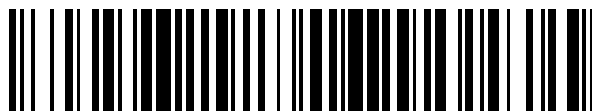


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 176**

51 Int. Cl.:

C07D 213/32	(2006.01)	A61K 31/455	(2006.01)	A61P 19/02	(2006.01)
C07D 213/82	(2006.01)	A61K 31/4709	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)	A61K 31/4725	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)	A61K 31/444	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)	A61P 5/00	(2006.01)		
C07D 409/14	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)	A61P 9/10	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)	A61P 17/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2004 E 04717833 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 1602647**

54 Título: **Nuevo compuesto que tiene un grupo 4-piridilalquiltio como sustituyente**

30 Prioridad:

07.03.2003 JP 2003062042
20.01.2004 JP 2004011602

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.02.2014

73 Titular/es:

SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9-19, SHIMOSHINJO 3-CHOME
HIGASHIYODOGAWA-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 533-8651, JP

72 Inventor/es:

HONDA, TAKAHIRO;
TAJIMA, HISASHI;
SASABUCHI, YOSHIMASA;
KAWASHIMA, KENJI;
OKAMOTO, KAZUYOSHI;
YAMAMOTO, MINORU y
BAN, MASAKAZU

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 441 176 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 que tiene un grupo 4-piridilalquiltio como sustituyente

5 **Campo técnico**

10 **[0001]** La presente invención se refiere a nuevos compuestos, o a sales de los mismos, que tienen un grupo 4-piridilalquiltio como sustituyente y que son útiles como agentes farmacéuticos. Estos compuestos son útiles como agentes terapéuticos para enfermedades en las que está implicada la angiogénesis o un aumento de la permeabilidad vascular, particularmente como agentes terapéuticos para el cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía de prematuros, veno-oclusión retinal, angiopatía coroidea polipoidea, edema macular diabético, psoriasis vulgaris, arterioesclerosis pultácea y similares.

15 **Antecedentes de la técnica**

15 **[0002]** La angiogénesis es un fenómeno en el que a partir de vasos sanguíneos existentes se forma una nueva red vascular y principalmente se observa en los capilares. La angiogénesis es un fenómeno originalmente fisiológico y es esencial para la formación de vasos sanguíneos en un periodo vivíparo, pero normalmente solo se observa en un sitio limitado, tal como el endometrio o folículo, o en un periodo limitado, tal como en un proceso de cicatrización de heridas en adultos. Sin embargo, la angiogénesis patológica se produce en enfermedades tales como cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía de prematuros, veno-oclusión retinal, angiopatía coroidea polipoidea, edema macular diabético, psoriasis vulgaris y arterioesclerosis pultácea, y angiogénesis patológica estrechamente relacionada con el avance de la afección de estas enfermedades. Se considera que la angiogénesis se ajusta por el equilibrio entre su factor promotor y factor

20 inhibidor, y que la angiogénesis está producida por la pérdida del equilibrio. (Véase Molecular Medicine vol. 35, publicación especial, "Molecular Mechanism of Symptom and Pathema", Nakayama Shoten, 73-74 (1998) and Protein, Nucleic Acid, Enzyme, extra number, "The Most Advanced Development of New Drugs", Kyoritsu Shuppan, 1182-1187 (2000).)

30 **[0003]** Un factor de crecimiento endotelial vascular (en lo sucesivo, en el presente documento, con la abreviatura "VEGF") es un factor que actúa específicamente sobre un receptor (Flt-1, KDR/Flk-1 o similar) presente en la superficie de las celulares endoteliales vasculares, promoviendo de esta manera el crecimiento y la migración de las células endoteliales vasculares, la construcción de una red de vasos capilares debido a la vasculogénesis. El VEGF también aumenta la permeabilidad vascular y desempeña una función importante en la aparición de la angiogénesis. Por consiguiente, ha habido muchas comunicaciones sobre intentos para tratar enfermedades en las que está implicada la angiogénesis y el aumento de la permeabilidad vascular inhibiendo el VEGF para controlar la aparición de la angiogénesis y el aumento de la permeabilidad vascular. Son ejemplos de fármacos a usar para el tratamiento los derivados de 2-indolinona (documento WO 98/50356), los derivados de ftalazina (documento WO 98/35958), los derivados de quinazolina (documento WO 97/30035), los derivados de amida del ácido antranílico (documento WO 00/27819), los derivados del ácido 2-aminonicotínico (documento WO 01/55114) y similares. Sin embargo, en ninguno de estos documentos de patente se describen compuestos que tengan un grupo 4-piridilalquiltio como un sustituyente.

45 **[0004]** Por otro lado, los documentos Il Farmaco-Ed. Sc., 18, 288 (1963) y WO 02/066470 describen compuestos que tienen estructuras químicas estrechamente relacionadas con las de los compuestos que tienen, como sustituyente, 4-piridilalquiltio. Los compuestos desvelados en Il Farmaco-Ed. Sc., 18, 288 (1963) son derivados amina del ácido benzoico que tienen 3-piridilalquiltio, y se indican acciones antibacterianas para uso de los mismos. El documento WO 02/066470 se refiere a derivados de alquilamina sustituidos y a su uso farmacéutico, y desvela compuestos que tienen enormes combinaciones de estructuras químicas. El documento WO 02/066470 desvela un derivado que tiene 4-piridilalquilamino como un ejemplo entre aquellos compuestos, pero de ninguna manera describe derivados de 4-piridilalquiltio.

50 **[0005]** Los documentos JP 2002 501051 A y WO 00/37618 desvelan, en la reivindicación 1, un compuesto con un ácido carboxílico o derivado de cadena alifática de anillo heteroaromático sustituido con benceno alquileno C-amida, siendo particularmente interesante el ejemplo 3. Estos compuestos se usan contra enfermedades inmunitarias e inflamatorias, como se observa en la página 3, líneas 25-31.

Descripción de la invención

60 **[0006]** Fue un tema muy interesante estudiar la síntesis de nuevos compuestos que, como sustituyente, tenían 4-piridilalquiltio y encontrar acciones farmacológicas de los compuestos.

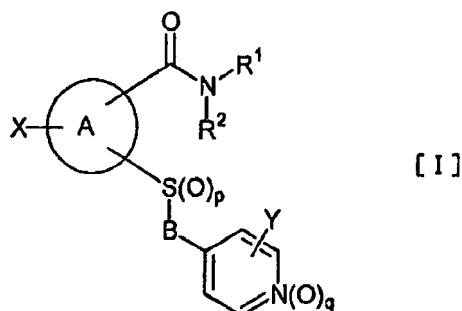
65 **[0007]** Durante el estudio de la síntesis de los nuevos compuestos que, como sustituyente, tenían 4-piridilalquiltio, los autores de la presente invención consiguieron preparar muchos compuestos nuevos. Además, en el estudio de las diversas acciones farmacológicas de estos compuestos, encontraron que estos compuestos tenían efectos inhibidores sobre el crecimiento celular, efectos inhibidores sobre el crecimiento tumoral, efectos inhibidores sobre el

edema en piernas o efectos inhibidores sobre la neovascularización coroidea y que eran útiles como agentes terapéuticos para enfermedades en las cuales estaba implicada la angiogénesis o el aumento de la permeabilidad vascular, particularmente como agentes terapéuticos para el cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía de prematuros, veno-oclusión retinal, angiopatía coroidea polipoidea, edema macular diabético, psoriasis vulgaris, arterioesclerosis pultácea y similares para completar la presente invención.

[0008] La presente invención proporciona los nuevos compuestos, o sus sales, que como sustituyente tienen 4-piridilalquiltio y que son útiles como agentes farmacéuticos. En particular, los nuevos compuestos de la presente invención que, como sustituyente, tienen 4-piridilalquiltio, tienen excelentes efectos inhibidores sobre el crecimiento celular, efectos inhibidores sobre el crecimiento tumoral, efectos inhibidores sobre el edema en piernas o efectos inhibidores de neovascularización coroidea y son útiles como agentes terapéuticos para las enfermedades en las cuales está implicada la angiogénesis o el aumento de la permeabilidad vascular, por ejemplo, cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía de prematuros, veno-oclusión retinal, angiopatía coroidea polipoidea, edema macular diabético, psoriasis vulgaris, arterioesclerosis pultácea y similares.

Mejor modo de realizar la invención

[0009] La presente invención se refiere a compuestos, o sales de los mismos, representados por la fórmula general [I] (en lo sucesivo, en el presente documento, denominados "compuestos de la presente invención", siempre que no haya ninguna condición) y a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la presente invención. Con más detalle, la presente invención se refiere a agentes terapéuticos que, como ingredientes activos, comprenden los compuestos de la presente invención, para enfermedades en las cuales está implicada la angiogénesis o el aumento de la permeabilidad vascular, por ejemplo, como agentes terapéuticos para el cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía de prematuros, veno-oclusión retinal, angiopatía coroidea polipoidea, edema macular diabético, psoriasis vulgaris, arterioesclerosis pultácea y similares.



en la que el anillo "A" es un heterociclo aromático de seis miembros que puede estar condensado con un anillo cicloalcano;

"B" es alquilenos;

R¹ y R², iguales o diferentes, son hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, teniendo uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, ciano y nitro o alcoxi sin sustituir, ariloxi que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o ariloxi sin sustituir, alquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, alquilenilo, arilo, arilo sustituido con halógeno, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquilo sin sustituir, cicloalquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o cicloalquilo sin sustituir, arilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con éster de carboxilo, alquilo sustituido con ciano, cicloalquilo, alquilenilo, alquilenilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con alquilsulfonilo, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, alquiltio sustituido con halógeno, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tioxi, ciano, nitro, grupo sulfónico, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo sustituido con halógeno y arilsulfonilo o arilo sin sustituir, heterociclo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con carboxilo o éster del mismo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio,

arilitio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tioxo, ciano y nitro o heterociclos sin sustituir, amino, alquilamino, teniendo uno o varios grupos en su resto alquilo como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, arilitio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquilamino sin sustituir, arilamino, teniendo uno o varios grupos en su resto arilo como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, arilitio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o arilamino sin sustituir, o acilo, teniendo uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, arilitio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o acilo sin sustituir;

R^1 y R^2 pueden unirse entre sí para formar un heterociclo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con carboxilo o éster del mismo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, arilitio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tioxo, ciano y nitro o heterociclo sin sustituir;

X e Y, iguales o diferentes, son uno o varios grupos seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, arilitio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, ciano y nitro o alcoxi sin sustituir, ariloxi que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, arilitio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o ariloxi sin sustituir, alquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilo sustituido con halógeno, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, arilitio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquilo sin sustituir, cicloalquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, arilitio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o cicloalquilo sin sustituir, arilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con éster de carboxilo, alquilo sustituido con ciano, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con alquilsulfonilo, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, alquiltio sustituido con halógeno, arilitio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tiocarbonil tioxo, ciano, nitro, grupo sulfónico, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo sustituido con halógeno y arilsulfonilo o arilo sin sustituir, mercapto, alquiltio que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquiltio sin sustituir, arilitio que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o arilitio sin sustituir, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, ciano y nitro;

p es 0, 1 o 2; y
q es 0 o 1

Las mismas definiciones se aplican en lo sucesivo en el presente documento.

[0010] Los grupos respectivos definidos anteriormente se describen en detalle a continuación.

[0011] El anillo cicloalcano es un anillo cicloalcano que tiene de tres a ocho átomos de carbono. Son ejemplos específicos de anillos cicloalcano un anillo ciclopropano, un anillo ciclobutano, un anillo ciclopentano, un anillo ciclohexano, un anillo cicloheptano, un anillo ciclooctano.

[0012] El heterociclo aromático de seis miembros es un heterociclo monocíclico aromático de seis miembros que tiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno en el anillo. Son ejemplos específicos de heterociclos aromáticos de seis miembros un anillo piridina, un anillo piridazina, un anillo pirimidina, un anillo pirazina, un anillo [1,2,3]triazina, un anillo [1,2,4]triazina y/o un anillo [1,2,3,4]triazina, un anillo [1,2,3,4]tetrazina, en la fórmula general [I] un anillo pirazina, más preferiblemente un anillo piridina.

[0013] Ventajosamente, el anillo "A" es un anillo piridina, un anillo piridazina, un anillo pirimidina, un anillo pirazina, un anillo [1,2,3]triazina, un anillo [1,2,4]triazina, un anillo [1,2,3,4]tetrazina, un anillo tetrahidroquinolina, un anillo tetrahidroisoquinolina, un anillo tetrahidroquinoxalina o un anillo tetrahidrocinolina en la fórmula general [I].

[0014] El alquileo es un alquileo de cadena lineal o ramificado que tiene de uno a ocho átomos de carbono. Son

ejemplos específicos de alquileo, metileno, etileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, metilmetileno, dimetilmetileno, 2-metiltrimetileno y similares.

[0015] El alcoxi es alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de uno a ocho átomos de carbono. Son ejemplos específicos de alcoxi, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi, n-octiloxi, isopropoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, isopentoxi y similares.

[0016] El alquilo es alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de uno a ocho átomos de carbono. Son ejemplos específicos de alquilo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, isopentilo y similares.

[0017] El cicloalquilo es cicloalquilo que tiene de tres a ocho átomos de carbono. Son ejemplos específicos de cicloalquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

[0018] El arilo es un hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico condensado, o un hidrocarburo policíclico condensado formado por condensación con un anillo cicloalcano. Son ejemplos específicos de arilo, fenilo y similares, que son los hidrocarburos aromáticos monocíclicos; naftilo, antrilo, fenantrilo y similares, que son los hidrocarburos policíclicos aromáticos condensados; e indanilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroantrilo y similares, que son los hidrocarburos policíclicos condensados.

[0019] El ariloxi es oxi hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico condensado que tiene de 6 a 14 átomos de carbono o oxi hidrocarburo policíclico condensado formado por condensación con un anillo cicloalcano. Son ejemplos específicos de ariloxi, fenoxi y similares, que son los oxi hidrocarburos aromáticos monocíclicos; naftoxi, antroxí, fenantroxí y similares, que son los oxi hidrocarburos aromáticos policíclicos condensados; e indanoxi, tetrahidronaftoxi, tetrahidroantroxí y similares, que son los oxi hidrocarburos policíclicos condensados.

[0020] El heterociclo es un heterociclo monocíclico saturado o insaturado o heterociclo policíclico condensado que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en el anillo.

[0021] Son ejemplos específicos de heterociclos monocíclicos saturados, pirrolidina, piperidina, homopiperidina, piperazina y similares, que contiene uno o más átomos de nitrógeno en el anillo; tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dioxano y similares, que tienen uno o más átomos de oxígeno en el anillo; tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, que tiene un átomo de azufre en el anillo; morfolina y similares, que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo; y tiomorfolina y similares, que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo. Estos pueden estar condensados con un anillo de benceno y similar para formar heterociclos policíclicos condensados, tales como 2,3-dihidroindol, benzodioxano, 1,3-dihidroisobenzofurano, tetrahydroquinolina y tetrahydroisoquinolina.

[0022] Son ejemplos de heterociclos monocíclicos insaturados, piridina, pirimidina, pirrol, imidazol, pirazol, triazina y similares, que tienen uno o más átomos de nitrógeno en el anillo; furano y similares, que tienen un átomo de oxígeno en el anillo; tiofeno y similares, que tienen un átomo de azufre en el anillo; oxazol y similares, que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo; y tiazol y similares, que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo. Estos pueden estar condensados con un anillo de benceno y similar para formar heterociclos policíclicos condensados, tales como indol, indazol, quinolina, isoquinolina, fenantridina, benzofurano, benzoimidazol, benzotriazol, benzoxazol, benzoisoxazol y benzotiazol.

[0023] El alquilamino es mono o dialquilamino. Son ejemplos específicos de alquilamino, metilamino, etilamino y similares, que son monoalquilamino; y dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino y similares, que son dialquilamino.

[0024] El arilamino es mono o diarilamino. Son ejemplos específicos de arilamino, fenilamino, naftilamino, metilfenilamino y similares, que son monoarilamino; y difenilamino, naftilfenilamino y similares, que son diarilamino.

[0025] El acilo es hidrocarbonilo, alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo o heterociclocarbonilo. Son ejemplos específicos de acilo, formilo, que es hidrocarbonilo; acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, monocloroacetilo, trifluoroacetilo y similares, que son alquilcarbonilo; ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo y similares, que son cicloalquilcarbonilo; benzoilo, naftoilo, toluoilo y similares, que son arilcarbonilo; y furoilo, tenoilo, picolinoilo, nicotinoilo, isonicotinoilo y similares, que son heterociclocarbonilo.

[0026] El halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

[0027] El alquiltio es alquiltio de cadena lineal o ramificado que tiene de uno a ocho átomos de carbono. Son ejemplos específicos de alquiltio, metiltio, etiltio, n-propiltio, n-butiltio, n-pentiltio, n-hexiltio, n-heptiltio, n-octiltio, isopropiltio, isobutiltio, *sec*-butiltio, *terc*-butiltio, isopentiltio y similares.

[0028] Ariltio es tiohidrocarburo aromático monocíclico o policíclico condensado que tiene de 6 a 14 átomos de carbono o tiohidrocarburo policíclico condensados formado por condensación con un anillo cicloalcano. Son

ejemplos específicos de ariltio, feniltio y similares, que son tiohidrocarburos monocíclicos aromáticos, naftiltio, antriltio, fenantriltio y similares, que son tiohidrocarburos aromáticos policíclicos condensados; e indaniltio, tetrahydronaftiltio, tetrahydroantriltio y similares, que son tiohidrocarburos policíclicos condensados.

5 **[0029]** Alquenilo es alquenilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono. Son ejemplos específicos de alquenilo, vinilo, alilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, *sec*-butenilo, *terc*-pentenilo y similares.

10 **[0030]** Alquinilo es alquinilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono. Son ejemplos específicos de alquinilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, *sec*-butinilo, *terc*-pentinilo y similares.

[0031] El éster de carboxilo es un éster con alquilo alcohol, arilo alcohol o similares.

15 **[0032]** Son ejemplos específicos de alquilo alcohol, metanol, etanol, propanol, butanol, bencilo alcohol, fenetil alcohol y similares, y son ejemplos específicos de arilo alcohol, fenol, naftol, antrol, cresol, xilenol y similares.

[0033] La amida de carboxilo es amida con alquilamina, cicloalquilamina, arilamina, heterocicloamina o similares.

20 **[0034]** Son ejemplos específicos de alquilamina, metilamina, etilamina, etilmetilamina, dimetilamina, dietilamina, bencilamina y similares, son ejemplos específicos de cicloalquilamina, ciclohexilamina, ciclohexilmetilamina y similares, son ejemplos específicos de arilamina, anilina, naftilamina, difenilamina, etilfenilamina, anisidina, toluidina y similares, y son ejemplos específicos de heterocicloamina, benzofuranilamina, quinolilamina y similares.

25 **[0035]** Sulfonilo es alquilsulfonilo o arilsulfonilo. Son ejemplos específicos de sulfonilo, metanosulfonilo, etanosulfonilo y similares, que son alquilsulfonilo; y bencenosulfonilo, toluenosulfonilo y similares, que son arilsulfonilo.

30 **[0036]** El alcoxi sustituido es alcoxi que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, ciano y nitro.

35 **[0037]** El ariloxi sustituido es ariloxi que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro.

40 **[0038]** El alquilo sustituido es alquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, alquenilo, arilo, arilo sustituido con halógeno, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro.

45 **[0039]** El cicloalquilo sustituido es cicloalquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro.

50 **[0040]** El arilo sustituido es arilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con éster de carboxilo, alquilo sustituido con ciano, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con alquilsulfonilo, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, alquiltio sustituido con halógeno, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, carbonilo (es decir oxo), formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tiocarbonilo (es decir tioxo), ciano, nitro, grupo sulfónico, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo sustituido con halógeno y arilsulfonilo.

60 **[0041]** El heterociclo sustituido es un heterociclo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con carboxilo o éster del mismo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, carbonilo (es decir oxo), formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tiocarbonilo (es decir tioxo), ciano y nitro.

