anticancerígeno

10 Como uno de los procedimientos más utilizados de evaluación de los efectos anticancerígenos de fármacos, se ha informado de una prueba de la acción inhibitoria del crecimiento tumoral utilizando modelos de cáncer en ratones en Cancer Res., 59, 5209-5218 (1999). Según el procedimiento descrito en el documento mencionado anteriormente, se realizó una prueba de la acción inhibitoria del crecimiento tumoral de los compuestos de la presente invención, se calculó la tasa de inhibición del peso de tejido tumoral, y se evaluó el efecto anticancerígeno de cada uno de los compuestos de la presente invención utilizando la tasa obtenida como índice.

15 (Preparación de la suspensión de compuesto de prueba)

Se añadió una disolución acuosa al 1% de metilcelulosa a cada compuesto de prueba para suspenderlo con un sonicador, mediante lo cual se preparó una suspensión 10 mg/ml de compuesto de prueba.

20 (Preparación de la suspensión celular B16)

Se añadió solución salina fisiológica a células B16, mediante lo cual se preparó una suspensión celular B16 de $3,3 \times 10^7$ células/ml.

25 (Procedimiento de prueba y procedimiento de medición)

1) Se depiló el lomo de cada ratón (ratón C57BL/6N, hembra, de 6 semanas de edad,) utilizando un depilatorio con anestesia de Nembutal.

30 2) Varios días después de la depilación, se inyectó la suspensión celular B16 (300 μ l) por vía intradérmica en el lomo del ratón con anestesia de Nembutal.

35 3) Desde el día de la inyección de células B16 (es decir el día 0) hasta el día 10, se administró por vía oral la suspensión de compuesto de prueba (100 mg/kg/día) una vez al día consecutivamente.

4) Diez días después de la inyección de las células, se sacrificó el ratón con gas CO₂.

5) Se enucleó un tejido tumoral del ratón, y se midió el peso del tejido tumoral con una balanza electrónica.

40 6) Se realizó una prueba de la misma manera que en 1) a 5) excepto porque se utilizó la disolución acuosa al 1% de metilcelulosa en vez de la suspensión de compuesto de prueba, y se utilizó el resultado como control.

(Cálculo de la tasa de inhibición del peso de tejido tumoral)

45 Se calculó una tasa de inhibición del peso de tejido tumoral (el promedio de 9 ratones por grupo), que se utilizó como índice del efecto anticancerígeno, según la siguiente ecuación de cálculo.

(Ecuación de cálculo)

50 Tasa de inhibición del peso de tejido tumoral (%) = $100 - (Mx/Mo) \times 100$

Mo: Peso de tejido tumoral del grupo control

Mx: Peso de tejido tumoral del grupo de administración de disolución de compuesto de prueba

55 (Resultados de prueba y discusión)

Como ejemplo de los resultados de prueba, la tabla 2 muestra las tasas de inhibición del peso de tejido tumoral (%) de los compuestos de prueba (compuesto 1-4, compuesto 1-6, compuesto 3-1, compuesto 3-2, compuesto 3-6, compuesto 3-8, compuesto 3-10, compuesto 3-20, compuesto 4-1, compuesto 4-2, compuesto 4-10, compuesto 4-11, compuesto 4-14, compuesto 4-16, compuesto 4-20, compuesto 4-43, compuesto 4-56, compuesto 4-59, compuesto 9-1, compuesto 10-1, compuesto 10-2, compuesto 11-2, compuesto 12-1, compuesto 12-2, compuesto 12-3, compuesto 12-5, compuesto 12-7, compuesto 12-9, compuesto 12-11, compuesto 12-12, compuesto 12-15, compuesto 13-7, compuesto 17-2, compuesto 17-5, compuesto 17-10, compuesto 17-11, compuesto 17-14, compuesto 17-23 y compuesto 17-35).

Tabla 2

Compuesto	Tasa de inhibición del peso de tejido tumoral (%)	Compuesto	Tasa de inhibición del peso de tejido tumoral (%)	Compuesto	Tasa de inhibición del peso de tejido tumoral (%)
1-4	68	4-16	74	12-7	59
1-6	42	4-20	84	12-9	47
3-1	70	4-43	47	12-11	52
3-2	61	4-56	42	12-12	60
3-6	71	4-59	80	12-15	69
3-8	80	9-1	43	13-7	75
3-10	85	10-1	54	17-2	83
3-20	42	10-2	83	17-5	69
4-1	75	11-2	64	17-10	79
4-2	51	12-1	85	17-11	81
4-10	75	12-2	71	17-14	79
4-11	86	12-3	41	17-23	56
4-14	44	12-5	67	17-35	72

Tal como se muestra en la tabla 2, los compuestos de la presente invención mostraron una excelente acción inhibitoria del crecimiento tumoral. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención presentan un excelente efecto anticancerígeno.

3. Prueba de evaluación del efecto antiartrítico

Como uno de los procedimientos más utilizados de evaluación de los efectos antiartríticos de fármacos, se conoce una prueba de la acción inhibitoria del edema de la pata utilizando modelos de artritis adyuvante en ratas. Por lo tanto, se realizó una prueba de la acción inhibitoria del edema de la pata de los compuestos de la presente invención, se calculó la tasa de inhibición del edema de la pata, y se evaluó el efecto antiartrítico de cada uno de los compuestos de la presente invención utilizando la tasa obtenida como índice.

(Preparación de la suspensión de compuesto de prueba)

Se añadió una disolución acuosa al 1% de metilcelulosa a cada compuesto de prueba para suspenderlo, preparándose así una suspensión 2 mg/ml de compuesto de prueba.

(Preparación de adyuvante)

Se añadió parafina líquida a *Mycobacterium butyricum* para suspenderlo, preparándose así adyuvante 6 mg/ml.

(Procedimiento del experimento)

1) Se inyectó el adyuvante (0,1 ml) por vía subcutánea en la planta de la pata trasera izquierda de cada rata (rata Lewis, macho, 9 semanas de edad) par inducir artritis.

2) Desde el día de la inyección del adyuvante (es decir el día 0) hasta el día 20, se administró por vía oral la suspensión de compuesto de prueba (10 mg/kg/día) una vez al día consecutivamente.

3) En el día de la inyección del adyuvante, el día 1, el día 4, el día 7, el día 11, el día 14, el día 18 y el día 21, se midió cada volumen de pata de ambas patas traseras con un pletismómetro.

5 4) Se realizó una prueba de la misma manera que en 1) a 3) excepto porque se utilizó la disolución acuosa al 1% de metilcelulosa en vez de la suspensión de compuesto de prueba, y se utilizó el resultado como control.

(Procedimiento de evaluación)

10 Se calculó cada tasa de inhibición del edema de la pata de edema de la pata en una pata sin tratar con adyuvante (pata con inflamación secundaria) en cada grupo de administración de compuesto de prueba con respecto al edema de la pata en una pata con inflamación secundaria en un grupo control, y se evaluó el efecto antiartrítico de cada uno de los compuestos de la presente invención utilizando la tasa obtenida como índice.

(Cálculo de tasa de inhibición del edema de la pata)

15 Se calculó la tasa de edema de la pata según la siguiente ecuación de cálculo 1, y entonces se calculó la tasa de inhibición del edema de la pata (el promedio de 8 ratas por grupo), que se utilizó como índice del efecto antiartrítico, según la ecuación de cálculo 2.

20 (Ecuación de cálculo 1)

Tasa de edema de la pata (%) = (volumen de la pata tras el tratamiento con adyuvante / volumen de la pata antes del tratamiento con adyuvante) x 100

25 (Ecuación de cálculo 2)

Tasa de inhibición del edema de la pata (%) = $100 - \{(Sx - 100) / (So-100)\} \times 100$

30 So: Tasa de edema de la pata del grupo control

Sx: Tasa de edema de la pata del grupo de administración de suspensión de compuesto de prueba

(Resultados de prueba y discusión)

35 Como ejemplo de los resultados de prueba, la tabla 3 muestra las tasas de inhibición del edema de la pata (%) en el día 21 de los compuestos de prueba (compuesto 3-1, compuesto 3-6, compuesto 3-8, compuesto 3-10, compuesto 4-1, compuesto 4-10, compuesto 4-11, compuesto 9-1, compuesto 10-1, compuesto 10-2, compuesto 12-1 y compuesto 12-2).

40 Tabla 3

Compuesto	Tasa de inhibición del edema de la pata (%)	Compuesto	Tasa de inhibición del edema de la pata (%)
3-1	48	4-11	65
3-6	33	9-1	55
3-8	30	10-1	59
3-10	35	10-2	57
4-1	90	12-1	48
4-10	71	12-2	44

Tal como se muestra en la tabla 3, los compuestos de la presente invención mostraron una excelente acción inhibidora del edema de la pata. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención presentan un excelente efecto antiartrítico.