65 **[0042]** El alquilamino sustituido es amino, teniendo uno o varios grupos en su resto alquilo como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxi o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo,

arilcarbonilo, ciano y nitro.

[0043] El arilamino sustituido es amino, teniendo uno o varios grupos en su resto arilo como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro.

[0044] El acilo sustituido es acilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro.

[0045] El alquiltio sustituido es alquiltio que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro.

[0046] El ariltio sustituido es ariltio que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro.

[0047] Cuando el compuesto de la presente invención tiene hidroxilo libre, amino, alquilamino, arilamino o mercapto como sustituyente, estos sustituyentes pueden protegerse con un grupo protector. Cuando el heterociclo tiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno también puede protegerse con un grupo protector.

[0048] El grupo protector de hidroxilo se ilustra mediante grupos protectores ampliamente utilizados, tales como alquenilo sin sustituir, tales como alilo; heterociclos sin sustituir, tales como tetrahidropirano y tetrahydrofurano; ésteres, tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo, viniloxycarbonilo, aliloxycarbonilo, benciloxycarbonilo y *p*-metoxibenciloxycarbonilo; y sililo sustituido, tal como trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, *tert*-butildimetilsililo o *tert*-butildifenilsililo.

[0049] El grupo protector de un átomo de nitrógeno de amino, alquilamino, arilamino y heterociclos que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo se ilustra mediante grupos protectores usados ampliamente, tales como alquenilo sin sustituir, tal como alquilo; acilo sin sustituir, tal como tricloroacetilo o trifluoroacetilo; acilo sin sustituir, tal como formilo, acetilo, benzoilo o picolinoilo; ésteres, tales como metoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, difenilmetoxycarbonilo y fenoxycarbonilo; sulfonilo sustituido, tal como toluenosulfonilo o 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo; y sulfonilo sin sustituir, tal como metanosulfonilo o bencenosulfonilo.

[0050] El grupo protector de mercapto se ilustra mediante grupos protectores usados ampliamente, tales como alquenilo sin sustituir, tal como alilo; heterociclos sin sustituir, tal como tetrahidropirano y tetrahydrofurano; y ésteres, tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo, viniloxycarbonilo, aliloxycarbonilo, benciloxycarbonilo y *p*-metoxibenciloxycarbonilo.

[0051] Las "sales" en el compuesto de la presente invención pueden ser cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables y se ilustran 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, tales como ácido acético, ácido fumálico, 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 cuaternarias con amonio, yoduro de metilo o similares.

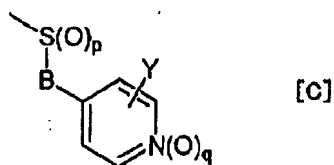
[0052] Cuando hay isómeros geométricos o isómeros ópticos en el compuesto de la presente invención, estos isómeros también se incluyen en la presente invención.

[0053] Además, el compuesto de la presente invención puede estar en forma de un hidrato o un solvato.

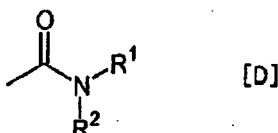
(1) Son ejemplos preferidos del compuesto de la presente invención i) Compuestos en los que el anillo "A" se selecciona entre un anillo de piridina, un anillo de piridazina, un anillo de pirimidina, un anillo de pirazina, un anillo de [1,2,3]triazina, un anillo de [1,2,4]triazina, un anillo de [1,2,3,4]tetrazina, un anillo de tetrahydroquinolina, un anillo de tetrahydroisoquinolina, un anillo de tetrahydroquinoxalina y un anillo de tetrahydrocinolina en la fórmula general [I].

El anillo "A" es más preferiblemente un anillo de piridina o un anillo de pirazina, particular y preferiblemente un anillo piridina.

(2) Son ejemplos más preferidos de los compuestos de la presente invención, compuestos que satisfacen las definiciones mencionadas anteriormente (1) y en la que la estructura parcial [C]



y una estructura parcial [D] en la fórmula general [I]



están enlazadas a átomos de carbono adyacentes en el anillo "A" en la fórmula general [I].

(3) Son ejemplos preferidos adicionales del compuesto de la presente invención, compuestos que satisfacen las definiciones mencionadas anteriormente (1) i) y (2) y en los que la estructura parcial [C] o la estructura parcial [D] está enlazada a un átomo de carbono existente en la posición α y una posición β al heteroátomo del anillo "A" en la fórmula general [I].

(4) Son ejemplos preferidos de sustituyentes respectivos en el compuesto de la presente invención, como se indican a continuación; en la fórmula general [I],

a) R^1 y R^2 , iguales o diferentes, son hidrógeno,

alcoxi que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, ciano y nitro o alcoxi sin sustituir, alquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilo sustituido con halógeno, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquilo sin sustituir, cicloalquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o cicloalquilo sin sustituir, arilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con éster de carboxilo, alquilo sustituido con ciano, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con alquilsulfonilo, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, alquiltio sustituido con halógeno, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tiocarboniltio, ciano, nitro, grupo sulfónico, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo sustituido con halógeno y arilsulfonilo o arilo sin sustituir, heterociclo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con carboxilo o éster del mismo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tio, ciano y nitro o heterociclos sin sustituir, alquilamino, teniendo uno o varios grupos en su resto alquilo como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquilamino sin sustituir o arilamino, teniendo uno o varios grupos en su resto arilo como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o heterociclo sin sustituir;

R^1 y R^2 pueden unirse entre sí para formar un heterociclo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con carboxilo o éster del mismo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tio, ciano y nitro o heterociclo sin sustituir;

X e Y son uno o varios grupos seleccionados entre hidrógeno, halógeno, alcoxi que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, ciano y nitro o alcoxi sin sustituir, alquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilo sustituido con halógeno, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquilo sin sustituir, alquiltio que tiene uno o varios grupos como

uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquiltio sin sustituir, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo y ciano; y p es 0 o 1 en la fórmula general [I].

b) el compuesto o sal del mismo como se ha definido anteriormente, en el que

R¹ es hidrógeno, alcoxi que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, ciano y nitro, alquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, alquilenilo, arilo, arilo sustituido con halógeno, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, arilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con éster de carboxilo, alquilo sustituido con ciano, cicloalquilo, alquilenilo, alquilenilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con alquilsulfonilo, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, alquiltio sustituido con halógeno, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tiocarboniltioxo, ciano, nitro, grupo sulfónico, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo sustituido con halógeno y arilsulfonilo o arilo sin sustituir, heterociclo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con carboxilo o éster del mismo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tioxo, ciano y nitro o heterociclo sin sustituir, alquilamino sin sustituir o arilamino, teniendo uno o varios grupos en su resto arilo como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tioxo, ciano y nitro o heterociclo sin sustituir, alquilamino sin sustituir o arilamino, teniendo uno o varios grupos en su resto arilo como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tioxo, ciano y nitro o heterociclo sin sustituir;

R² es hidrógeno o alquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, alquilenilo, arilo, arilo sustituido con halógeno, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro alquilo sin sustituir;

R¹ y R² pueden unirse entre sí para formar un heterociclo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con carboxilo o éster del mismo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tioxo, ciano y nitro o heterociclo sin sustituir;

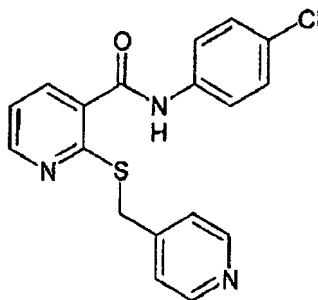
X es uno o varios grupos seleccionados entre hidrógeno, halógeno y alquilo sin sustituir; e

Y es uno o varios grupos seleccionados entre hidrógeno, halógeno, alcoxi que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, ciano y nitro o alcoxi sin sustituir, alquilo sin sustituir, alquiltio sin sustituir, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo y ciano en la fórmula general [I].

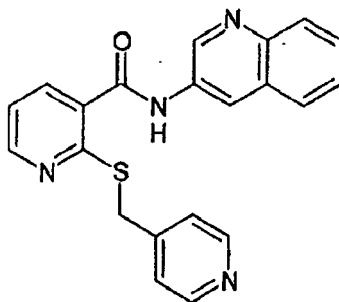
[0054] Por supuesto, las preferencias mencionadas anteriormente, definidas en a) a e) pueden combinarse arbitrariamente.

[0055] A continuación, se muestran ejemplos específicos particularmente preferidos en la presente invención.

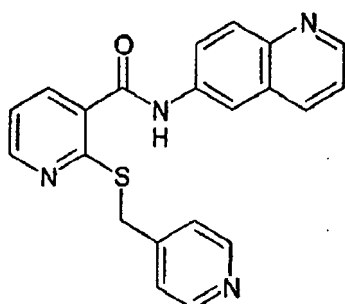
· N-(4-Clorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



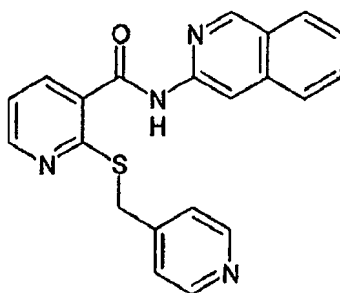
· 2-(4-Piridilmetiltio)-N-(3-quinolil)piridin-3-carboxamida



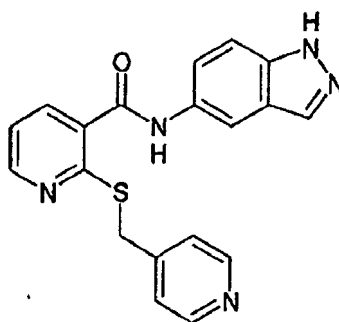
· 2-(4-Piridilmetiltio)-N-(6-quinolil)piridin-3-carboxamida



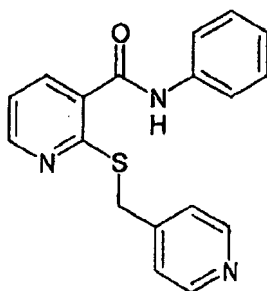
5 · N-(3-Isoquinolil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



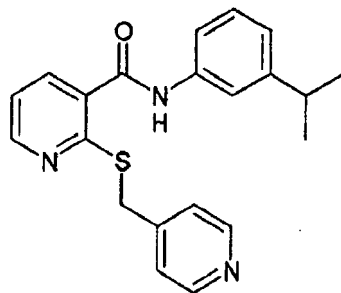
· N-(Indazol-5-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



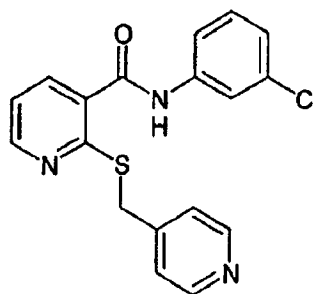
· N-Fenil-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



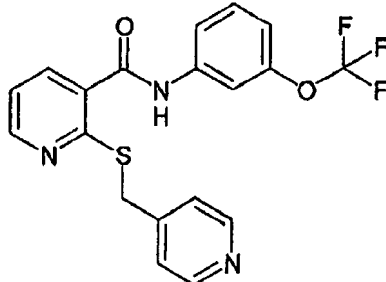
- N-(3-Isopropilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



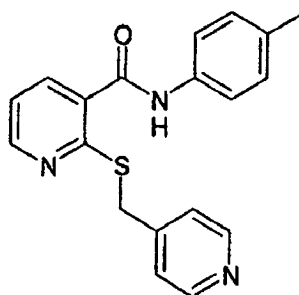
- N-(3-Clorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



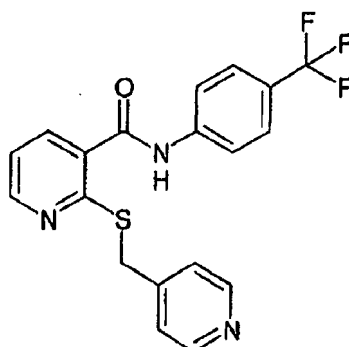
- 5 · 2-(4-Piridilmetiltio)-N-(3-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida



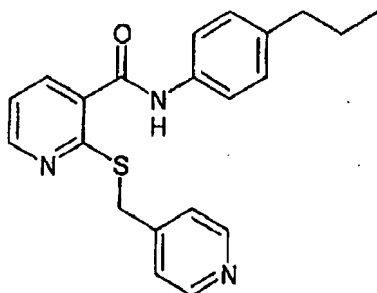
- N-(4-Metilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



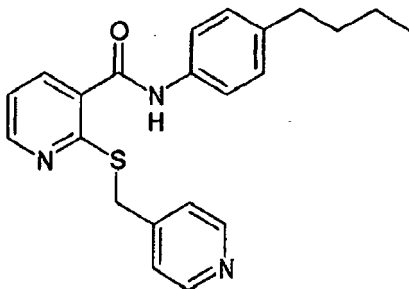
- 2-(4-Piridilmetiltio)-N-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida



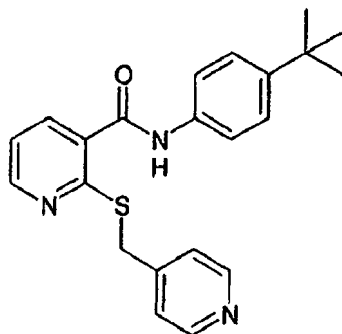
· N-(4-n-Propilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



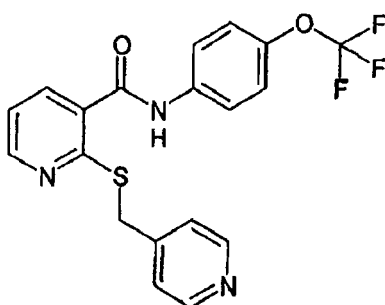
· N-(4-n-Butilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



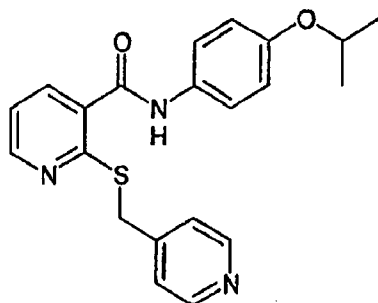
5 · N-(4-*terc*-Butilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



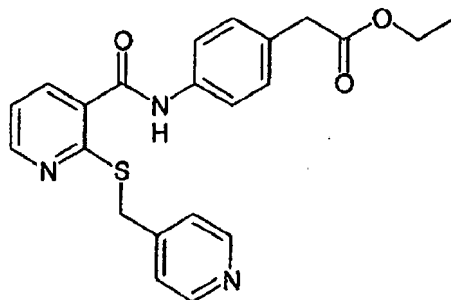
· 2-(4-Piridilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida



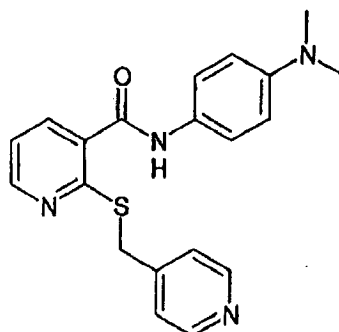
· N-(4-Isopropoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



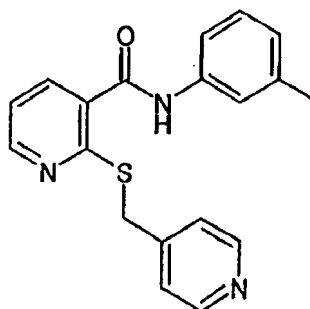
- N-(4-Etoxicarbonilmetilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



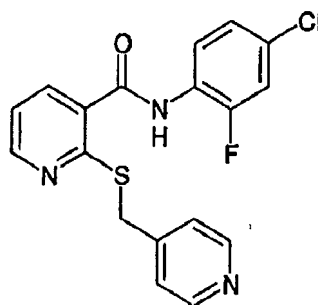
- N-(4-Dimetilaminofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



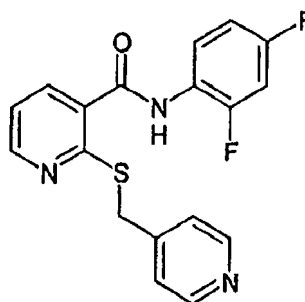
- 5 · N-(3-Metilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



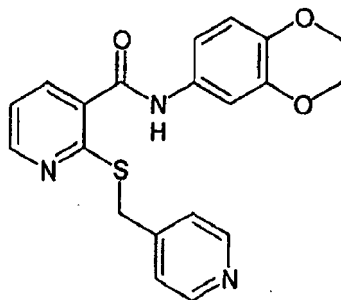
- N-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



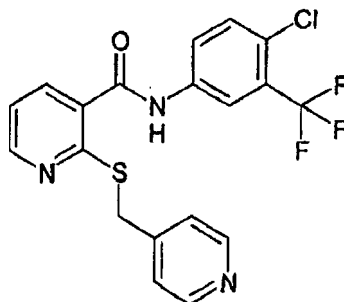
- N-(2,4-Difluorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



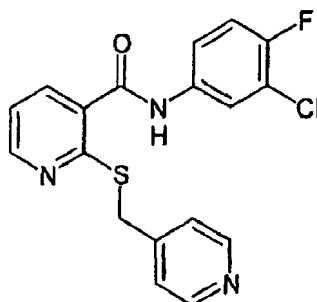
· N-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



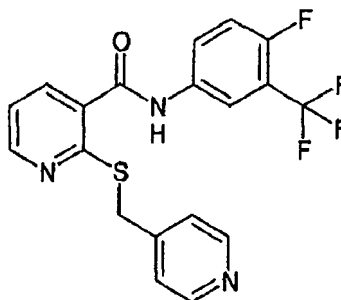
· N-(4-Cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



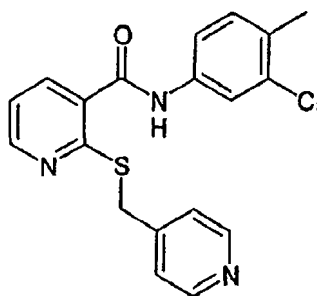
5 · N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



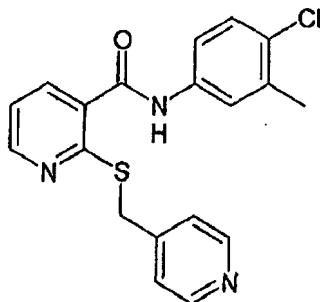
· N-(4-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



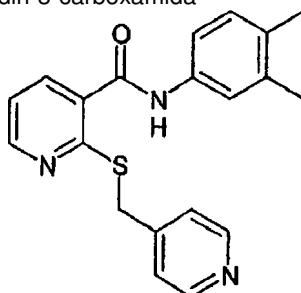
· N-(3-Cloro-4-metilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



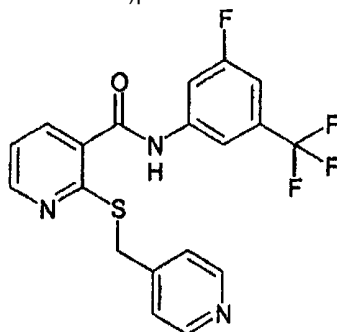
· N-(4-Cloro-3-metilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



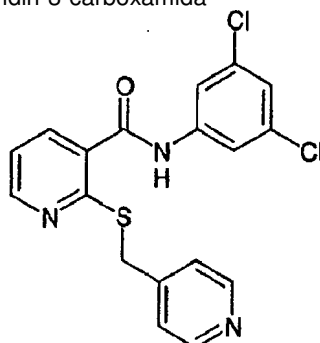
· N-(3,4-Dimetilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



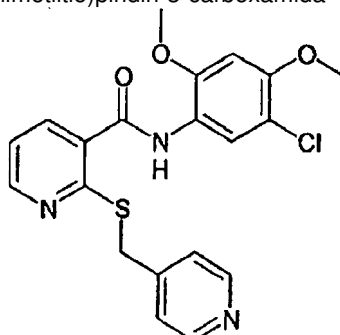
5 · N-(3-Fluoro-5-trifluorometilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