45 4. Prueba de evaluación del efecto inhibidor de la neovascularización coroidea

50 Como uno de los procedimientos más utilizados de evaluación de los efectos inhibidores de la neovascularización coroidea de fármacos, se informó de una prueba de incidencia de neovascularización utilizando modelos de neovascularización coroidea en ratas en Graefe's Arch. Cli. Exp. Ophthalmol., 235, 313-319 (1997). Según el procedimiento descrito en el documento mencionado anteriormente, se realizó una prueba de incidencia de neovascularización de los compuestos de la presente invención, se calculó la razón de la tasa de incidencia de neovascularización de cada uno de los grupos de administración de compuestos de la presente invención con respecto a una tasa de incidencia de neovascularización del grupo de administración de vehículo (grupo control), y

se evaluó el efecto inhibitor de la neovascularización coroidea de cada uno de los compuestos de la presente invención utilizando la razón obtenida como índice.

(Preparación de la disolución de compuesto de prueba)

5 Se añadió una disolución acuosa al 1% de metilcelulosa a cada compuesto de prueba para suspenderlo, preparándose así una suspensión 6 mg/10 ml de compuesto de prueba

(Preparación del modelo de neovascularización coroidea inducida por láser en ratas)

10 1) Se administró por vía intramuscular una disolución mixta 7:1 (1 ml/kg) de una inyección de clorhidrato de ketamina al 5% y una inyección de clorhidrato de xilazina al 2% a ratas (rata macho Brown Norway, 8 semanas de edad, peso: de 200 a 250 g) para anestesarlas de manera sistémica.

15 2) Se instiló una disolución oftálmica de tropicamida-clorhidrato de fenilefrina (nombre comercial: Mydrin-P) en los ojos para producir midriasis, y entonces se realizó la fotocoagulación en la membrana de Bruch de cada rata utilizando un aparato de fotocoagulación con láser de kriptón.

20 Se realizó la fotocoagulación con láser en 8 puntos por ojo de manera dispersa evitando los gruesos vasos retinianos en una sección posterior del fondo de ojo y enfocando a la capa profunda de la retina. Se ajustaron las condiciones de fotocoagulación a 100 µm de tamaño de punto, 100 mW de intensidad y una duración de 0,1 s.

25 3) Después de la fotocoagulación, se fotografió el fondo de ojo para confirmar los sitios de fotocoagulación (irradiación con láser).

(Procedimiento de prueba y procedimiento de medición)

30 1) Desde el día de la fotocoagulación con láser (es decir el día 0) hasta el día 6, se administró por vía oral la suspensión de compuesto de prueba (30 mg/kg/día) una vez al día durante 7 días consecutivos.

2) Como grupo de administración de vehículo (grupo control), se realizó una prueba de la misma manera que en 1) excepto porque se utilizó la disolución acuosa al 1% de metilcelulosa en vez de la suspensión de compuesto de prueba, y se utilizó el resultado como control.

35 (Procedimiento de evaluación)

1) En el día 7 después de la fotocoagulación, se inyectaron 0,1 ml de una disolución acuosa al 10% de fluoresceína en una vena de la cola de la rata, y se realizó la fotografía del fondo de ojo con fluoresceína.

40 2) A continuación, en la fotografía del fondo de ojo con fluoresceína, se evaluó un punto en el que no se observó una fuga de fluorescencia como negativo, y se evaluó un punto en el que se observó una fuga de fluorescencia como positivo. Se evaluaron los sitios de fotocoagulación en los que se observó una pequeña fuga de fluorescencia como positivos cuando están presentes dos sitios de este tipo.

45 3) Se calculó la tasa de incidencia de neovascularización según la ecuación de cálculo 1. Se calculó la razón de la tasa de incidencia de neovascularización del grupo de administración de compuesto de prueba con respecto a la del grupo de administración de vehículo según la ecuación de cálculo 2 utilizando la tasa de incidencia de neovascularización de los respectivos grupos de administración.