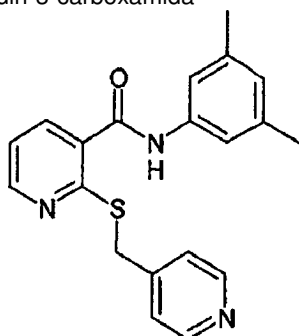
· N-(3,5-Diclorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



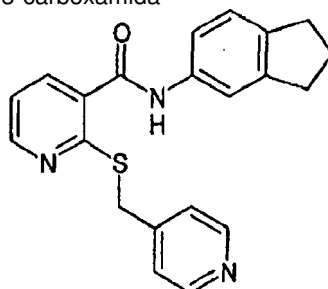
10 · N-(5-Cloro-2,4-dimetoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



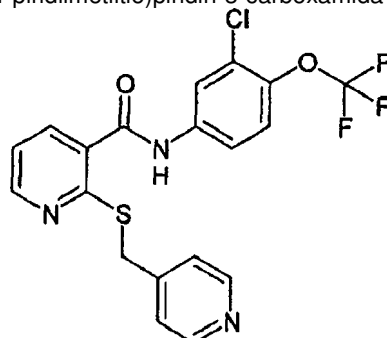
- N-(3,6-Dimetilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



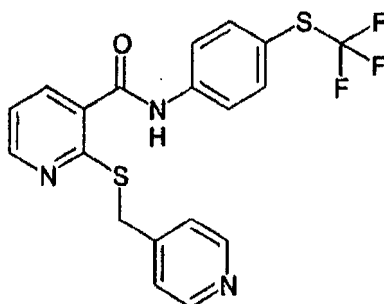
- N-(6-Indanil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



- 5 · N-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida

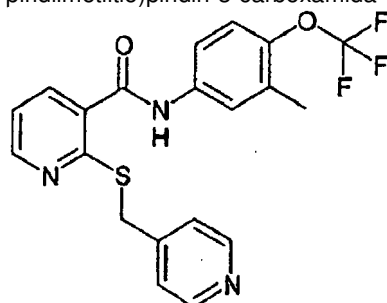


- 2-(4-Piridilmetiltio)-N-(4-trifluorometiltiofenil)piridin-3-carboxamida

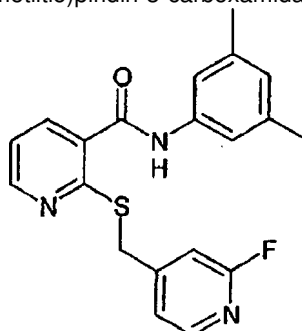


10

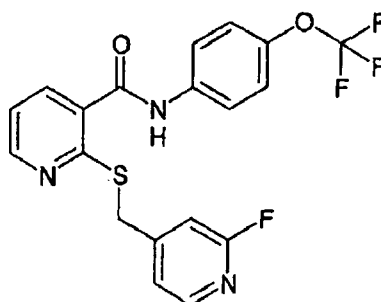
- N-(3-Metil-4-trifluorometoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



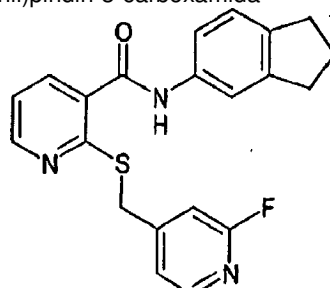
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-fluoropiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida



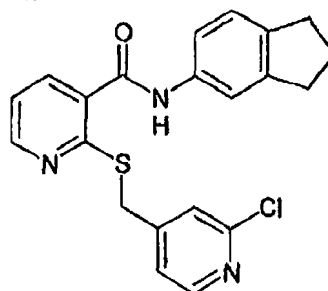
- 2-(2-Fluoropiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)-piridin-3-carboxamida



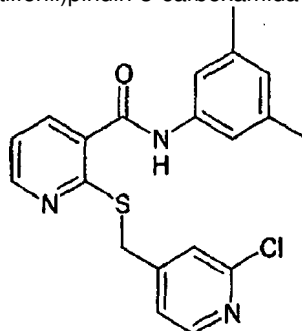
- 5
- 2-(2-Fluoropiridin-4-ilmetiltio)-N-(5-indanil)piridin-3-carboxamida



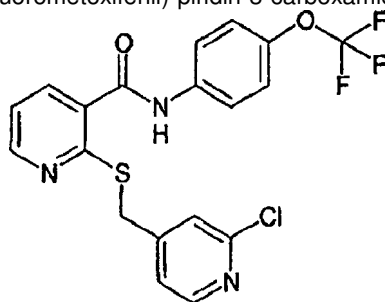
- 2-(2-Cloropiridin-4-ilmetiltio)-N-(5-indanil)piridin-3-carboxamida



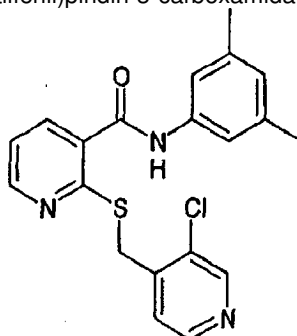
- 2-(2-Cloropiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida



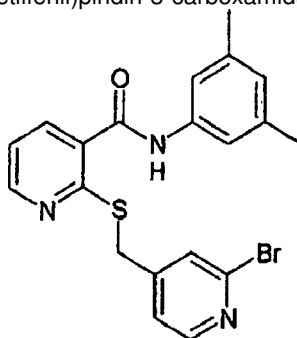
- 2-(2-Cloropiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)-piridin-3-carboxamida



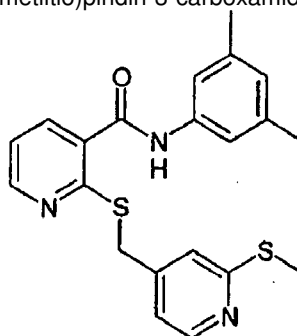
- 2-(3-Cloropiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida



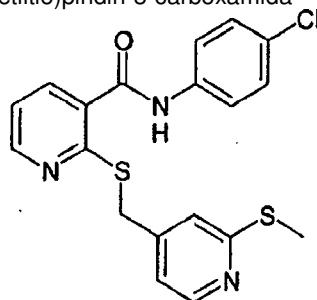
- 5 · 2-(2-Bromopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida



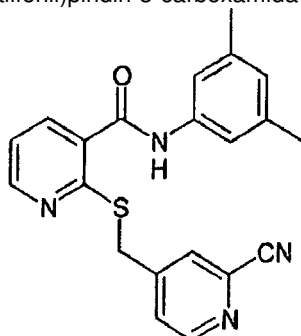
- N-(3,6-Dimetilfenil)-2-(2-metiltiopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida



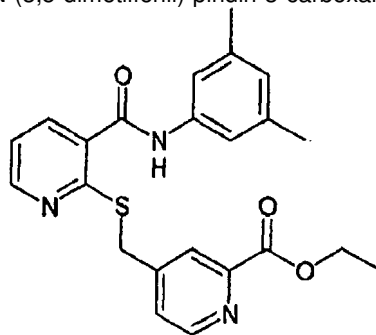
- N-(4-Clorofenil)-2-(2-metiltiopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida



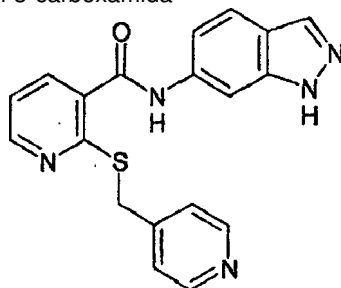
· 2-(2-Cianopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida



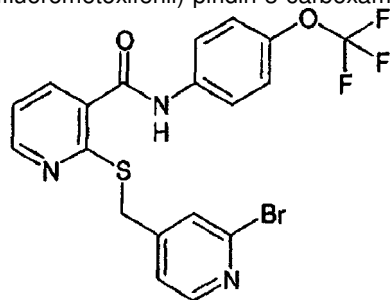
· 2-(2-Etoxicarbonilpiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)-piridin-3-carboxamida



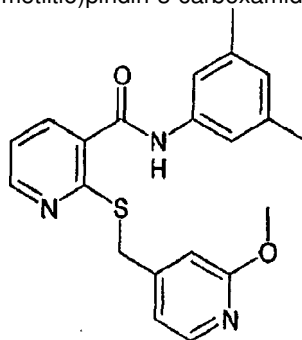
5 · N-(Indazol-6-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida



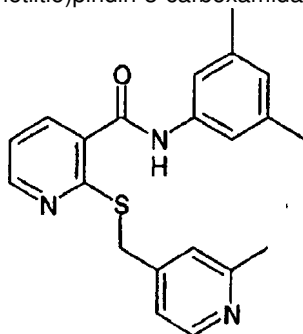
· 2-(2-Bromopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)-piridin-3-carboxamida



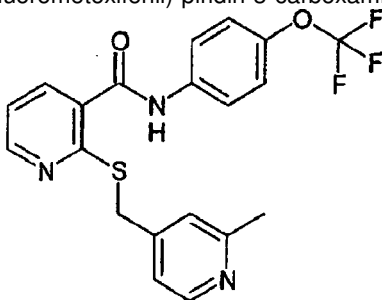
· N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metoxipiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida



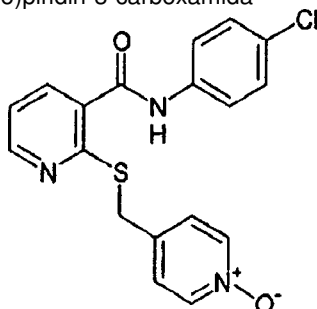
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metilpiridin-4-il-metiltio)piridin-3-carboxamida



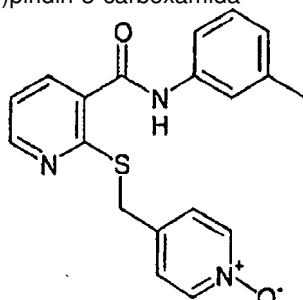
- 2-(2-Metilpiridin-4-il-metiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)-piridin-3-carboxamida



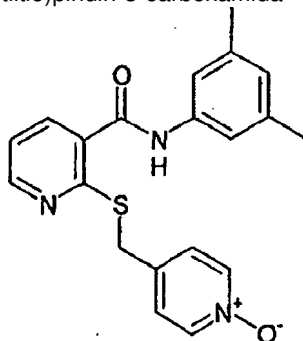
- 5 · N-(4-Clorofenil)-2-(1-oxopiridin-4-il-metiltio)piridin-3-carboxamida



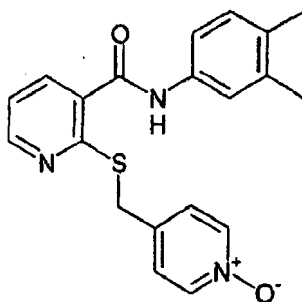
- N-(3-Metilfenil)-2-(1-oxopiridin-4-il-metiltio)piridin-3-carboxamida



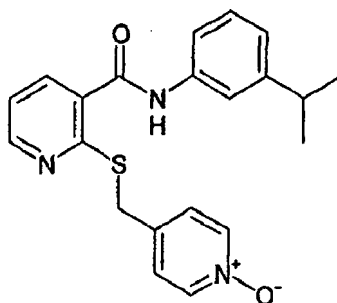
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(1-oxopiridin-4-il-metiltio)piridin-3-carboxamida



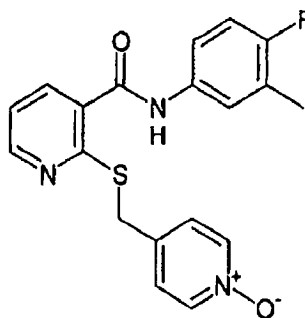
· N-(3,4-Dimetilfenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida



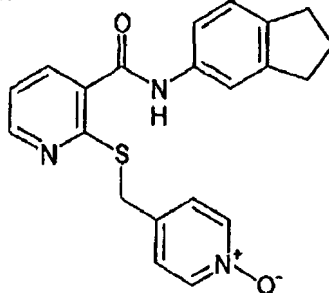
· N-(3-Isopropilfenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida



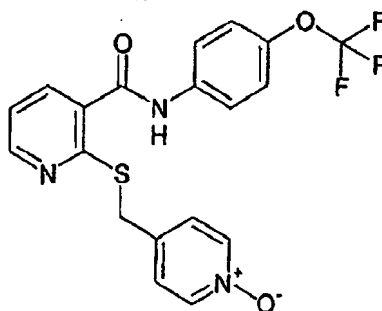
5 · N-(4-Fluoro-3-metilfenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida



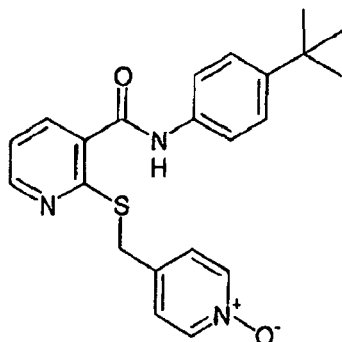
· N-(5-Indanil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida



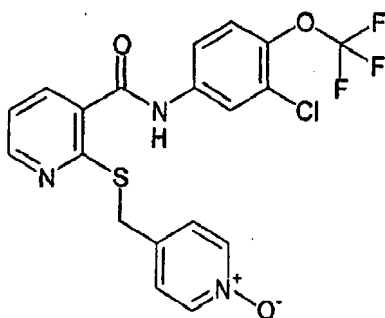
· 2-(1-Oxopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida



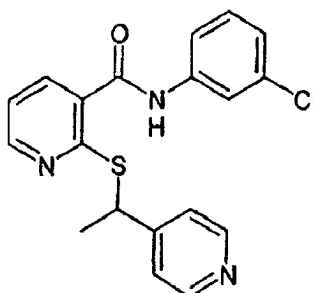
- N-(4-*tert*-Butilfenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida



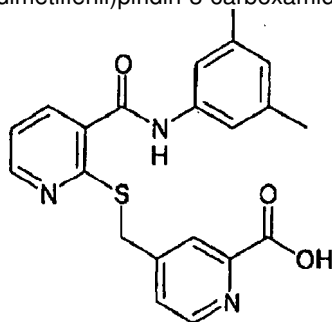
- N-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)-piridin-3-carboxamida



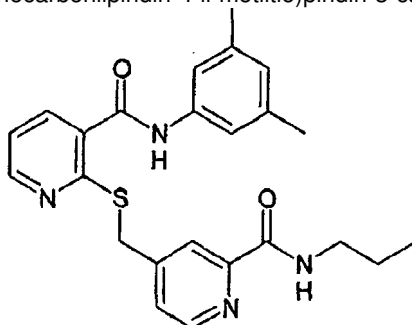
- 5 · N-(3-Clorofenil)-2-[1-(4-piridil)etiltiltio]piridin-3-carboxamida



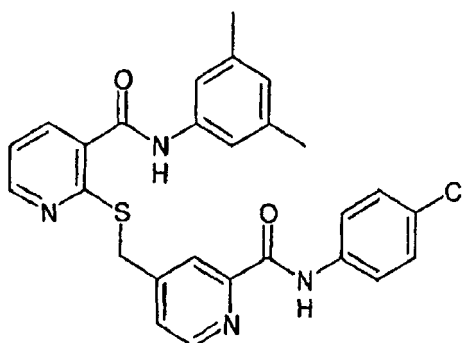
- 2-(2-Carboxipiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida



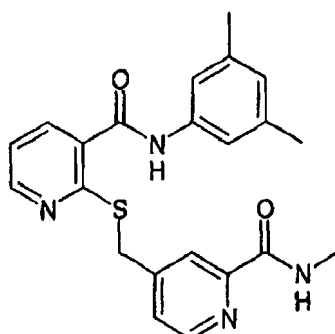
- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-n-propilaminocarbonilpiridin-4-il-metiltio)piridin-3-carboxamida



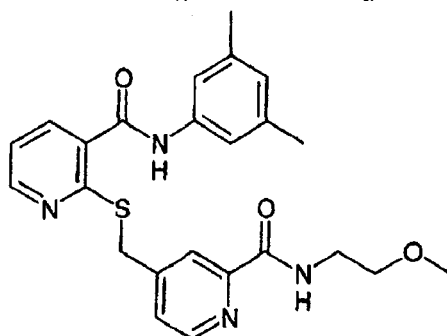
- 2-[2-(4-Clorofenilaminocarbonil)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida



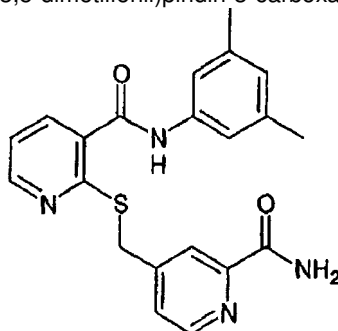
- 5 · N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metilaminocarbonilpiridin-4-il-metiltio)piridin-3-carboxamida



- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(2-metoxietilaminocarbonil)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida



· 2-(2-Carbamoilpiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida



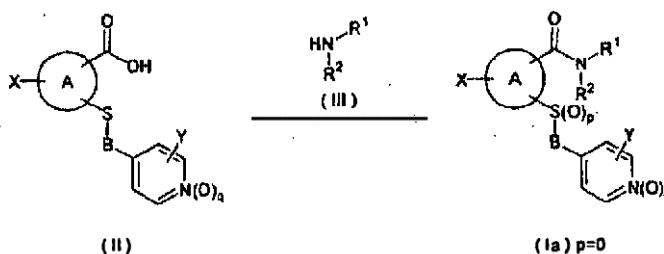
[0056] Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes procedimientos.

5 Cada proceso específico para preparar los compuestos de la presente invención se describirá en detalle más adelante en los Ejemplos (sección de Preparación). El término "Hal" usado en las siguientes rutas sintéticas representa un átomo de halógeno.

[0057] Los procesos para preparar los compuestos de la presente invención están divididos, en líneas generales, en los métodos 1-4) que se describen a continuación y el método adecuado puede seleccionarse de acuerdo con la clase de sustituyente.

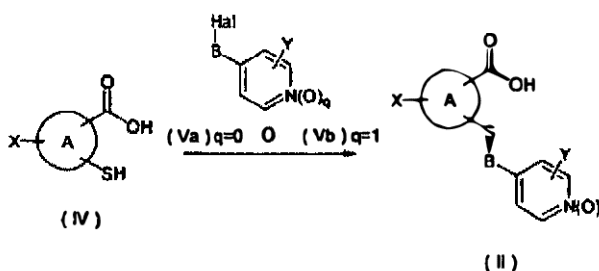
1) El compuesto de la presente invención (Ia, p = 0) puede sintetizarse de acuerdo con la Ruta Sintética 1. En concreto, el compuesto de esta invención (Ia) puede obtenerse mediante la reacción del compuesto (II) con amina (III) en un disolvente orgánico, tal como cloruro de metileno o *N,N*-dimetilformamida (DMF) en presencia de un agente de condensación, tal como *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) u hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) o *N*-bencil-*N'*-ciclohexilcarbodiimida enlazada a polímero y en presencia de una base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina de temperatura ambiente a 50 °C durante 1 hora a 12 horas.

Ruta sintética 1



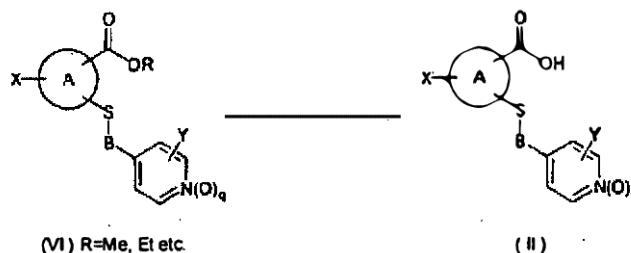
El compuesto (II) puede sintetizarse de acuerdo con la Ruta sintética 1-1. En particular, el compuesto (II) puede obtenerse mediante la reacción del compuesto (IV) con el compuesto (Va) o el compuesto (Vb) en un disolvente orgánico, tal como DMF, en presencia de una base, tal como trietilamina de 0 °C a temperatura ambiente de 1 hora a 12 horas.

Ruta sintética 1-1



El compuesto (II) también puede sintetizarse de acuerdo con la Ruta Sintética 1-2. En particular, el compuesto (II) puede obtenerse mediante el tratamiento del compuesto (VI) en un disolvente orgánico, tal como metanol, en presencia de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico de temperatura ambiente a 50 °C de 1 hora a 12 horas.

Ruta sintética 1-2



El compuesto (Va, q = 0) puede sintetizarse de acuerdo con la Ruta sintética 1-3. En particular, el compuesto (Va) puede obtenerse mediante el tratamiento del compuesto (VII) en un disolvente orgánico, tal como cloruro de metileno, en presencia de un agente de halogenación, tal como tetrabromuro de carbono-trifenilfosfina a 0 °C a temperatura ambiente de 1 hora a 4 horas.

Ruta sintética 1-3



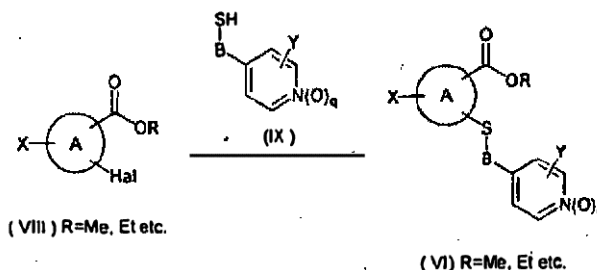
El compuesto (Vb, q = 1) puede sintetizarse de acuerdo con la Ruta sintética 1-4. En particular, el compuesto (Vb, q = 1) cuyo átomo de nitrógeno en un anillo piridina está oxidado, puede obtenerse mediante el tratamiento del compuesto (Va, q = 0) en un disolvente orgánico, tal como cloruro de metileno, en presencia de agente de oxidación, tal como ácido m-cloroperbenzoico de 0 °C a temperatura ambiente de 1 hora a 24 horas.

Ruta sintética 1-4



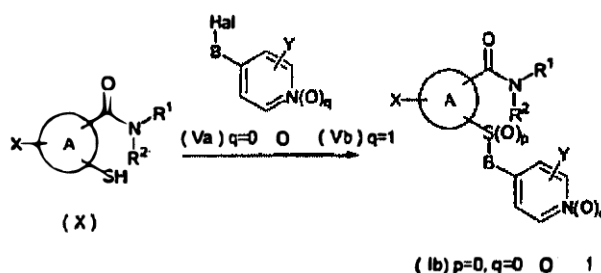
El compuesto (VI) puede sintetizarse de acuerdo con la Ruta sintética 1-5. En particular, el compuesto (VI) puede obtenerse mediante la reacción del compuesto (VIII) con el compuesto (IX) en un disolvente orgánico, tal como N,N-dimetilacetamida, en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como paladio y en presencia de un ligando catalítico, tal como trifenilfosfina y una base, tal como N,N-diisopropiletilamina de 60 °C a 100 °C de 2 horas a 24 horas.

Ruta sintética 1-5



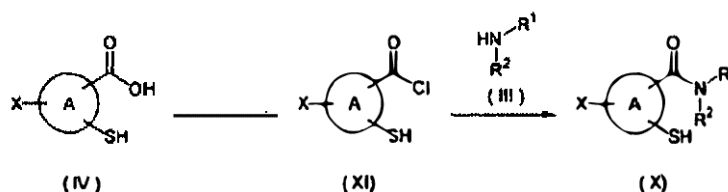
2) El compuesto de la presente invención (Ib, p = 0) puede sintetizarse de acuerdo con la Ruta sintética 2. En particular, el compuesto de la presente invención (Ib) puede obtenerse mediante la reacción del compuesto (X) con el compuesto (Va) o (Vb) en un disolvente orgánico, tal como DMF, en presencia de una base, tal como trietilamina de temperatura ambiente de 80 °C, de 1 hora a 24 horas.

Ruta sintética 2



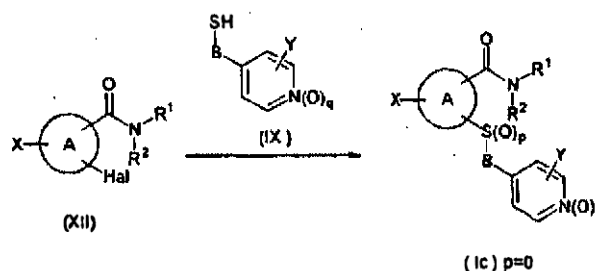
El compuesto (X) puede sintetizarse de acuerdo con la Ruta sintética 2-1. En particular, el compuesto (IV) se hace reaccionar con un agente de halogenación, tal como cloruro de tionilo, en un disolvente orgánico, tal como cloruro de metileno y en presencia de una base, tal como piridina a temperatura ambiente de 15 minutos a 3 horas. El cloruro de ácido resultante (XI) se hace reaccionar con amina (III) en un disolvente orgánico, tal como cloroformo, en presencia de una base, tal como piridina de temperatura ambiente a 80 °C de 1 hora a 24 horas para dar el compuesto (X).

Ruta sintética 2-1



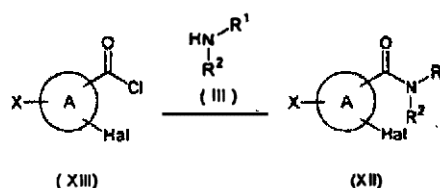
3) El compuesto de esta invención (Ic, $p = 0$) puede sintetizarse de acuerdo con la Ruta sintética 3. En particular, el compuesto de esta invención (Ic) también puede obtenerse mediante la reacción del compuesto (XII) con el compuesto (IX) en un disolvente orgánico, tal como DMF, en presencia de una base, tal como carbonato potásico de 40 °C a 80 °C de 1 hora a 12 horas. También se obtiene mediante la reacción del compuesto (XII) con el compuesto (IX) en un disolvente orgánico, tal como *N,N*-dimetilacetamida, en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como paladio, un ligando catalítico, tal como trifenilfosfina y una base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina de 60 °C a 100 °C de 2 horas a 24 horas.

Ruta sintética 3



El compuesto (XII) puede sintetizarse de acuerdo con la Ruta sintética 3-1. En particular, el compuesto (XII) puede obtenerse mediante la reacción del compuesto (XIII) con la amina (III) en un disolvente orgánico, tal como tetrahydrofurano o DMF, en presencia de una base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina de 0 °C a 50 °C de 1 hora a 12 horas.

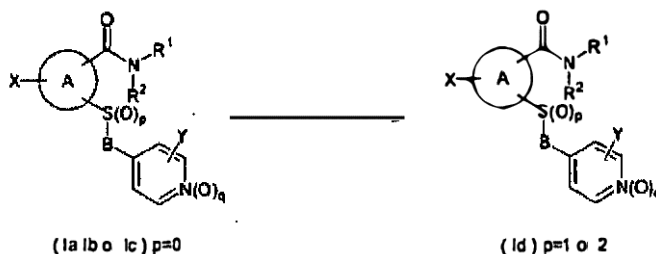
Ruta sintética 3-1



4) El compuesto de la presente invención (Id, $p = 1$ o 2) puede sintetizarse de acuerdo con la Ruta sintética 4. En particular, el compuesto de esta invención (Id), en la que el átomo de azufre del compuesto (Ia, Ib o Ic) se oxida, puede obtenerse mediante el tratamiento de este compuesto (Ia, Ib o Ic) en un disolvente orgánico, tal como cloroformo, en presencia de un agente de oxidación, tal como ácido *m*-cloroperbenzoico o peróxido de hidrógeno de

0 °C a temperatura ambiente de 1 hora a 12 horas.

Ruta sintética 4



[0058] El compuesto de la presente invención preparado por las rutas sintéticas anteriores puede convertirse en las sales, hidratos o solvatos mencionados anteriormente, usando técnicas ampliamente utilizadas.

[0059] La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la presente invención, o la sal del mismo y un vehículo farmacéutico.

[0060] La presente invención también se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades en las cuales está implicada la angiogénesis o el aumento de la permeabilidad vascular, que para realizar el tratamiento, comprende administrar a los pacientes una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención o la sal del mismo.

[0061] Se realizaron los ensayos farmacológicos 1 a 4 descritos más adelante, y se evaluaron los efectos farmacológicos de los compuestos de la presente invención para encontrar la utilidad de los mismos. Más adelante (bajo el título ensayos farmacológicos) se mencionarán detalles en los Ejemplos. Los compuestos de la presente invención demostraron excelentes acciones inhibitoras sobre el crecimiento celular en el ensayo farmacológico 1 (*in vitro*), se descubrieron efectos inhibidores de la angiogénesis, y se sugirió inhibición del aumento de la permeabilidad vascular. Además, los compuestos de la presente invención demostraron excelentes acciones inhibitoras sobre el crecimiento tumoral, acciones inhibitoras sobre el edema en piernas y efectos inhibidores sobre la neovascularización coroidea en los ensayos farmacológicos 2 a 4 (*in vivo*) usando modelos animales de enfermedades específicos, y se descubrió que los compuestos de la presente invención eran útiles como agentes terapéuticos para enfermedades específicas en las cuales estaba implicada la angiogénesis o el aumento de la permeabilidad vascular.

1. Ensayos de evaluación de los efectos inhibidores de angiogénesis

[0062] Se realizaron ensayos de acción inhibitora sobre el crecimiento celular usando un sistema de evaluación de reacción de crecimiento HUVEC inducido por VEGF (HUVEC significa células endoteliales de vena umbilical humana), que es uno de los métodos más utilizados para evaluar *in vitro* los efectos inhibidores de los fármacos sobre la angiogénesis.

2. Ensayos de evaluación de efectos anticancerosos

[0063] Se realizaron ensayos de acción inhibitora de los compuestos de la presente invención sobre la proliferación tumoral usando un modelo de cáncer murino, que es uno de los métodos más utilizados para evaluar *in vivo* los efectos anticancerosos de los fármacos.

3. Ensayos de evaluación de efectos antiartríticos

[0064] Se realizaron ensayos de acción inhibitora de los compuestos de la presente invención sobre el edema en piernas, usando un modelo de artritis por adyuvante en ratas, que es uno de los métodos más utilizados para evaluar *in vivo* los efectos antiartríticos de los fármacos.

4. Ensayos de evaluación de los efectos inhibidores sobre la neovascularización coroidea

[0065] Se realizaron ensayos sobre la incidencia de neovascularización de los compuestos de la presente invención usando un modelo de neovascularización coroidea en ratas, que es uno de los métodos más utilizados para evaluar los efectos inhibidores de los fármacos sobre la neovascularización coroidea.

[0066] Como se muestra en los ensayos 1 a 4, los compuestos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos para las enfermedades en las cuales está implicada la angiogénesis o el aumento de la permeabilidad

vascular, especialmente cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía de prematuros, veno-oclusión retinal, angiopatía coroidea polipoidea, edema macular diabético, psoriasis vulgaris, arterioesclerosis pultácea.

5 **[0067]** Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral o parenteral. Son ejemplos de formas de dosificación un comprimido, una cápsula, gránulos, polvos, una inyección, una solución oftálmica y similar. Las preparaciones pueden prepararse por los métodos habituales.

10 **[0068]** Por ejemplo, preparaciones orales, tales como, un comprimido, una cápsula, gránulos o polvos pueden prepararse opcionalmente añadiendo un excipiente, tal como lactosa, manitol, almidón, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero, carbonato cálcico o hidrogenofosfato cálcico, 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 inferior sustituida o citrato cálcico, un agente de recubrimiento, tal como, hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol o una resina de silicona, un estabilizante, tal como etil *p*-hidroxibenzoato o alcohol bencílico, o un corrector, tal como, un agente edulcorante, un acidificador o un perfume.

20 **[0069]** Pueden prepararse preparaciones parenterales, tales como, una inyección y una solución oftálmica, añadiendo, opcionalmente, un agente de tonicidad, tal como, cloruro de sodio, glicerina concentrada, propilenglicol, polietilenglicol, cloruro potásico, sorbitol o manitol, un tampón, tal como, fosfato sódico, hidrogenofosfato sódico, acetato sódico, ácido cítrico, ácido acético glacial o trometamol, un tensioactivo, tal como, polioxietilén sorbitán monooleato, estearato de polioxilo 40 o aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, un estabilizante, tal como citrato sódico o edetato disódico, un conservante, tal como, cloruro de benzalconio, parabeno, cloruro de bencetonio, *p*-hidroxibenzoato, benzoato sódico o clorobutanol, un agente ajustador de pH, tal como, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético, hidróxido sódico, carbonato sódico o hidrogeno carbonato sódico o un lenitivo, tal como, alcohol bencílico.

30 **[0070]** La dosificación del compuesto de la presente invención puede seleccionarse de manera apropiada dependiendo de los síntomas, de la edad del paciente, de la forma de dosificación y similares. Por ejemplo, en el caso de preparaciones orales, la dosificación diaria normal es de 0,01 a 1.000 mg, preferentemente de 1 a 100 mg del compuesto de la presente invención, que puede proporcionarse como una sola dosis o en varias dosis divididas.

35 **[0071]** En el caso de soluciones oftálmicas, estas pueden instilarse de una a varias veces al día con una concentración del 0,0001 al 10 % (p/v), preferentemente del 0,01 al 5 % (p/v).

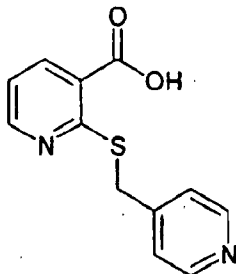
[0072] Más adelante, se muestran ejemplos de preparaciones y formulaciones de los compuestos de la presente invención así como resultados de ensayos farmacológicos. Estos ejemplos no limitan el alcance de la presente invención, sino que pretenden hacer más comprensible la presente invención.

40 Ejemplos de preparación

Ejemplo de referencia 1

Ácido 2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxílico (Compuesto de referencia N° 1-1)

45 **[0073]**



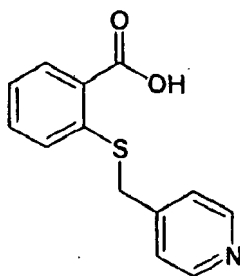
50 **[0074]** Se suspendieron ácido 2-mercaptónico (7,8 g, 50 mmol) y bromhidrato de 4-(bromometil)piridina (12,6 g, 50 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) en refrigeración con hielo. Se añadió gota a gota trietilamina (21 ml, 150 mmol) a la suspensión y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla de reacción, después la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (100 ml). Se añadió ácido clorhídrico 2 N a la capa acuosa para ajustar a pH 7 y el sólido precipitado se retiró por filtración. El sólido se lavó con agua y éter dietílico y se secó a 50 °C a presión reducida para dar 7,5 g del compuesto de referencia, en forma de un sólido de color gris. (Rendimiento del 61%)
 55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,38 (s, 2H), 7,27 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,22 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,63 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 13,70 (s a, 1H)

5 **[0075]** Como se describe a continuación, los Compuestos de referencia (Nº 1-2-11) se obtuvieron por un procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 1.

Ácido 2-(4-piridilmetiltio)benzoico (Compuesto de referencia Nº 1-2)

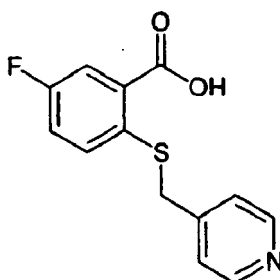
[0076]



10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,25 (s, 2H), 7,21 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,40- 7,51 (m, 4H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 13,12 (s a, 1H)

15 Ácido 5-fluoro-2-(4-piridilmetiltio)benzoico (Compuesto de referencia Nº 1-3)

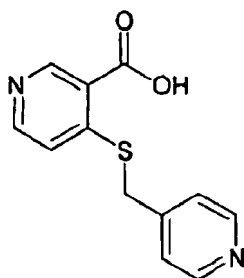
[0077]



20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,55 (s, 2H), 7,39 (td, J = 8,0, 2,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,3, 2,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 8,81 (d, J = 6,6 Hz, 2H)

Ácido 4-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxílico (Compuesto de referencia Nº 1-4)

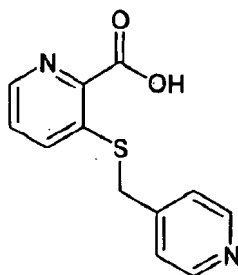
25 **[0078]**



30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,35 (s, 2H), 7,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,92 (s, 1H), 13,70 (s a, 1H)

Ácido 3-(4-piridilmetiltio)piridin-2-carboxílico (Compuesto de referencia N° 1-5)

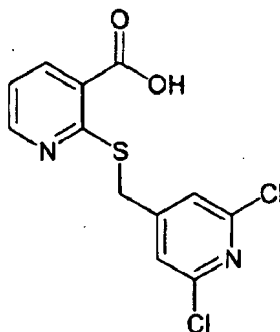
[0079]



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,30 (s, 2H), 7,42 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 4,6, 1,2 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 13,26 (s a, 1H)

10 Ácido 2-(2,6-dicloropiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxílico (Compuesto de referencia N° 1-6)

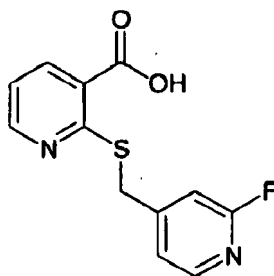
[0080]



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,40 (s, 2H), 7,29 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1 H), 7,62 (s, 2H), 8,25 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1 H), 8,64 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1 H), 13,58 (s, 1 H)

Ácido 2-(2-fluoropiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxílico (Compuesto de referencia N° 1-7)

[0081]

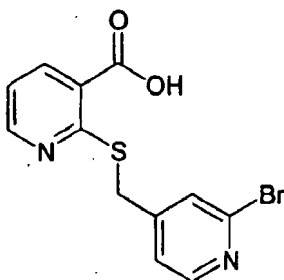


20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,43 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1 H), 8,64 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1 H), 13,49 (s, 1 H)

25

Ácido 2-(2-Bromopiridin-4-ilmetilitio)piridin-3-carboxílico (Compuesto de referencia N° 1-8)

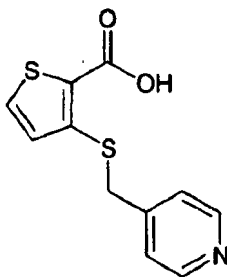
[0082]



5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,37 (s, 2H), 7,28 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J = 1,4, 0,4 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J = 4,9, 0,4 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 13,55 (s, 1H)

10 Ácido 3-(4-piridilmetilitio)tiofeno-2-carboxílico (Compuesto de referencia N° 1-9)

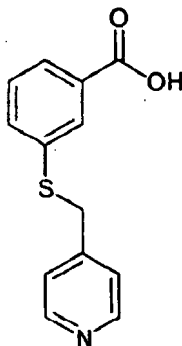
[0083]



15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,35 (s, 2H), 7,19 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 13,06 (s, 1H)

Ácido 3-(4-piridilmetilitio)benzoico (Compuesto de referencia N° 1-10)

[0084]

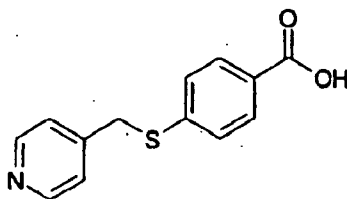


20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,33 (s, 2H), 7,35 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 7,42 (m, 1 H), 7,58 (ddd, J = 7,8, 2,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,82 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,47 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 13,12 (s, 1H)

25

Ácido 4-(4-piridilmetilitio)benzoico (Compuesto de referencia N° 1-11)

[0085]

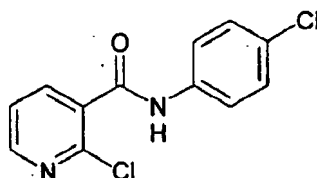


- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,38 (s, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,82 (dt, J = 8,6, 1,8 Hz, 2H), 8,50 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 12,92 (s, 1H)

Ejemplo de Referencia 2

- 10 2-Cloro-N-(4-clorofenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto de referencia N° 2-1)

[0086]



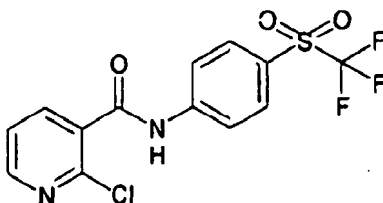
- 15 [0087] Se añadió cloruro de 2-cloronicotinoilo (4,0 g, 23 mmol) a una solución de 4-cloroanilina (3,2 g, 25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (7,7 ml, 46 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo (150 ml) a la mezcla de reacción y la capa acetato de etilo se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y dos veces salmuera (100 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido precipitado se retiró por filtración. El sólido se lavó con éter dietílico:acetato de etilo (3:1) y después se secó a presión reducida para dar 4,2 g del compuesto de referencia del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento 82%)

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)
 δ 7,36 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1 H), 8,53 (dd, J = 4: 8, 1,9 Hz, 1H)

[0088] Como se describe a continuación, se obtuvieron Compuesto de referencia (N° 2-2~7) mediante métodos similares al Ejemplo de Referencia 2.