50 (Ecuación de cálculo 1)

Tasa de incidencia de neovascularización (%) = (número de sitios de fotocoagulación positivos / número de sitios de fotocoagulación totales) x 100

55 (Ecuación de cálculo 2)

Razón de la tasa de incidencia de neovascularización del grupo de administración de compuesto de prueba con respecto a la del grupo de administración de vehículo (grupo control) (% del control) = $A_x / A_o \times 100$

60 A_o : Tasa de incidencia de neovascularización del grupo de administración de vehículo (grupo control)

A_x : Tasa de incidencia de neovascularización del grupo de administración de compuesto de prueba

(Resultados de prueba y discusión)

65

5 Como ejemplo de los resultados de prueba, la tabla 4 muestra las razones (% del control) de las tasas de incidencia de neovascularización de los grupos de administración de compuesto de prueba (compuesto 1-6, compuesto 3-1, compuesto 3-8, compuesto 3-10, compuesto 4-1, compuesto 4-10, compuesto 4-11, compuesto 4-20, compuesto 9-1, compuesto 10-1, compuesto 10-2, compuesto 11-2, compuesto 12-1, compuesto 12-2, compuesto 12-5, compuesto 12-10 y compuesto 17-5) con respecto a las del grupo de administración de vehículo (grupo control).

Tabla 4

Compuesto	Razón de la tasa de incidencia de neovascularización (% del control)	Compuesto	Razón de la tasa de incidencia de neovascularización (% del control)
1-6	38	10-1	11
3-1	12	10-2	0
3-8	6	11-2	16
3-10	7	12-1	6
4-1	3	12-2	0
4-10	9	12-5	5
4-11	0	12-10	37
4-20	22	17-5	8
9-1	8		
(Los valores son el promedio de 3 a 4 ratas y de 6 a 8 ojos.)			

10 Tal como se muestra en la tabla 4, los compuestos de la presente invención mostraron una menor tasa de incidencia de neovascularización que la del vehículo y presentan un efecto inhibitorio de la neovascularización coroidea.

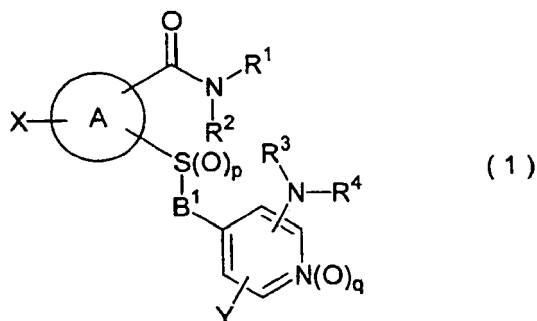
Aplicabilidad industrial

15 El nuevo compuesto cíclico según la presente invención presenta un excelente efecto inhibitorio de la proliferación celular, un efecto inhibitorio del crecimiento tumoral, un efecto inhibitorio del edema de la pata y/o un efecto inhibitorio de la neovascularización coroidea, y es útil como agente terapéutico para una enfermedad en la que está(n) implicada(s) la angiogénesis y/o la hiperpermeabilidad vascular, por ejemplo, cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusión venosa retiniana, angiopatía coroidea polipoide, edema macular diabético, psoriasis vulgar, aterosclerosis o similares.

20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula general (1) siguiente:



5

(en la que el anillo A representa un anillo de benceno, o un anillo heterocíclico de cinco miembros aromático o un anillo heterocíclico de seis miembros aromático que puede condensarse con un anillo de cicloalcano;

10 R¹ y R², que son iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo sustituido o no sustituido, un grupo ariloxilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, un grupo amino, un grupo alquilamino sustituido o no sustituido, un grupo arilamino sustituido o no sustituido o un grupo acilo sustituido o no sustituido;

15

R¹ y R² pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

20 R³ y R⁴, que son iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, un grupo alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo arilcarbonilo sustituido o no sustituido o Z-R⁵;

20

R³ y R⁴ pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

25 Z representa CO, CS, COB²O, CSB²O, CONB²R⁶, CSB²NR⁶, CONB²R⁶SO₂, CSB²NR⁶SO₂ o SO₂;

25

30 R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo alqueno sustituido o no sustituido, un grupo alquinilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, un grupo carboxilo o un éster del mismo o una amida del mismo, un grupo hidrocarbonilo, un grupo alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, un grupo arilcarbonilo sustituido o no sustituido o un grupo carbonilo heterocíclico sustituido o no sustituido;

30

R⁵ y R⁶ pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido;

35 R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido o un grupo arilo sustituido o no sustituido;

35

40 X e Y, que son iguales o diferentes, representan uno o varios grupos seleccionados de entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo sustituido o no sustituido, un grupo ariloxilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilamino sustituido o no sustituido, un grupo arilamino sustituido o no sustituido, un grupo mercapto, un grupo alquiltio sustituido o no sustituido, un grupo ariltio sustituido o no sustituido, un grupo carboxilo o un éster del mismo o una amida del mismo, un grupo ciano y un grupo nitro;

40

45 B¹ representa un grupo alqueno;

45

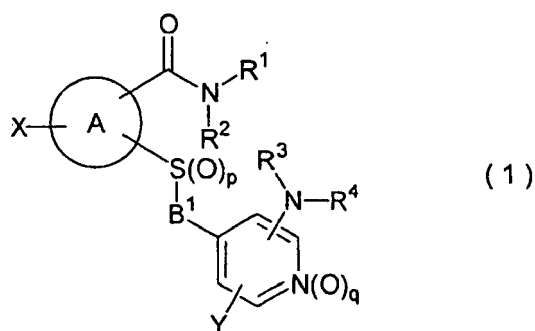
B² representa un enlace sencillo o un grupo alqueno;

p representa 0, 1 ó 2; y

50

q representa 0 ó 1), o una sal del mismo.

2. Compuesto representado por la fórmula general (1) siguiente:



(en la que el anillo A representa un anillo de benceno, un anillo de tiofeno o un anillo de piridina;

5 R^1 representa un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo o un anillo heterocíclico;

en el caso en el que R^1 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de entre un grupo arilo, un grupo hidroxiarilo y un grupo alcoxiarilo;

10 en el caso en el que R^1 es un grupo arilo, el grupo arilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo halogenoalcoxilo, un grupo hidrocarboniloxilo, un grupo alquilcarboniloxilo, un grupo arilcarboniloxilo, un grupo alquilo, un grupo halogenoalquilo y un grupo arilo;

15 R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo arilo;

en el caso en el que R^2 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo y un grupo ariloxicarbonilo;

20 R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un anillo heterocíclico o $Z-R^5$;

en el caso en el que R^3 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de entre un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo ariloxilo, un grupo amino, un grupo alquilamino y un grupo arilamino;

en el caso en el que R^3 es un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios grupos ciano como sustituyentes;

30 R^3 y R^4 pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico;

en el caso en el que R^3 y R^4 se unen entre sí para formar un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de entre un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo ariloxilo, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcóxialquilo, un grupo ariloxialquilo, un grupo arilo, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo arilamino, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo hidrocarbonilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo aminocarbonilo, un grupo alquilaminocarbonilo y un grupo arilaminocarbonilo, además, el anillo heterocíclico puede presentar un grupo carbonilo en el anillo;

40 R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo hidrocarbonilo, un grupo alquilcarbonilo o un grupo arilcarbonilo;

en el caso en el que R^4 es un grupo alquilcarbonilo, el grupo alquilcarbonilo puede presentar uno o varios grupos alquilcarboniloxilo como sustituyentes;

45 Z representa CO, CS, CO-B²-O, CS-B²-O, CO-B²-NR⁶, CS-B²-NR⁶, CO-B²-NR⁶SO₂, CS-B²-NR⁶SO₂ o SO₂;

50 R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenoilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un anillo heterocíclico, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo hidrocarbonilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo carbonilo heterocíclico, un grupo aminocarbonilo, un grupo alquilaminocarbonilo o un grupo arilaminocarbonilo;

en el caso en el que R^5 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo hidroxialcoxilo, grupo