- 30 2-Cloro-N-(4-trifluorometilsulfonilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto de referencia N° 2-2)

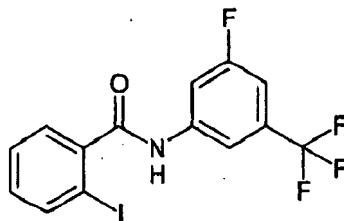
[0089]



- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 7,62 (dd, J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 8,11-8,18 (m, 5H), 8,59 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 11,41 (s, 1H)

N-(3-Fluoro-5-trifluorometilfenil)-2-yodobenzamida (Compuesto de referencia N° 2-3)

[0090]

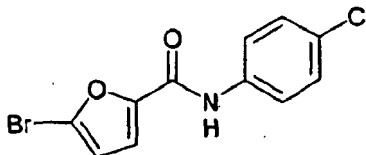


5 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 7,27 (m, 1 H), 7,52 (dd, J = 9,7, 1,7 Hz, 1H), 7,53-7,55 (m, 2H), 7,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H)

5-Bromo-N-(4-clorofenil)furan-2-carboxamida (Compuesto de referencia N° 2-4)

10

[0091]

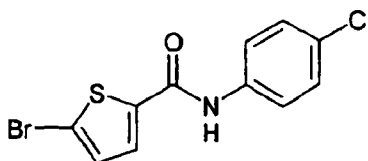


RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 6,84 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 10,33 (s, 1H)

15

5-Bromo-N-(4-clorofenil)tiofeno-2-carboxamida (Compuesto de referencia N° 2-5)

[0092]

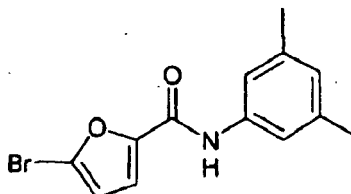


20 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 7,38 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H)

5-Bromo-N-(3,5-dimetilfenil)furan-2-carboxamida (Compuesto de referencia N° 2-6)

25

[0093]

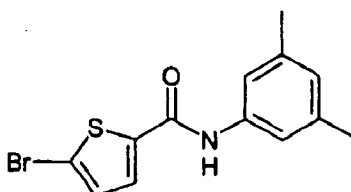


RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)

30 δ 2,26 (s, 6H), 6,75 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 10,02 (s, 1 H)

5-Bromo-N-(3,5-dimetilfenil)tiofeno-2-carboxamida (Compuesto de referencia N° 2-7)

[0094]



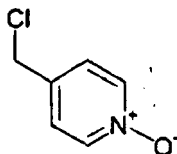
35 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 2,26 (s, 6H), 6,76 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,36 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H)

Reference Ejemplo 3

- 5 N-óxido de 4-(clorometil)piridina (Compuesto de referencia N° 3-1)

[0095]

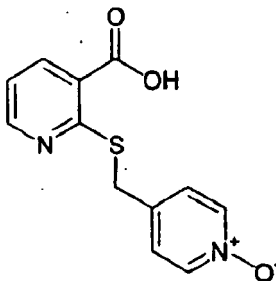


- 10 [0096] Una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (10 ml) y agua (20 ml) se añadieron a clorhidrato de 4-(clorometil)piridina (1,6 g, 10 mmol) y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con cloroformo (20 ml). La capa de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (65%, 5,3 g, 20 mmol) a una solución del residuo resultante en diclorometano (20 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadieron cloroformo (100 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (120 ml) a la mezcla de reacción, y después la capa de cloroformo se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (80 ml) y salmuera (100 ml). La capa de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 300 mg del compuesto de referencia del título en forma de un sólido de color pardo. (Rendimiento 21%)
- 15
- 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,77 (s, 2H), 7,47 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 7,1 Hz, 2H)

Reference Ejemplo 4

- 25 Ácido 2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxílico (Compuesto de referencia N° 4-1)

[0097]



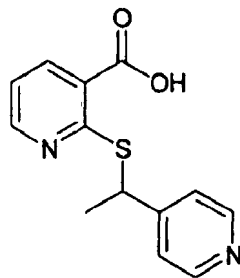
- 30 [0098] Se suspendieron ácido 2-mercaptónico (270 mg, 1,7 mmol) y N-óxido de 4-(clorometil)piridina (260 mg, 1,7 mmol, Compuesto de referencia N° 3-1) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml). Se añadió gota a gota trietilamina (0,75 ml, 5,4 mmol) a la misma y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 horas. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción y el conjunto se lavó con acetato de etilo (50 ml). Se añadió ácido clorhídrico 1 N (5,0 ml) a la capa acuosa para ajustar a pH 7, el sólido precipitado se retiró por filtración. El sólido se lavó con agua y éter dietílico y después se secó a presión reducida para dar 200 mg del compuesto de referencia del título en forma de un sólido de color rojo pálido. (Rendimiento 47%)
- 35
- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,35 (s, 2H), 7,28 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 8,11 (dd, J = 5,1, 2,0 Hz, 2H), 8,23 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1 H), 8,64 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 13,50 (a, 1H)
- 40

Ejemplo de Referencia 5

Ácido 2-[1-(4-piridil)etiltiltio]piridin-3-carboxílico (Compuesto de referencia N° 5-1)

45

[0099]



[0100] Se añadieron trifetilfosfina (4,8 g, 18 mmol) y tetrabromuro de carbono (7,4 g, 22 mmol) a una solución de (±)-1-(4-piridil)etanol (1,9 g, 15 mmol) en cloruro de metileno (75 ml) en refrigeración con hielo y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) a la mezcla de reacción, el conjunto se extrajo con cloroformo (60 ml) y después la capa de cloroformo se lavó con salmuera (80 ml). La capa de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar (±)-1-(1-bromoetil)piridina (2,0 g, 72%). Inmediatamente, se añadió gota a gota trietilamina (3,1 ml, 22 mmol) a una solución de este intermedio de bromo (2,0 g, 11 mmol) y ácido 2-mercaptónico (1,2 g, 7,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, el conjunto se lavó con acetato de etilo (50 ml), después la capa acuosa se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con cloroformo (50 ml). La capa de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título, incluyendo *N,N*-dimetilformamida.

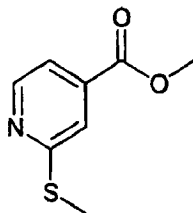
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,64 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 5,14 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H), 8,19 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 13,50 (s a, 1H)

Reference Ejemplo 6

Éster metílico del ácido 2-metiltoisonicotínico (Compuesto de referencia N° 6-1)

[0101]



[0102] Se suspendieron éster metílico del ácido 2-cloroisonicotínico (1,0 g, 60 mmol) y tiometóxido sódico (0,42 g, 60 mmol) en metanol (10 ml) y el conjunto se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 0,20 g del compuesto de referencia del título en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 22%)

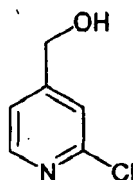
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

δ 2,60 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 7,49 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 1,6, 1,0 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 5,2, 1,0 Hz, 1H)

Reference Ejemplo 7

2-Cloropiridin-4-metanol (Compuesto de referencia N° 7-1)

[0103]



[0104] Una solución 0,95 M de hidruro de diisobutilaluminio en hexano (200 ml, 190 mmol) se añadió gota a gota a una solución de éster metílico del ácido 2-cloroisonicotínico (11 g, 62 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml) en una atmósfera de nitrógeno en refrigeración con hielo y después la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 2 horas. Después de eso, se añadió ácido clorhídrico 1 N (200 ml) a la misma, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (400 ml) a la mezcla de reacción, después el conjunto se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 8,5 g del compuesto de referencia del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento 95%).

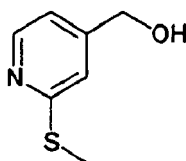
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 4,56 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 5,54 (t, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 8,34 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H)

[0105] Como se describe a continuación, se obtuvieron Compuesto de referencia (Nº 7- 2-3) o un método similar al Ejemplo de Referencia 7.

2-Metilpiridin-4-metanol (Compuesto de referencia Nº 7-2)

[0106]

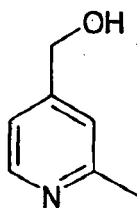


RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

δ 2,16 (s a, 1H), 2,56 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,95 (dt, $J = 5,1, 0,7$ Hz, 1 H), 7,19 (dd, $J = 1,4, 0,7$ Hz, 1 H), 8,38 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H)

2-Metilpiridin-4-metanol (Compuesto de referencia Nº 7-3)

[0107]



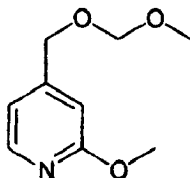
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)

δ 2,44 (s, 3H), 4,49 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 5,36 (t, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 8,35 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H)

Ejemplo de Referencia 8

2-Metoxipiridin-4-metil metoximetil éter (Compuesto de referencia Nº 8-1)

[0108]



[0109] Se añadió metanol (0,46 ml, 11 mmol) a la suspensión de *tert*-butóxido potásico (1,2 g, 11 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), después la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Una solución de 2-cloropiridin-4-metil metoximetil éter (1,0 g, 5,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se dejó en reposo, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y después la capa de acetato de etilo se lavó con agua (200 ml) y salmuera (100 ml). El acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 0,89 g del compuesto de referencia del título en forma de un aceite de color amarillo. (Rendimiento 91%)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

δ 3,41 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,74 (s, 1 H), 6,85 (dd, $J = 5,2, 0,6$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J = 5,2$

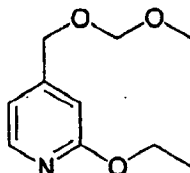
Hz, 1 H)

[0110] Como se describe a continuación, se obtuvieron Compuesto de referencia (Nº 8-2~4) se obtuvieron por un método similar al Ejemplo de Referencia 8.

5

2-Etoxipiridin-4-metil metoximetil éter (Compuesto de referencia Nº 8-2)

[0111]

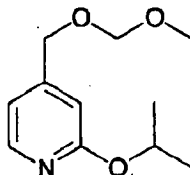


10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,35 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,73 (s, 1 H), 6,82 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H)

2-Isopropoxipiridin-4-metil metoximetil éter (Compuesto de referencia Nº 8-3)

15

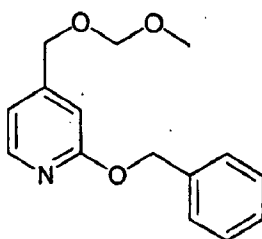
[0112]



20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 1,34 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 3,41 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 5,30 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H)

2-Benciloxipiridin-4-metil metoximetil éter (Compuesto de referencia Nº 8-4)

[0113]

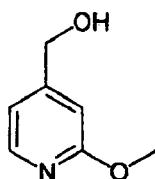


25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)
 δ 3,41 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,6, 1,0 Hz, 1 H), 6,87 (dd, J = 5,2, 0,6 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 7,6, 0,6 Hz, 2H), 8,13 (dd, J = 5,2, 0,6 Hz, 1H)

30 Ejemplo de Referencia 9

2-Metoxipiridin-4-metanol (Compuesto de referencia Nº 9-1)

[0114]



35

[0115] Una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo (11 ml, 44 mmol) se añadió a 2-metoxipiridin-4-metil metoximetil éter (0,77 g, 4,2 mmol, Compuesto de referencia Nº 8-1) en refrigeración con hielo, después la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó dos veces con una

solución acuosa saturada hidrogenocarbonato sódico (50 ml). La capa de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 0,69 g del compuesto de referencia del título en forma de un aceite de color amarillo. (Rendimiento 99%)

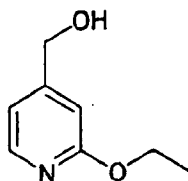
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

- 5 δ 1,89 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,69 (d, $J = 4,3$ Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H)

[0116] Como se describe a continuación, se obtuvieron Compuestos de referencia (Nº 9-2-4) por un método similar al Ejemplo de Referencia 9.

- 10 2-Etoxipiridin-4-metanol (Compuesto de referencia Nº 9-2)

[0117]

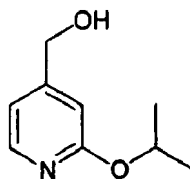


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

- 15 δ 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,32 (s a, 1H) 4,34 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,73 (dd, $J = 1,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 5,4, 1,0$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H)

2-Isopropoxipiridin-4-metanol (Compuesto de referencia Nº 9-3)

- 20 **[0118]**



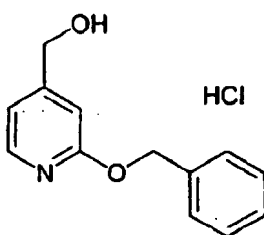
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

δ 1,34 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,78 (s a, 1H), 4,71 (s, 2H), 5,30 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H)

25

Clorhidrato de 2-benciloxipiridin-4-metanol (Compuesto de referencia 9-4)

[0119]



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

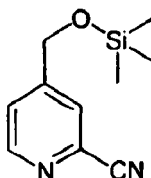
δ 4,52 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,00- 8,20 (s a, 1H)

Ejemplo de Referencia 10

35

2-Ciano-4-(trimetilsililoximetil)piridina (Compuesto de referencia Nº 10-1)

[0120]



[0121] Se añadieron trimetilsililnitrilo (8,0 ml, 60 mmol) y cloruro de dimetilcarbamoilo (4,1 ml, 45 mmol) a una solución de N-óxido de 4-piridilcarbinol (5,1 g, 41 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) a temperatura ambiente, después la mezcla se agitó durante 4 días. El disolvente se evaporó a presión reducida, después se añadió éter dietílico (40 ml) al residuo y el material insoluble resultante se retiró por filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida y después el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 5,8 g del compuesto de referencia del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento 68%)

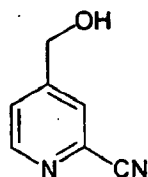
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 0,16 (s, 9H), 4,79 (s, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 5,1, 0,7 Hz, 1H)

Ejemplo de Referencia 11

2-Cianopiridin-4-metanol (Compuesto de referencia N° 11-1)

[0122]



[0123] Se añadió trihidrato de fluoruro de tetra-N-butilamonio (1,1 g, 3,5 mmol) a una solución de 2-ciano-4-(trimetilsililoximetil)piridina (600 mg, 2,9 mmol, Compuesto de referencia N° 10-1) en tetrahidrofurano (15 ml) a temperatura ambiente, después la mezcla se agitó durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 120 mg del compuesto de referencia del título en forma de un sólido de color amarillo. (Rendimiento 32%)

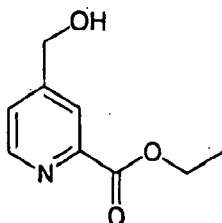
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,61 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,64 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 4,0, 1,5, 0,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 1,5, 0,9 Hz, 1H), 8,69 (dd, J = 5,0, 0,6 Hz, 1H)

Ejemplo de Referencia 12

2-Etoxicarbonilpiridin-4-metanol (Compuesto de referencia N° 12-1)

[0124]



[0125] Se añadió cloruro de trimetilsililo (0,4 ml, 3,0 mmol) a una solución de 2-cianopiridin-4-metanol (200 mg, 1,5 mmol, Compuesto de referencia N° 11-1) en etanol (3 ml) a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno, después la mezcla se agitó durante 12 horas. La mezcla se dejó reposar y se añadieron un poco de agua y carbonato sódico (160 mg, 1,5 mmol) a la misma. La solución se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 43 mg del compuesto de referencia del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento 16%)

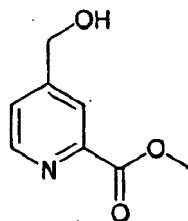
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,35 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,56 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,01 (dd, J = 1,6, 0,6 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 4,6, 0,6 Hz, 1H)

[0126] Como se describe a continuación, se obtuvo un Compuesto de referencia (N° 12-2) por un método similar al Ejemplo de Referencia 12.

2-Metoxycarbonilpiridin-4-metanol (Compuesto de referencia N° 12-2)

[0127]

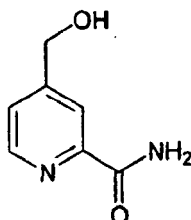
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 3,88 (s, 3H), 4,62 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,57 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 4,9, 0,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,5, 0,6 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 4,9, 0,6 Hz, 1H)

Ejemplo de Referencia 13

2-Carbamoilpiridin-4-metanol (Compuesto de referencia N° 13-1)

[0128]



[0129] Se añadieron cloruro de trimetilsililo (27 ml) y una suspensión de 2-cianopiridin-4-metanol (1,6 g, 11 mmol, Compuesto de referencia 11-1) en etanol (20 ml) a etanol (14 ml), a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 5,5 horas. La mezcla se dejó reposar y se añadieron agua (27 ml) y carbonato sódico (2,3 g, 22 mmol) a la misma. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió etanol (100 ml) a la misma y el material insoluble resultante se retiró por filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida, después el residuo resultante se secó a 50 °C a presión reducida para dar el compuesto de referencia del título, que incluye sal inorgánica.

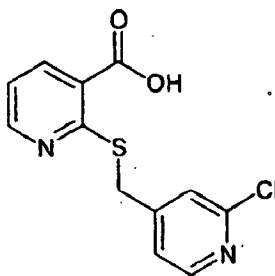
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,61 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,52 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 4,9, 0,9 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,01 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H)

Ejemplo de Referencia 14

Ácido 2-(2-cloropiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxílico (Compuesto de referencia N° 14-1)

[0130]



[0131] Se añadieron trifenilfosfina (19 g, 71 mmol) y tetrabromuro de carbono (29 g, 88 mmol) a una solución de 2-cloropiridin-4-metanol (8,5 g, 59 mmol, Compuesto de referencia N° 7-1) en cloruro de metileno (250 ml), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-bromometil-2-cloropiridina. Inmediatamente, se añadió ácido 2-mercaptónico (9,1 g, 59 mmol) a una solución de este intermedio de bromo en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) en refrigeración con hielo, después se añadió gota a gota trietilamina (25 ml, 180 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, después se añadieron éter dietílico (100 ml) y agua (600 ml) a la misma y la capa orgánica y la capa acuosa se separaron. La capa acuosa se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico 2 N, el sólido precipitado se retiró por filtración. El sólido se lavó con agua y éter dietílico y se secó a 50 °C a presión reducida para dar 12 g del compuesto de referencia del título en forma de

un sólido de color amarillo. (Rendimiento 73%)

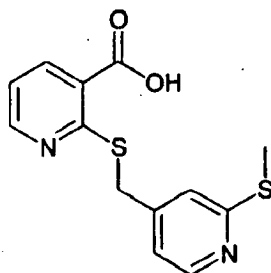
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,40 (s, 2H), 7,27 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 5,2, 0,6 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 13,52 (s, 1H)

[0132] Como se describe a continuación, se obtuvieron Compuesto de referencia (Nº 14-2-10) por un método similar al Ejemplo de Referencia 14.