- alcoxialcoxilo, un grupo ariloxialcoxilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un anillo heterocíclico, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo hidrocarbonilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo arilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo ariloxicarbonilamino, un grupo hidrocarbonilamino, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo arilcarbonilamino, un grupo mercapto, un grupo alquiltio, un grupo ariltio y un grupo ciano;
- 5 en el caso en el que R^5 es un grupo arilo, el grupo arilo puede presentar uno o varios átomos de halógeno como sustituyentes;
- 10 en el caso en el que R^5 es un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo y un grupo arilo;
- en el caso en el que R^5 es un grupo alquilcarbonilo, el grupo alquilcarbonilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de entre un grupo carboxilo, un grupo hidrocarboniloxilo, un grupo alquilcarboniloxilo, un grupo arilcarboniloxilo, un grupo amino, un grupo alquilamino y un grupo arilamino;
- 15 R^5 y R^6 pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico;
- en el caso en el que R^5 y R^6 se unen entre sí para formar un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo ariloxilo, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo ariloxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo carbonilo, un grupo hidrocarbonilo, un grupo alquilcarbonilo y un grupo arilcarbonilo, además, el anillo heterocíclico puede presentar un grupo carbonilo en el anillo;
- 20 R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo arilo;
- X e Y, que son iguales o diferentes, representan uno o varios grupos seleccionados de entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y grupo alquilo;
- 30 B^1 representa un grupo alquileo;
- B^2 representa un enlace sencillo o un grupo alquileo;
- p representa 0, 1 ó 2; y
- 35 q representa 0 ó 1), o una sal del mismo.
3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que en la fórmula general (1),
- 40 el anillo A representa un anillo de benceno, un anillo de tiofeno o un anillo de piridina;
- R^1 representa un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo o un anillo heterocíclico;
- en el caso en el que R^1 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios grupos alcoxiarilo como sustituyentes;
- 45 en el caso en el que R^1 es un grupo arilo, el grupo arilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo halogenoalcoxilo, un grupo alquilcarboniloxilo, un grupo alquilo y un grupo halogenoalquilo;
- 50 R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;
- en el caso en el que R^2 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de entre un grupo carboxilo y un grupo alcoxicarbonilo;
- 55 R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un anillo heterocíclico o Z- R^5 ;
- en el caso en el que R^3 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de entre un grupo hidroxilo y un grupo alquilamino;
- 60 en el caso en el que R^3 es un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios grupos ciano como sustituyentes;
- 65 R^3 y R^4 pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico;

en el caso en el que R^3 y R^4 se unen entre sí para formar un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de entre un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alquilamino, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo alquilcarbonilo y un grupo alquilaminocarbonilo, además, el anillo heterocíclico puede presentar un grupo carbonilo en el anillo;

5 R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo alquilcarbonilo;

en el caso en el que R^4 es un grupo alquilcarbonilo, el grupo alquilcarbonilo puede presentar uno o varios grupos alquilcarboniloxilo como sustituyentes;

10 Z representa CO, CO-B²-O, CO-B²-NR⁶, CS-B²-NR⁶, CO-B²-NR⁶SO₂ o SO₂;

15 R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un anillo heterocíclico, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo carbonilo heterocíclico o un grupo alquilaminocarbonilo;

20 en el caso en el que R^5 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcóxilo, un grupo hidroxialcóxilo, un grupo alcóxicalcóxilo, un grupo cicloalquilo, un anillo heterocíclico, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo alcóxicarbonilamino, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo alquiltio y un grupo ciano;

25 en el caso en el que R^5 es un grupo arilo, el grupo arilo puede presentar uno o varios átomos de halógeno como sustituyentes;

en el caso en el que R^5 es un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios grupos alquilo como sustituyentes;

30 en el caso en el que R^5 es un grupo alquilcarbonilo, el grupo alquilcarbonilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alquilcarboniloxilo y un grupo alquilamino;

R^5 y R^6 pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico;

35 en el caso en el que R^5 y R^6 se unen entre sí para formar un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcóxicarbonilo y un grupo alquilcarbonilo, además, el anillo heterocíclico puede presentar un grupo carbonilo en el anillo;

40 R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

X e Y representan un átomo de hidrógeno;

B^1 representa un grupo alquileo;

45 B^2 representa un enlace sencillo o un grupo alquileo;

p representa 0 ó 1; y

50 q representa 0, o una sal del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 2 ó 3, en el que en la fórmula general (1),

el anillo A representa un anillo de benceno, un anillo de tiofeno o un anillo de piridina;

55 R^1 representa un grupo arilo o un anillo heterocíclico;

en el caso en el que R^1 es un grupo arilo, el grupo arilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo halogenoalcóxilo, un grupo alquilo y un grupo halogenoalquilo;

60 R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un anillo heterocíclico o Z-R⁵;

65 en el caso en el que R^3 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios grupos alquilamino como sustituyentes;

en el caso en el que R^3 es un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios grupos ciano como sustituyentes;

5 R^3 y R^4 pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico;

en el caso en el que R^3 y R^4 se unen entre sí para formar un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de entre un grupo alquilo y un grupo alquilcarbonilo;

10 R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

Z representa CO, CO-B²-O, CO-B²-NR⁶, CO-B²-NR⁶SO₂ o SO₂;

15 R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo alquilcarbonilo o un grupo alquilaminocarbonilo;

en el caso en el que R^5 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un anillo heterocíclico, un grupo alquilamino y un grupo alquilcarbonilamino;

20 en el caso en el que R^5 es un grupo arilo, el grupo arilo puede presentar uno o varios átomos de halógeno como sustituyentes;

25 en el caso en el que R^5 es un grupo alquilcarbonilo, el grupo alquilcarbonilo puede presentar uno o varios grupos carboxilo como sustituyentes;

R^5 y R^6 pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico;

30 en el caso en el que R^5 y R^6 se unen entre sí para formar un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios grupos hidroxialquilo como sustituyentes;

R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

35 X e Y representan un átomo de hidrógeno;

B¹ representa un grupo alquileo;

B² representa un enlace sencillo o un grupo alquileo;

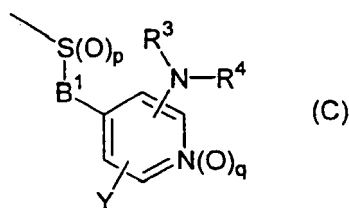
40 p representa 0; y

q representa 0, o una sal del mismo.

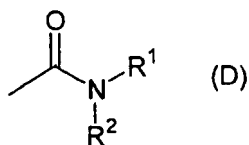
45 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que en la fórmula general (1), el anillo A representa un anillo de piridina o un anillo de tiofeno, o una sal del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que en la fórmula general (1), el anillo A representa un anillo de piridina, o una sal del mismo.

50 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que en la fórmula general (1), una estructura parcial (C):



55 y una estructura parcial (D):



se unen a átomos de carbono adyacentes en el anillo A, o una sal del mismo.

5 8. Compuesto según la reivindicación 5 ó 6, en el que en la fórmula general (1), la estructura parcial (C) y la estructura parcial (D) se unen a átomos de carbono adyacentes en el anillo A, y las posiciones de los átomos de carbono son una posición α y una posición β con respecto a un heteroátomo en el anillo A, o una sal del mismo.

10 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en el que en la fórmula general (1),

R^3 representa $Z-R^5$;

Z representa CO , $CO-B^2-O$, $CO-B^2-NR^6$ o $CO-B^2-NR^6SO_2$;

15 R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo alquilcarbonilo o un grupo alquilaminocarbonilo;

20 en el caso en el que R^5 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede presentar uno o varios sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un anillo heterocíclico, un grupo alquilamino y un grupo alquilcarbonilamino;

en el caso en el que R^5 es un grupo arilo, el grupo arilo puede presentar uno o varios átomos de halógeno como sustituyentes;

25 en el caso en el que R^5 es un grupo alquilcarbonilo, el grupo alquilcarbonilo puede presentar uno o varios grupos carboxilo como sustituyentes;

R^5 y R^6 pueden unirse entre sí para formar un anillo heterocíclico;

30 en el caso en el que R^5 y R^6 se unen entre sí para formar un anillo heterocíclico, el anillo heterocíclico puede presentar uno o varios grupos hidroxialquilo como sustituyentes;

R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

35 B^2 representa un enlace sencillo o un grupo alquileo, o una sal del mismo.

10. Compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por

- 40 • N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Ciclopropilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-[2-(N-(2-Dimetilaminoetil)-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 45 • N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-morfolinopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(piperidin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida,
- 2-[2-(4-Acetilpiperazin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetil-fenil)piridin-3-carboxamida,
- 50 • N-(Indan-5-il)-2-(2-morfolinopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- 2-[2-(4-Acetilpiperazin-1-il)piridin-4-ilmetiltio]-N-(indan-5-il)piridin-3-carboxamida,
- 55 • N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-n-pentilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 60 • 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-carboxamida,

- 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(indan-5-il)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 5 • 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-terc-butilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-terc-Butoxicarbonilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(1H-indazol-6-il)piridin-3-carboxamida
- 2-[2-(N-terc-Butoxicarbonil-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 10 • 2-[2-(5-Cianotiazol-2-ilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 15 • 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(indan-5-il)piridin-3-carboxamida,
- 20 • 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-terc-butilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(1H-indazol-6-il)piridin-3-carboxamida,
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- 25 • N-(Indan-5-il)-2-(2-metilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Metilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)piridin-3-carboxamida,
- 30 • 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(isoquinolin-3-il)piridin-3-carboxamida,
- 35 • 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)benzamida,
- 2-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)benzamida,
- 40 • 3-(2-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)tiofeno-2-carboxamida,
- 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-propionilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- 45 • N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-trifluoroacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-isobutirilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- 50 • N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-pivaloilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-trifluorometanosulfonilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)piridin-3-carboxamida,
- 55 • 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(9-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-[2-(N-Acetil-N-metilamino)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 60 • 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(1H-indazol-6-il)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)benzamida,