Ácido 2-(2-metilpiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxílico (Compuesto de referencia Nº 14-2)

[0133]

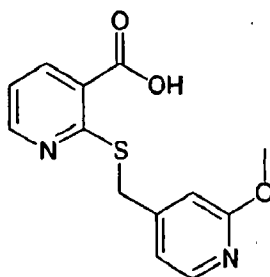


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,47 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 7,13 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 13,50 (s, 1H)

Ácido 2-(2-metoxipiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxílico (Compuesto de referencia Nº 14-3)

[0134]

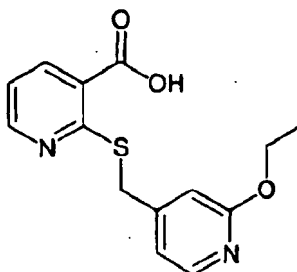


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 3,80 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 13,48 (s, 1H)

Ácido 2-(2-etoxipiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxílico (Compuesto de referencia Nº 14-4)

[0135]

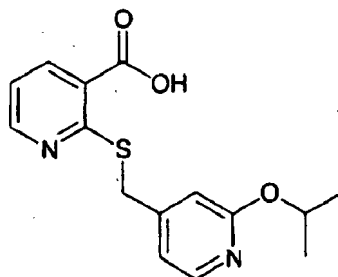


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,22-4,30 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 13,50 (s, 1H)

Ácido 2-(2-isopropoxipiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxílico (Compuesto de referencia Nº 14-5)

[0136]

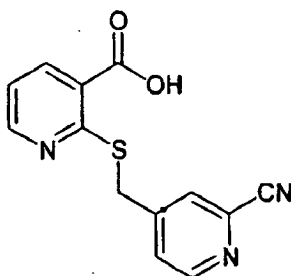


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

5 δ 1,25 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 4,30 (s, 2H), 5,21 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,61 (m, 1H), 13,50 (s a, 1H)

Ácido 2-(2-cianopiridin-4-ilmetilitio)piridin-3-carboxílico (Compuesto de referencia N° 14-6)

[0137]

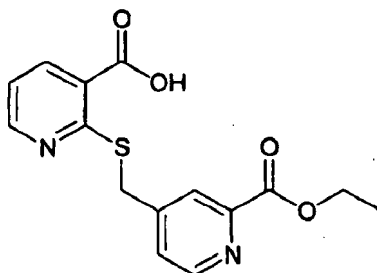


10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,44 (s, 2H), 7,28 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,63-8,64 (m, 2H), 13,55 (s, 1H)

15 Ácido 2-(2-etoxycarbonilpiridin-4-ilmetilitio)piridin-3-carboxílico (Compuesto de referencia N° 14-7)

[0138]

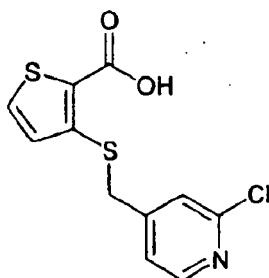


20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,33(c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 7,27 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,23 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1 H), 8,59 (dd, J = 4,9, 0,7 Hz, 1 H), 8,62 (dd, J = 4,6, 2,0 Hz, 1H), 13,53 (s, 1H)

25 Ácido 3-(2-cloropiridin-4-ilmetilitio)tiofeno-2-carboxílico (Compuesto de referencia N° 14-8)

[0139]

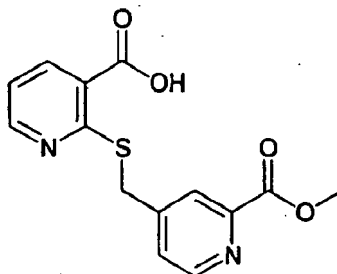


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,38 (s, 2H), 7,19(d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 5,2, 0,9 Hz, 1H), 13,11 (s, 1H)

- 5 Ácido 2-(2-metoxicarbonilpiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxílico (Compuesto de referencia N° 14-9)

[0140]

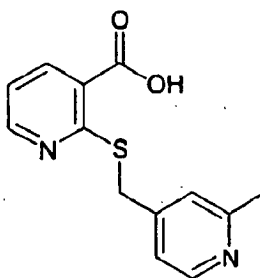


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

- 10 δ 3,86 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 7,26 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 13,52 (s a, 1H)

Ácido 2-(2-metilpiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxílico (Compuesto de referencia N° 14-10)

- 15 [0141]



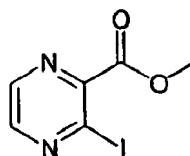
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,65 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 7,28 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,24 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 8,59-8,62 (m, 2H), 13,50- 13,65 (s a, 1H)

- 20 Ejemplo de Referencia 15

Éster metílico del ácido 3-yodopirazin-2-carboxílico (Compuesto de referencia N° 15-1)

- 25 [0142]



[0143] Se añadió nitrito de isoamilo (5,2 ml, 39 mmol) a una suspensión de éster metílico del ácido 3-aminopirazin-2-carboxílico (1,9 g, 12 mmol) en diyodometano (20 ml) a 85 °C, después la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se dejó en reposo y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1,4 g del compuesto de referencia del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento 44 %)

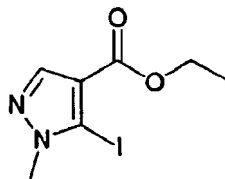
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

δ 4,04 (s, 3H), 8,47 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1 H)

- 35 [0144] Como se describe a continuación, se obtuvieron compuestos de referencia (N° 15-2-4) por un método similar al Ejemplo de Referencia 15.

Éster etílico del ácido 5-yodo-1-metilpirazol-4-carboxílico (Compuesto de referencia N° 15-2)

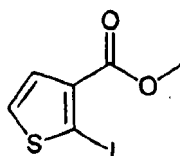
[0145]



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,23 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H)

Éster metílico del ácido 2-yodotiofeno-3-carboxílico (Compuesto de referencia N° 15-3)

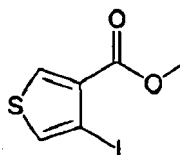
10 [0146]



RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 3,89 (s, 3H), 7,32 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,7 Hz, 1H)

15 Éster metílico del ácido 4-yodotiofeno-3-carboxílico (Compuesto de referencia N° 15-4)

[0147]

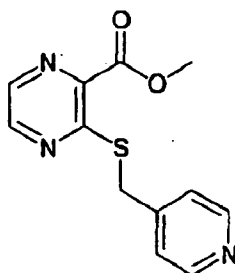


20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)
 δ 3,89 (s, 3H), 7,51 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,5 Hz, 1H)

Ejemplo de referencia 16

25 Éster metílico del ácido 3-(4-piridilmetiltio)pirazin-2-carboxílico (Compuesto de referencia N° 16-1)

[0148]



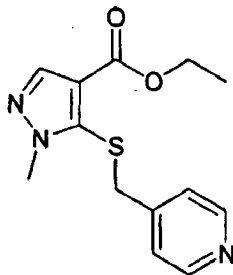
30 [0149] Se suspendieron éster metílico del ácido 3-yodopirazin-2-carboxílico (0,37 g, 1,4 mmol, Compuesto de referencia N° 15-1), clorhidrato de 4-piridinmetanotiol (0,24 g, 1,5 mmol) y carbonato potásico (0,41 g, 3,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), después la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (70 ml) y se lavó dos veces con agua (100 ml) y dos veces salmuera (70 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se retiró por filtración con éter diisopropílico para dar 0,25 g del compuesto de referencia del título en
 35 forma de un sólido de color bermellón pálido. (Rendimiento 69%)
 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 4,03 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 7,35 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,52 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H)

40 [0150] Como se describe a continuación, se obtuvieron Compuestos de referencia (N° 16-2-5) por un método

similar al Ejemplo de Referencia 16.

Éster etílico del ácido 1-metil-5-(4-piridilmetiltio)pirazol-4-carboxílico (Compuesto de referencia N° 16-2)

5 [0151]



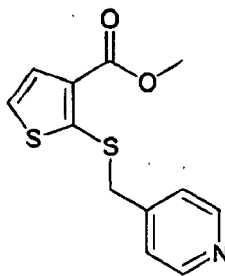
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,56 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 6,99 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H)

10

Éster metílico del ácido 2-(4-piridilmetiltio)tiofeno-3-carboxílico (Compuesto de referencia N° 16-3)

[0152]



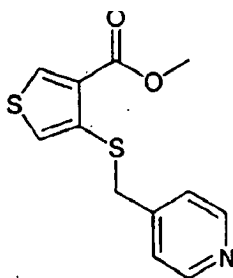
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ 3,87 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 7,09 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,55 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H)

20

Éster metílico del ácido 4-(4-piridilmetiltio)tiofeno-3-carboxílico (Compuesto de referencia N° 16-4)

[0153]

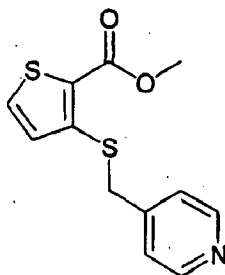


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

25 δ 3,88 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 6,77 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 8,16 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 2H)

Éster metílico del ácido 3-(4-piridilmetiltio)tiofeno-2-carboxílico (Compuesto de referencia N° 16-5)

[0154]

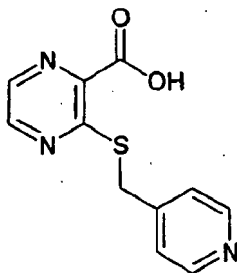


5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 3,85 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 7,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H)

Ejemplo de Referencia 17

10 Ácido 3-(4-piridilmetiltio)pirazin-2-carboxílico (Compuesto de referencia N° 17-1)

[0155]



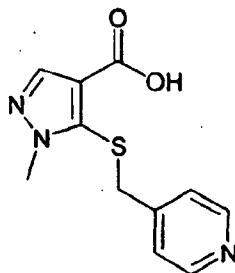
15 [0156] Se disolvió éster metílico del ácido 3-(4-piridilmetiltio)pirazin-2-carboxílico (0,21 g, 0,80 mmol, Compuesto de referencia N° 16-1) en metanol (4,0 ml), se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (4,0 ml) a la misma y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua al residuo resultante y después la mezcla se ajustó a aproximadamente pH 5 con ácido clorhídrico 1 N en refrigeración con hielo. El sólido precipitado se retiró por filtración para dar 0,17 g del compuesto de referencia del título en forma de un sólido de color rojo. (Rendimiento 85%)

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,38 (s, 2H), 7,43 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,48 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 13,74 (s a, 1H)

25 [0157] Como se describe a continuación, se obtuvieron Compuestos de referencia (N° 17- 2-4) por un método similar al Ejemplo de Referencia 17.

30 Ácido 1-metil-5-(4-piridilmetiltio)pirazol-4-carboxílico (Compuesto de referencia N° 17-2)

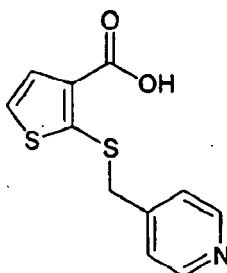
[0158]



35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 3,48 (s, 3H), 4,27 (s, 2H), 7,07 (d, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H)

Ácido 2-(4-piridilmetiltio)tiofeno-3-carboxílico (Compuesto de referencia N° 17-3)

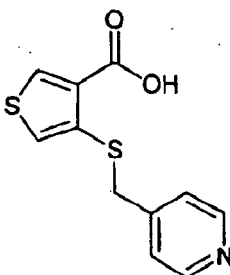
[0159]



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,32 (s, 2H), 7,31 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,52 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 12,83 (s, 1H)

Ácido 4-(4-piridilmetiltio)tiofeno-3-carboxílico (Compuesto de referencia N° 17-4)

[0160]

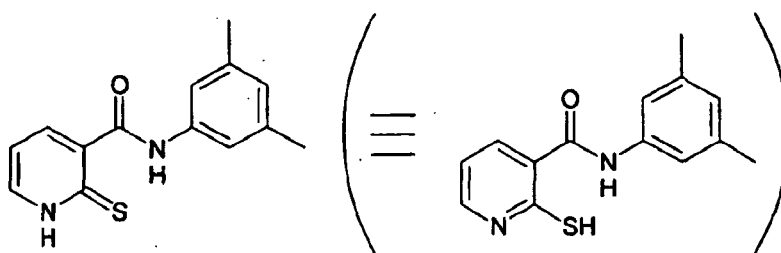


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,20 (s, 2H), 7,20 (m, 1 H), 7,44-7,45 (m, 2H), 8,36 (m, 1 H), 8,50- 8,51 (m, 2H), 12,86 (s, 1 H)

Ejemplo de Referencia 18

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-tiopiridona-3-carboxamida (Compuesto de referencia N° 18-1)

[0161]



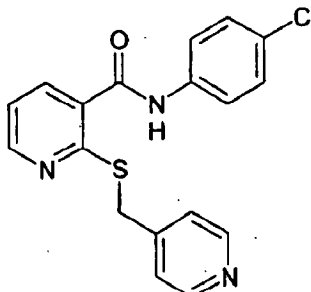
Se añadieron piridina (30 ml, 0,37 mol) y cloruro de tionilo (20 ml, 0,23 mol) a una solución de ácido 2-mercaptionicotínico (10 g, 64 mmol) en cloruro de metileno (80 ml) en refrigeración con hielo, después la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después el residuo resultante se suspendió en cloroformo (80 ml) y piridina (20 ml, 0,26 mmol). Se añadió 3,5-xilidina (8,0 ml, 64 mmol) a la suspensión y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron acetato de etilo y etanol al sólido precipitado, después el sólido se retiró por filtración. El sólido se secó a presión reducida para dar 1,9 g del compuesto de referencia del título en forma de un sólido de color rosa. (Rendimiento 11%)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,27 (s, 6H), 6,77 (d, J = 0,6 Hz, 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)

Ejemplo 1

N-(4-Clorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-1)

5 [0162]



10 [0163] Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (1,6 ml, 8,9 mmol) y hexafluorofosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,6 g, 4,3 mmol) a una solución de ácido 2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxílico (1,0 g, 4,1 mmol, Compuesto de referencia N° 1-1) y 4-cloroanilina (0,54 g, 4,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml), después la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (150 ml) a la mezcla de reacción, después el conjunto se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa de acetato de etilo se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (150 ml) y dos veces con salmuera saturada (150 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido precipitado se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico:acetato de etilo (10:1) y se secó a presión reducida para dar 1,3 g del compuesto diana en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento 91%)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆)

15 δ 4,42 (s, 2H), 7,30 (dd, *J* = 7,6, 4,7 Hz, 1 H), 7,37- 7,43 (m, 4H), 7,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,98 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1 H), 8,45 (dd, *J* = 4,5, 1,8 Hz, 2H), 8,59 (dd, *J* = 4,7, 1,7, 1H), 10,60 (s, 1H)

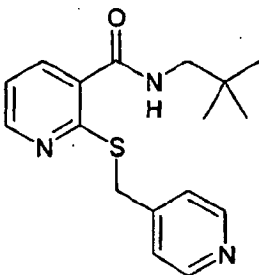
20 RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆)

δ c 32,0, 119,3, 121,3, 124,0, 127,5, 128,5, 129,8, 135,8, 137,6, 147,7, 149,3, 150,2, 155,9, 164,6

[0164] Los siguientes compuestos (N° 1-2-308) se obtuvieron por un método similar al Ejemplo 1.

25 N-(2,2-Dimetilpropil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-2)

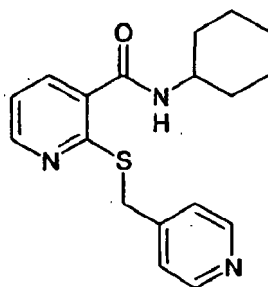
[0165]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

30 δ 1,00 (s, 9H), 3,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,23 (s a, 1H), 7,10 (dd, *J* = 7,6, 4,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 7,81 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,48- 8,51 (m, 3H)

N-Ciclohexil-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-3)

35 [0166]



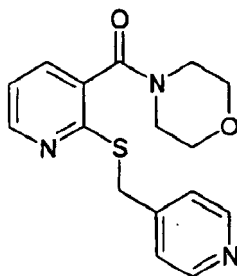
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,00- 1,35 (m, 5H), 1,50- 1,85 (m, 5H), 3,67 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 7,20 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,50 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1 H)

5

3-Morfolinocarbonil-2-(4-piridilmetiltio)piridina (Compuesto N° 1-4)

[0167]



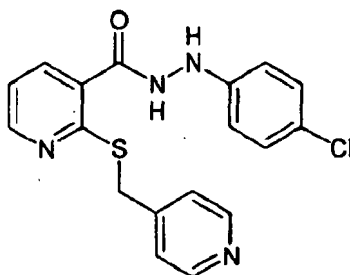
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 3,06 (s a, 2H), 3,47 (s a, 2H), 3,62 (s a, 4H), 4,47 (s, 2H), 7,25 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,53 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H)

N-(4-Clorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carbohidrazida (Compuesto N° 1-5)

15

[0168]



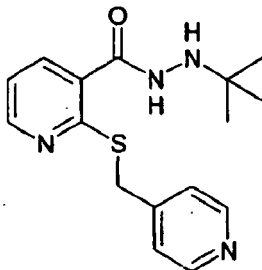
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

20 δ 4,40 (s, 2H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,98 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 4,5, 1,8 Hz, 1H), 10,37 (s, 1 H)

N'-terc-Butil-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carbohidrazida (Compuesto N° 1-6)

25

[0169]

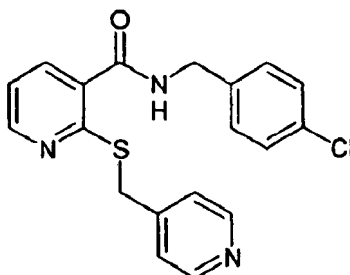


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

30 δ 1,07 (s, 9H), 4,40 (s, 2H), 4,92 (s a, 1 H), 7,22 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 7,78 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1 H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 8,53 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 9,85 (s, 1H)

N-(4-Clorobencil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-7)

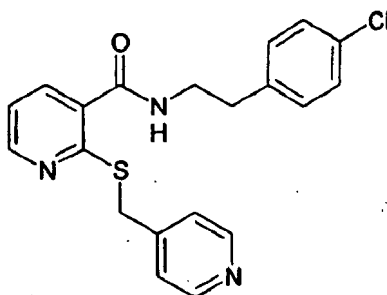
[0170]



5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,37 (s, 2H), 4,42 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 7,6, 4,4 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 4,4, 1,9 Hz, 2H), 7,37- 7,42 (m, 4H), 7,88 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,5, 1,7 Hz, 2H), 8,55 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 1H), 9,10 (t, J = 5,8 Hz, 1H)

10 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-8)

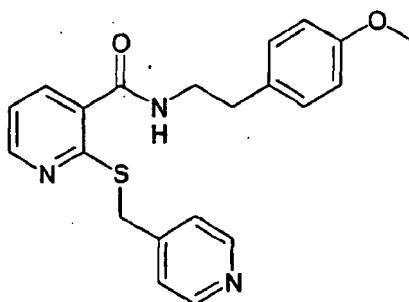
[0171]



15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,82 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,43 (td, J = 7,0, 5,8 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 7,20 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 7,71 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,52 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,59 (t, J = 5,8 Hz, 1H)

20 N-[2-(4-Metoxifenil)etil]-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-9)

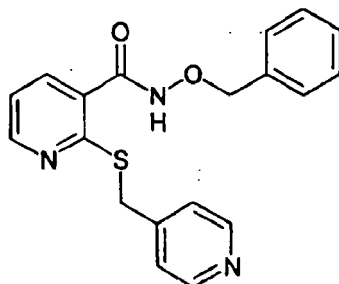
[0172]



25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,39 (td, J = 7,2, 5,5 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,84 (dd, J = 6,5, 2,2 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 8,52 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1 H), 8,59 (t, J = 5,5 Hz, 1 H).

O-Bencil-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carbohidroxamato (Compuesto N° 1-10)

[0173]

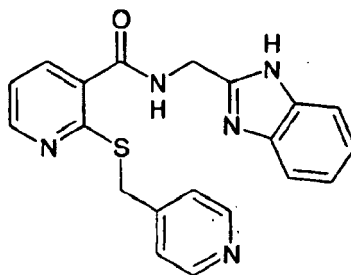


5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,40 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 7,21 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,30- 7,50 (m, 7H), 7,70 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 8,46 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 8,55 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 11,73 (s, 1H).