- 2-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-terc-butilfenil)benzamida,
- 3-(2-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)tiofeno-2-carboxamida,
- 5 • 3-(2-Acetilaminopiridin-9-ilmetiltio)-N-(4-clorofenil)tiofeno-2-carboxamida,
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(N'-n-propilureido)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida,
- 2-[2-(N'-terc-Butilureido)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 10 • 2-[2-(N'-4-Clorofenilureido)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-formilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- 15 • N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-fenilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(N'-metilureido)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida,
- 2-[2-(N'-Metilureido)piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 20 • N-(9-Clorofenil)-2-[2-(N'-metilureido)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida,
- N-(4-Difluorometoxifenil)-2-[2-(N'-metilureido)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida,
- 25 • 2-(2-Acetoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Acetoxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 30 • 2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- 35 • N-(4-Clorofenil)-2-(2-hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- N-(3,5-Dimetil-4-hidroxifenil)-2-(2-hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-metilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 40 • 2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometil-fenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(isoquinolin-3-il)piridin-3-carboxamida,
- 45 • N-(3-Clorofenil)-2-(2-hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(indan-5-il)piridin-3-carboxamida,
- N-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-2-(2-hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- 50 • 2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-carboxamida,
- N-(4-Difluorometoxifenil)-2-(2-hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- 55 • 2-(2-Hidroxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-[2-(3-Hidroxicarbonilpropioniloxi)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metanosulfonilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- 60 • 2-(2-Dimetilaminocarboniloxiacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Isopropilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,

- 2-(2-Dimetilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Dimetilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 5 • 2-(2-Morfolinoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-[2-(2-Dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 10 • 2-[2-(2-Morfolinoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-[2-(3-Hidroxiopropil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(9-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- N-(4-Clorofenil)-2-[2-(2-dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida,
- 15 • 2-(2-Aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-[2-(N-(2-Dimetilaminoetil)-N-metilamino)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 20 • 2-[2-(2-Hidroxietil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(9-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-[2-(Piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 25 • N-(4-Difluorometoxifenil)-2-(2-dimetilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- 2-[2-(2-Acetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- N-(4-Clorofenil)-2-[2-(piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida,
- 30 • 2-[2-(2-Hidroxietil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(3-metilfenil)piridin-3-carboxamida,
- N-(4-Difluorometoxifenil)-2-[2-(2-dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida,
- 35 • N-(4-Difluorometoxifenil)-2-[2-(2-hidroxietil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida,
- 2-[2-(2-Acetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-difluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- N-(4-Difluorometoxifenil)-2-[2-(N-(2-dimetilaminoetil)-N-metilamino)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida,
- 40 • 2-[2-(2-Dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-[2-(4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 45 • N-(4-Difluorometoxifenil)-2-[2-(piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida,
- N-(4-Difluorometoxifenil)-2-(2-isopropilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- 2-[2-(2-Dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 50 • N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-isopropilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(3-hidroxiopropil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida,
- 55 • N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(2-morfolinoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Etilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-(2-Aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-difluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
- 60 • 2-(3-Aminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
- 2-(3-Acetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,

- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-morfolinoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 - 2-[2-(3-Dimetilaminopropil)aminoacetilamino]piridin-4-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
 - 5 • 2-(2-Dimetilaminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-metilfenil)piridin-3-carboxamida,
 - 2-[2-(2-Dimetilaminoetil)aminoacetilaminopiridin-4-ilmetiltio]-N-(3-metilfenil)piridin-3-carboxamida,
 - 10 • N-(3-Metilfenil)-2-[2-(piperazin-1-il)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida,
 - 2-[2-(Piperazin-1-il)acetilaminopiridin-9-ilmetiltio]-N-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida y
 - N-(4-Difluorometoxifenil)-2-[2-(N-(2-hidroxi-etil)-N-metilamino)acetilaminopiridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida
- 15 o una sal del mismo.
11. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 como principio activo.
- 20 12. Agente terapéutico para una enfermedad en la que está implicada la angiogénesis o la hiperpermeabilidad vascular, que comprende el compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 como principio activo.
- 25 13. Agente terapéutico según la reivindicación 12, en el que la enfermedad en la que está implicada la angiogénesis o el aumento de la permeabilidad vascular, es cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusión venosa retiniana, angiopatía coroidea polipoide, edema macular diabético, psoriasis vulgar o aterosclerosis.