N-(1H-Bencimidazol-2-il)metil-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-11)

10

[0174]

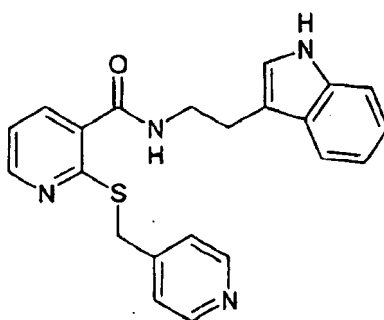


15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,36 (s, 2H), 4,66 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 7,49-7,54 (m, 2H), 8,06 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,57 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 9,24 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 12,40 (s a, 1H)

N-[2-(Indol-3-il)etil]-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-12)

20

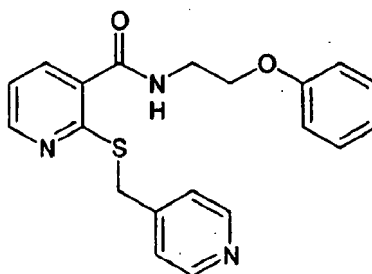
[0175]



25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,89-2,98 (m, 2H), 3,46-3,55 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,18- 7,2 4 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,52 (dd, J = 4,6, 1,7 Hz, 1 H), 8,66 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 10,83 (s a, 1 H)

N-(2-Fenoxietil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-13)

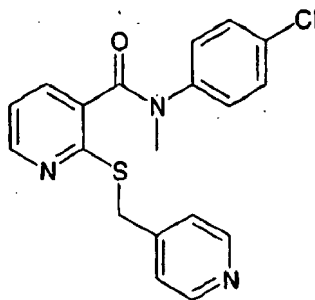
[0176]



- 5 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 3,59 (td, J = 5,8, 5,5 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 6,90- 7,00 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,53 (m, 1 H), 8,78 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H)

- 10 N-(4-Clorofenil)-N-metil-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-14)

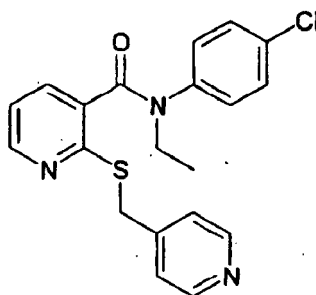
[0177]



- RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 15 8,30 (s a, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,03 (s a, 1H), 7,08- 7,25 (m, 4H), 7,32 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,50 (s a, 1H), 8,36 (s a, 1 H), 8,47 (d, J = 4,5 Hz, 2H)

N-(4-Clorofenil)-N-etil-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-15)

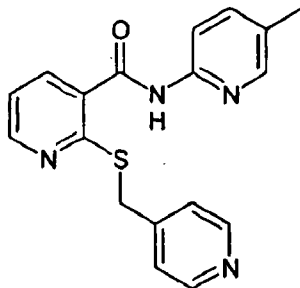
- 20 [0178]



- RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)
 25 δ 1,15-1,28 (m, 3H), 3,80- 4,00 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,88- 7,20 (m, 5H), 7,28 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 8,29 (s a, 1 H), 8,51 (d, J = 4,5 Hz, 2H)

N-(5-Metilpiridin-2-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-16)

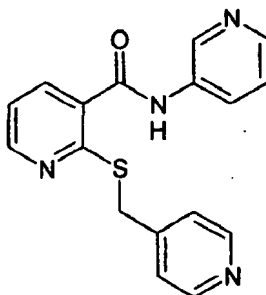
[0179]



5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,28 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 7,25 (dd, $J = 7,5, 4,9$ Hz, 1 H), 7,40 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 7,66 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1 H), 7,98 (dd, $J = 7,5, 1,7$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 8,57 (dd, $J = 4,9, 1,7$ Hz, 1 H), 10,94 (s, 1H)

10 N-(3-Piridil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-17)

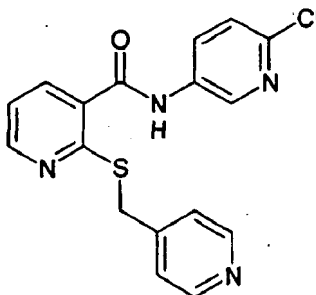
[0180]



15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,43 (s, 2H), 7,32 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 2H), 8,03 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 8,33 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 2H), 8,60 (m, 1H), 8,64 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,84 (d, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1H), 10,69 (s, 1H)

20 N-(2-Cloropiridin-5-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-18)

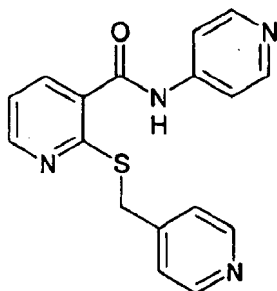
[0181]



25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,42 (s, 2H), 7,32 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 4,3, 1,5$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J = 4,3, 1,5$ Hz, 2H), 8,61 (dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 10,83 (s, 1 H)

N-(4-Piridil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-19)

[0182]

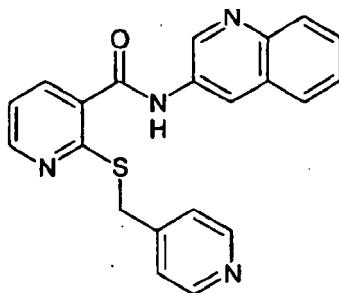


5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)

δ 4,43 (s, 2H), 7,32 (dd, $J = 7,6, 4,8$ Hz, 1 H), 7,40 (dd, $J = 4,5, 1,7$ Hz, 2H), 7,67 (dd, $J = 4,6, 1,6$ Hz, 2H), 8,02 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1 H), 8,45 (dd, $J = 4,5, 1,7$ Hz, 2H), 8,48 (dd, $J = 4,6, 1,6$ Hz, 2H), 8,61 (dd, $J = 4,8, 1,8$ Hz, 1H), 10,84 (s, 1H)

10 2-(4-Piridilmetiltio)-N-(3-quinolil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-20)

[0183]

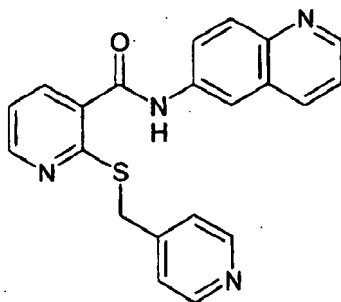


RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)

15 δ 4,44 (s, 2H), 7,34 (dd, $J = 7,6, 4,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,11 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1 H), 8,46 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 2H), 8,64 (dd, $J = 4,8, 1,8$ Hz, 1 H), 8,83 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 9,02 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 10,96 (s, 1H)

20 2-(4-Piridilmetiltio)-N-(6-quinolil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-21)

[0184]

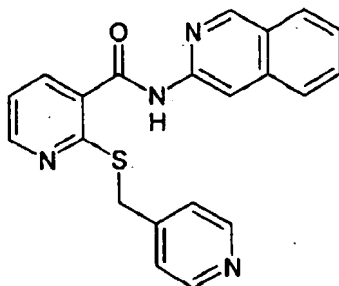


RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)

25 δ 4,43 (s, 2H), 7,33 (dd, $J = 7,6, 4,7$ Hz, 1 H), 7,40- 7,45 (m, 2H), 7,51 (dd, $J = 8,3, 4,4$ Hz, 1 H), 7,89 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H), 8,00- 8,10 (m, 2H), 8,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,45-8,50 (m, 2H), 8,53 (m, 1H), 8,62 (dd, $J = 4,9, 1,7$ Hz, 1H), 8,82 (dd, $J = 4,2, 1,7$ Hz, 1H), 10,82 (s, 1H)

N-(3-Isoquinolil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-22)

[0185]

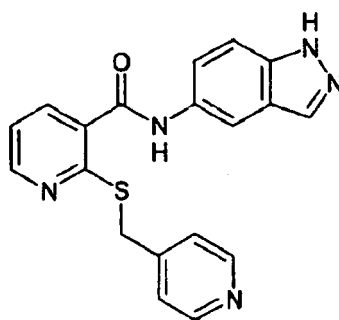


5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,43 (s, 2H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,75 (dt, J = 7,3, 0,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 9,19 (s, 1H), 11,20 (s, 1H)

10 N-(Indazol-5-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-23)

[0186]



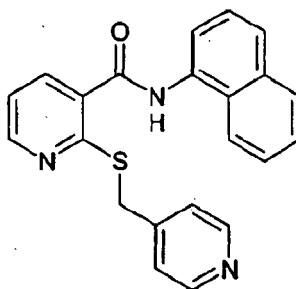
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 4,42 (s, 2H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,99 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,46 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,48 (a, 1 H), 13,04 (s a, 1 H)

N-(1-Naftil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-24)

20

[0187]

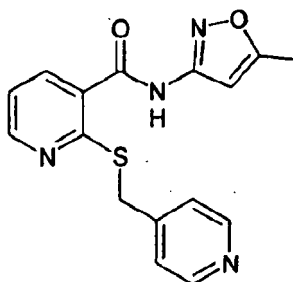


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 4,45 (s, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,43 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,50- 7,60 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,05-8,20 (m, 2H), 8,45-8,50 (m, 2H), 8,62 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H)

N-(5-Metilisoxazol-3-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-25)

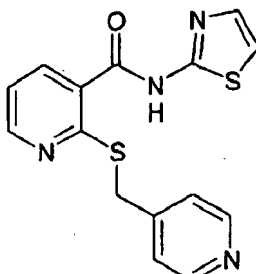
[0188]



5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 2,43 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,95 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1 H), 8,46 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,57 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1 H), 9,25 (s a, 1 H)

2-(4-Piridilmetiltio)-N-(2-tiazolil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-26)

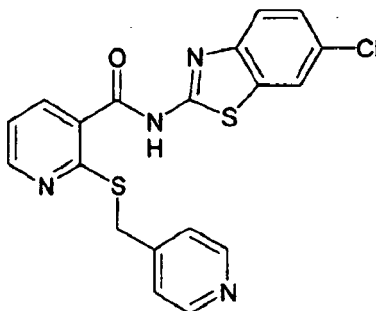
[0189]



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,42 (s, 2H), 7,26-8,02 (m, 2H), 7,43 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,61 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 12,78 (s, 1H)

N-(6-Clorobenzotiazol-2-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-27)

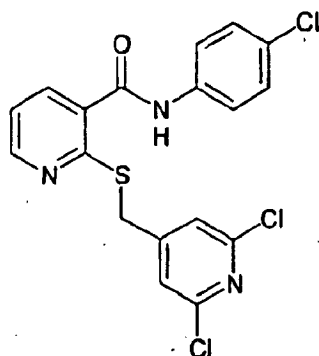
[0190]



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,44 (s, 2H), 7,33 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H), 7,48 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,17 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1 H), 8,46 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H), 8,64 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1 H)

N-(4-Clorofenil)-2-(2,6-dicloropiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-28)

[0191]



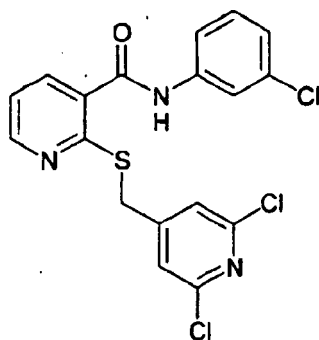
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,43 (s, 2H), 7,33 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,60 (s, 1H)

N-(3-Clorofenil)-2-(2,6-dicloropiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-29)

10

[0192]

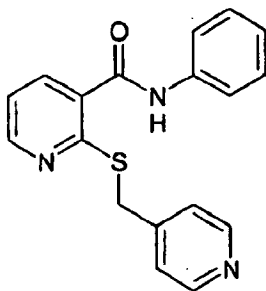


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 4,43 (s, 2H), 7,19 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58- 7,63 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 4,9 Hz, 1,7 Hz, 1H), 10,70 (s, 1H)

N-Fenil-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-30)

[0193]



20

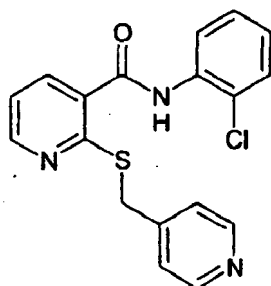
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

25 δ 4,45 (s, 2H), 7,13 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 4,6, 1,2 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,02 (s a, 1H), 8,47 (dd, J = 4,6, 1,2 Hz, 2H), 8,53 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H)

25

N-(2-Clorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-31)

[0194]

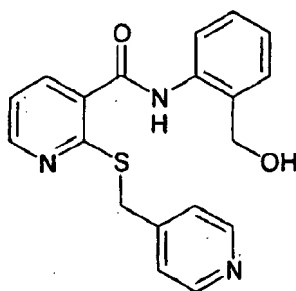


5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)
 δ 4,46 (s, 2H), 7,11 (td, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 7,6, 4,8$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 5,9, 1,5$ Hz, 2H), 7,41 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,48- 8,60 (m, 4H)

N-(2-Hidroximetilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-32)

10

[0195]

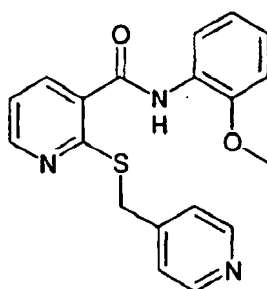


15 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)
 δ 4,42 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 6,73 (m, 1H), 7,05-7,16 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,36 (dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 8,27 (m 1H), 8,43 (dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 2H), 8,52 (dd, $J = 4,9, 1,7$ Hz, 1H), 9,49 (s, 1H)

N-(2-metoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-33)

20

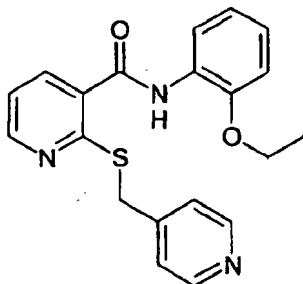
[0196]



25 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)
 δ 3,87 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,92 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,02 (td, $J = 7,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 8,41-8,55 (m, 4H)

N-(2-Etoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-34)

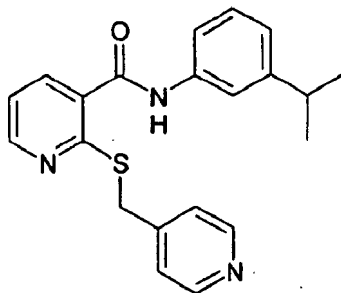
[0197]



- 5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,11 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,90 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,00 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1 H), 7,07 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 7,91 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,51 (m, 2H), 8,53 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 8,56 (m, 1H)

- 10 N-(3-Isopropilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-35)

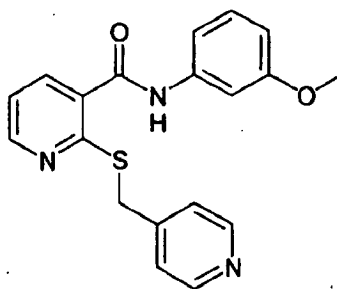
[0198]



- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,85 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 7,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20- 7,30 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 10,41 (s, 1H)

- 20 N-(3-Metoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-36)

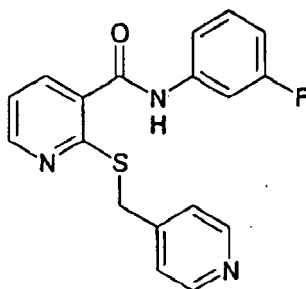
[0199]



- 25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 3,83 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,74 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,14 (dd, J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,88- 8,03 (m, 2H), 8,50 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,53 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H)

N-(3-Fluorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-37)

[0200]



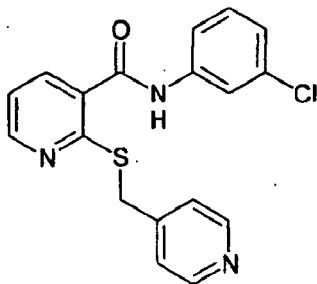
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,42 (s, 2H), 6,95 (m, 1 H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,35-7,50 (m, 4H), 7,65 (m, 1 H), 7,98 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 8,43-8,50 (m, 2H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,68 (s, 1H)

N-(3-Clorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-38)

10

[0201]



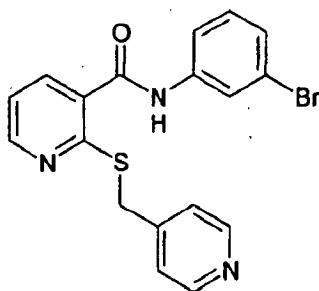
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 4,42 (s, 2H), 7,19 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,3, 4,8 Hz, 1H), 7,37- 7,43 (m, 3H), 7,58 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,3,1,7 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,5,1,5 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,8,1,7 Hz, 1H), 10,65 (s, 1H)

N-(3-Bromofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-39)

20

[0202]

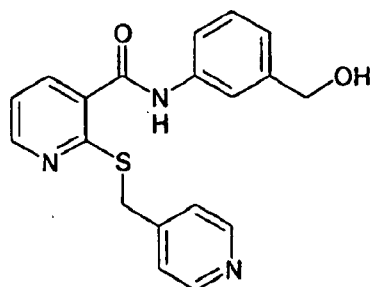


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 4,42 (s, 2H), 7,28- 7,35 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,99 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1 H), 8,46 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,56-8,64 (m, 2H), 10,64 (s, 1H)

N-(3-Hidroximetilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-40)

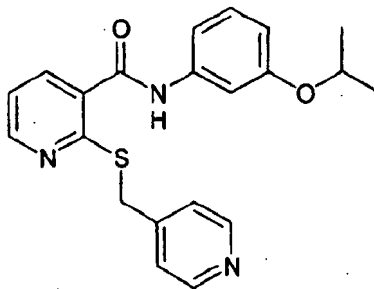
[0203]



- 5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 3,49 (s a, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 7,15 (dd, J = 7,6, 4,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 7,6, 0,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 4,5, 1,7 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,89-7,97 (m, 2H), 8,49 (dd, J = 4,5, 1,7 Hz, 2H), 8,55 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H)

10 N-(3-Isopropoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-41)

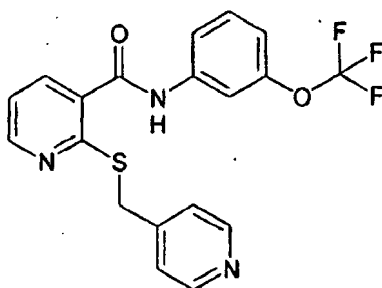
[0204]



- 15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 1,34 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 4,46 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,70-7,94 (m, 2H), 8,50 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,53 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H)

20 2-(4-Piridilmetiltio)-N-(3-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-42)

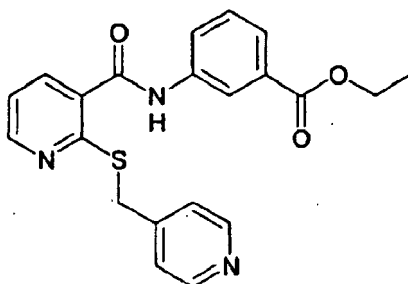
[0205]



- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,43 (s, 2H), 7,12 (dt, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 8,67 (dd, J = 1,7 Hz, 1H), 10,75 (s, 1H)

N-(3-Etoxicarbonilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-43)

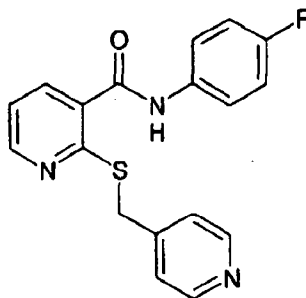
[0206]



- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)
 δ 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,38 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 7,15 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,55 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H)

- 10 N-(4-Fluorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-44)

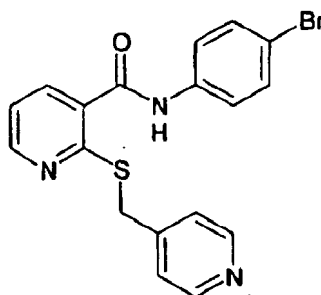
[0207]



- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 15 δ 4,42 (s, 2H), 7,20 (td, J = 8,9, 1,7 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,68- 7,76 (m, 2H), 7,97 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H)

N-(4-Bromofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-45)

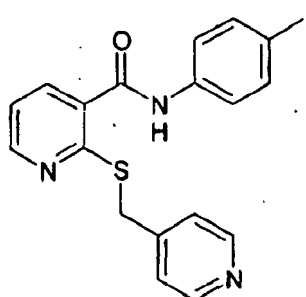
- 20 [0208]



- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,42 (s, 2H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,98 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,60 (s, 1H)

N-(4-Yodofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-46)

[0209]

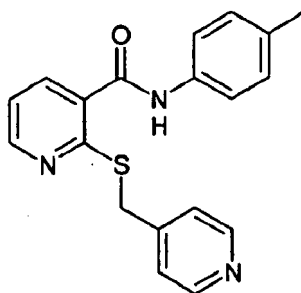


5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,42 (s, 2H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H)

N-(4-Metilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-47)

10

[0210]

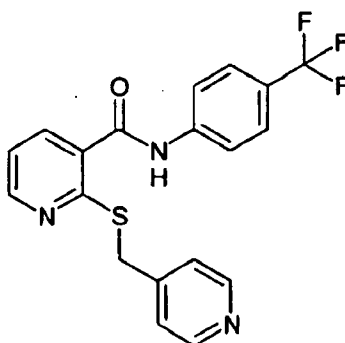


15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,27 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,94 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1 H), 8,45 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1 H), 10,38 (s, 1 H)

2-(4-Piridilmetiltio)-N-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-48)

20

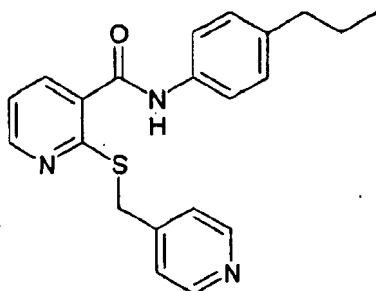
[0211]



25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,43 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,61 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 10,83 (s, 1H)

N-(4-n-Propilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-49)

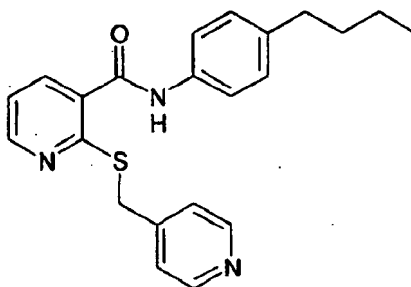
[0212]



- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,53-1,62 (m, 2H), 2,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,5, 1,4 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,94 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,5, 1,4 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H)

- 10 N-(4-n-Butilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-50)

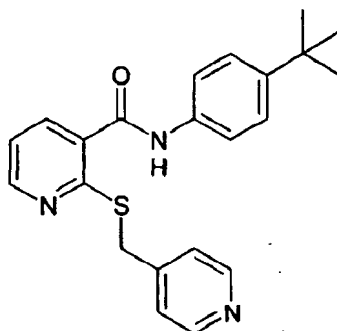
[0213]



- 15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,30- 1,39 (m, 2H), 1,50- 1,62 (m, 2H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 7,12 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 8,51 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H)

- 20 N-(4-*terc*-Butilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-51)

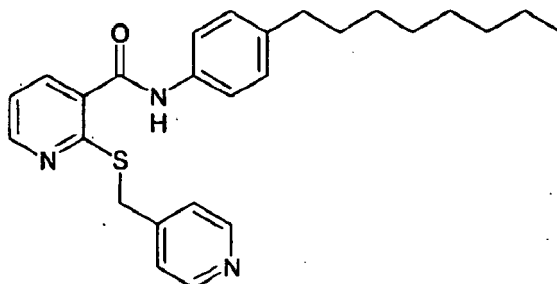
[0214]



- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 1,27 (s, 9H), 4,41 (s, 2H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,94 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H)

N-(4-n-Octilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-52)

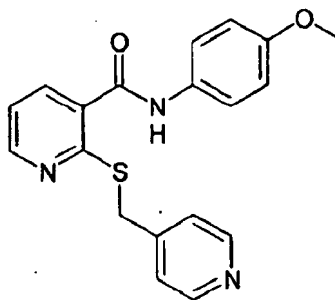
[0215]



- 5 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)
 δ 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20- 1,35 (m, 10H), 1,50- 1,65 (m, 2H), 2,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,13 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,85-7,92 (m, 2H), 8,48 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,53 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1 H)

- 10 N-(4-Metoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-53)

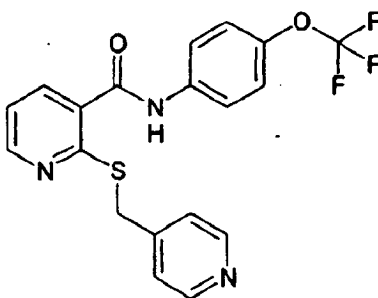
[0216]



- 15 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)
 δ 3,73 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,95 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,57 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 10,34 (s, 1H)

2-(4-Piridilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-54)

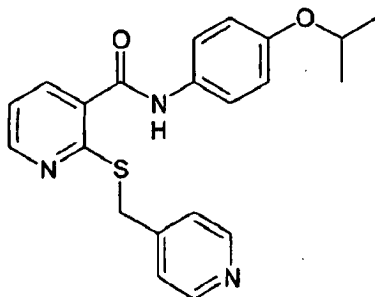
- 20 [0217]



- RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)
 δ 4,42 (s, 2H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 4,5, 1,2 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,98 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,5, 1,2 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 10,67 (s, 1H)

N-(4-Isopropoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-55)

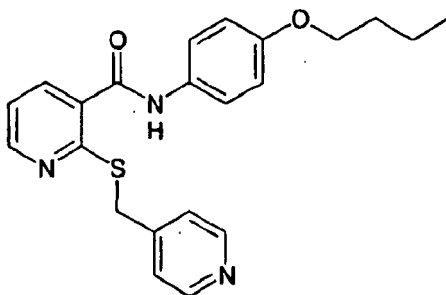
[0218]



- 5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 1,33 (d, J = 5,8 Hz, 6H), 4,45 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,52 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H)

- 10 N-(4-n-Butoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-56)

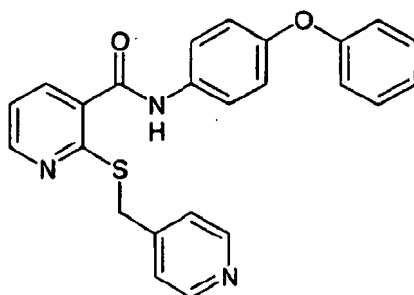
[0219]



- 15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,45-1,54 (m, 2H), 1,73-1,80 (m, 2H), 3,96 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (dd, J = 7,3, 4,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 8,48 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,52 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1 H)

- 20 N-(4-Fenoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-57)

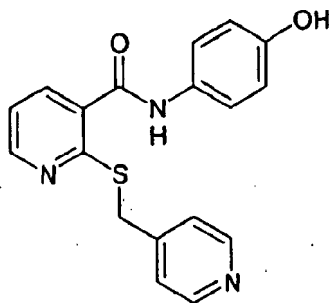
[0220]



- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,42 (s, 2H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,00- 7,10 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,98 (m, 1H), 8,46 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,59 (m, 1H), 10,51 (s, 1H)

N-(4-Hidroxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-58)

[0221]

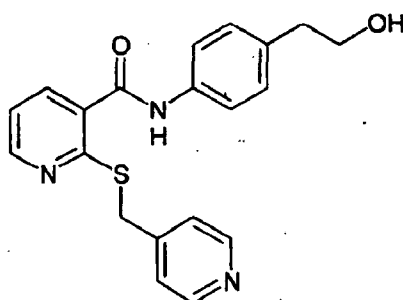


5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,40 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,9,1 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,42-8,50 (m, 2H), 8,56 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 10,22 (s, 1H)

N-[4-(2-Hidroxietil)fenil]-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-59)

10

[0222]

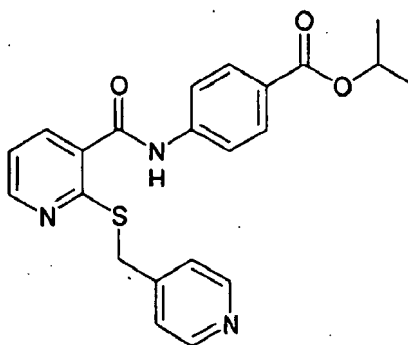


15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 2,86 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,13 (dd, J = 7,5, 4,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,89 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 8,01 (s a, 1H), 8,46 (s a, 2H) 8,53 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1 H)

N-(4-Isopropoxycarbonilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-60)

20

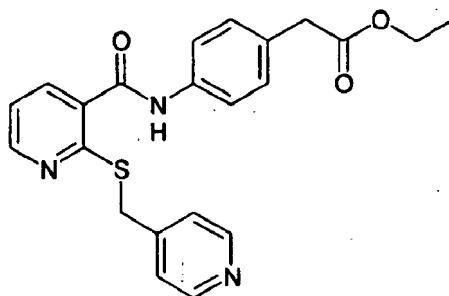
[0223]



25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)
 δ 1,37(d, J = 6,1 Hz, 6H), 4,46(s, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 2H), 8,56 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H)

N-(4-Etoxicarbonilmetilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-61)

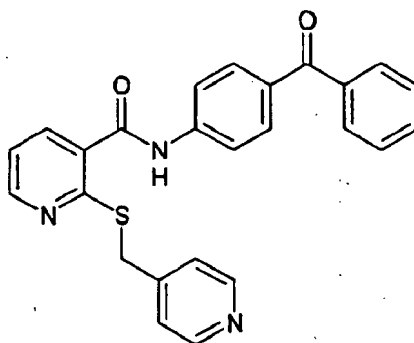
[0224]



- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,62 (s, 2H), 4,07 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,2, 1,5 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,95 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,2, 1,5 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,47 (s, 1H)

10 N-(4-Benzoilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-62)

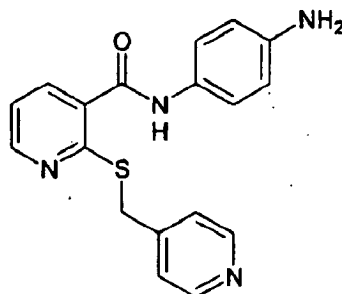
[0225]



- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,44 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,4, 1,5 Hz, 2H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,2, 1,5 Hz, 2H), 8,62 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 10,86 (s, 1H)

20 N-(4-Aminofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-63)

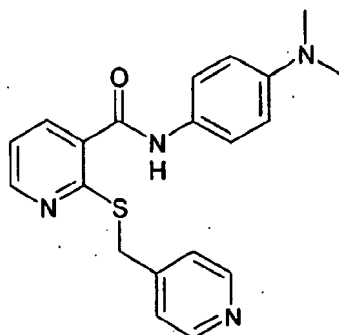
[0226]



- 25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 3,65 (s a, 2H), 4,45 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,13 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 8,52 (m, 1H)

N-(4-Dimetilaminofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-64)

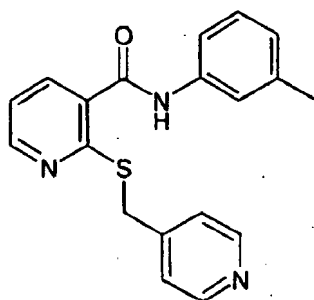
[0227]



5 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,86 (s, 6H), 4,40 (s, 2H), 6,71 (dd, $J = 7,0, 2,1$ Hz, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 1 H), 7,40 (dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 2H), 7,51 (dd, $J = 7,0, 2,1$ Hz, 2H), 7,92 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 2H), 8,56 (dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz, 1H), 10,17 (s, 1H)

10 N-(3-Metilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-65)

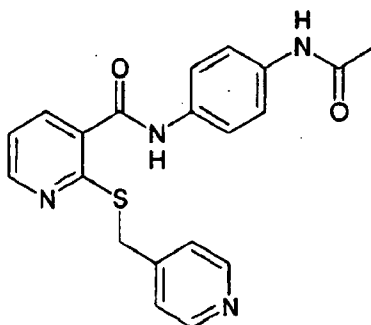
[0228]



15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,30 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 6,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,1, 7,6$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 7,6, 4,6$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 4,4, 1,5$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,94 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 8,58 (dd, $J = 4,6, 1,7$ Hz, 1H), 10,40 (s, 1H)

20 N-(4-Acetilaminofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-66)

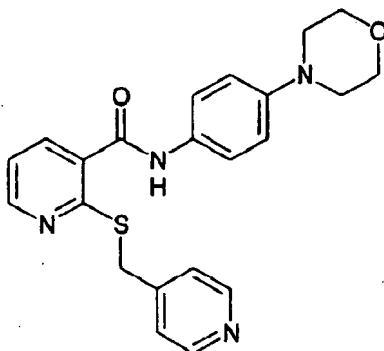
[0229]



25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,03 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 7,28 (dd, $J = 7,6, 4,6$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,95 (m, 1H), 8,43-8,50 (m, 2H), 8,58 (dd, $J = 4,6, 1,4$ Hz, 1H), 9,93 (s, 1H), 10,41 (s, 1H)

N-(4-Morfolinofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-67)

[0230]

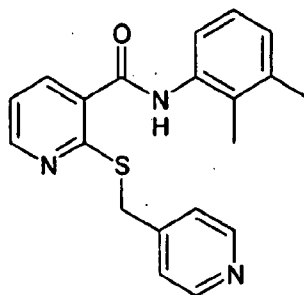


5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 3,06 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,41 (s, 2H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,93 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1 H), 8,45 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 2H), 8,57 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1 H), 10,27 (a, 1 H)

10 N-(2,3-Dimetilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-68)

[0231]

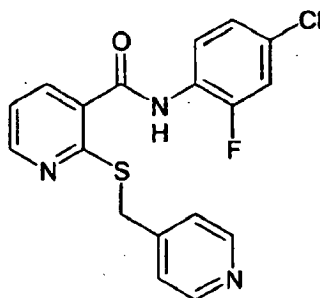


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 2,13 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,05-7,20 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,01 (m, 1H), 8,46 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,59 (m, 1H), 10,03 (s, 1H)

N-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-69)

20 [0232]

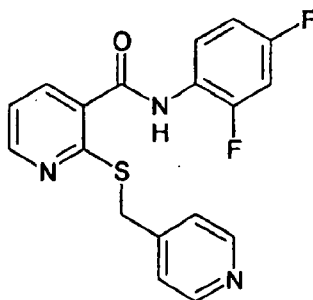


RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

δ 4,46 (s, 2H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,34 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,93 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,43 (m, 1 H), 8,49 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,56 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1 H)

N-(2,4-Difluorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-70)

[0233]



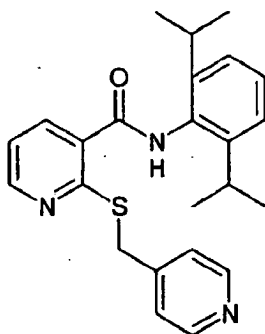
5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,41 (s, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 4,5, 1,4 Hz, 2H), 7,68 (m, 1H), 8,02 (m, 1 H), 8,46 (dd, J = 4,5, 1,4 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,33 (s, 1H)

N-(2,6-Disopropilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-71)

10

[0234]



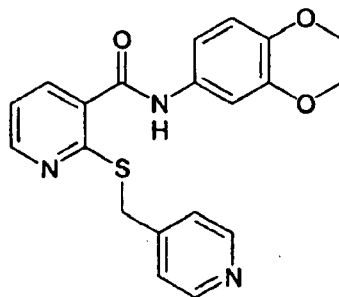
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 12H), 3,18 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,41 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,95 (m, 1H), 8,47 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,60 (m, 1H), 9,86 (s, 1H)

15

N-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-72)

[0235]



20

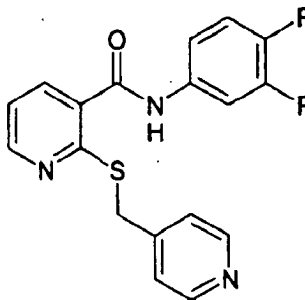
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 3,73 (s, 6H), 4,41 (s, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,3 4,8 Hz, 1H), 7,38- 7,41 (m, 3H), 7,95 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,43-8,47 (m, 2H), 8,57 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 10,31 (s, 1H)

25

N-(3,4-Difluorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-73)

[0236]

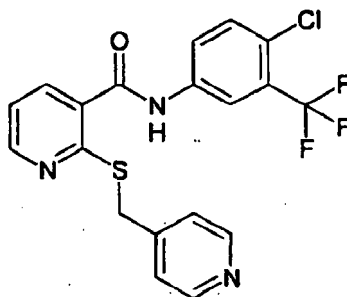


5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,42 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1 H), 7,40- 7,50 (m, 4H), 7,85 (m, 1 H), 7,99 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,6, 1,7 Hz, 1H), 10,70 (s, 1H)

N-(4-Cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-74)

10

[0237]

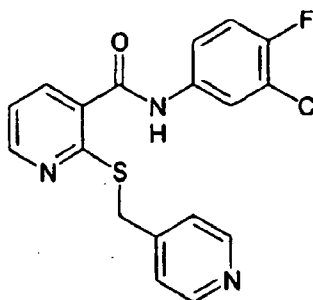


15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,43 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,04(dd, J = 7,6,1,7 Hz, 1H),8,28(d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,45(d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,62 (dd, J = 4,9,1,7 Hz, 1H), 10,89 (s, 1H)

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-75)

20

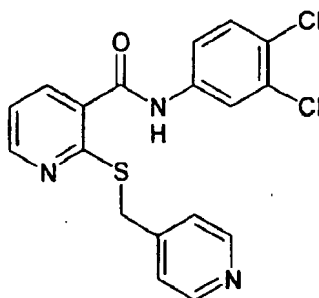
[0238]



25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,42 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,96-8,04 (m, 2H), 8,46 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,68 (s, 1H)

N-(3,4-Diclorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-76)

[0239]



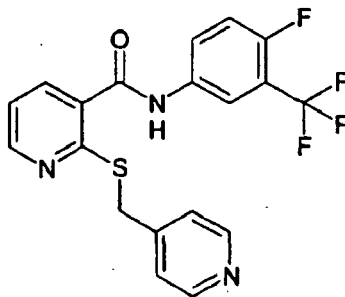
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,42 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1 H), 8,07 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,70 (s, 1H)

N-(4-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-77)

10

[0240]

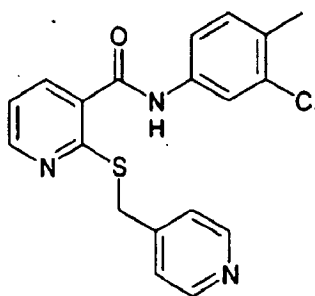


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 4,42 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,54 (m, 1 H), 7,97 (m, 1 H), 8,03 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1 H), 8,19 (m, 1H), 8,46 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,62 (dd, J = 4,9, 1,7, Hz, 1H), 10,81 (s, 1H)

N-(3-Cloro-4-metilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-78)

[0241]



20

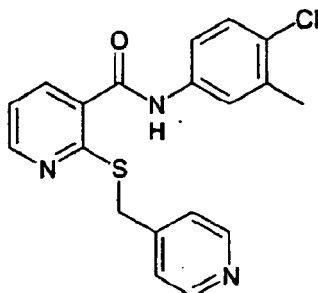
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

δ 2,35 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 7,14 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H), 7,37 (m, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,89 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1 H), 8,02 (m, 1 H), 8,48 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H), 8,54 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1 H)

25

N-(4-Cloro-3-metilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-79)

[0242]

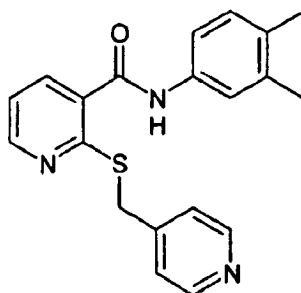


5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 2,39 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 7,15 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H), 7,37 (m, 1H),
 7,56 (s, 1H), 7,90 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H), 8,55 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H)

N-(3,4-Dimetilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-80)

10

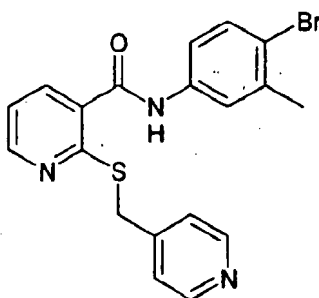
[0243]



15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 2,24 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 7,09-7,16 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,43 (m, 1H),
 7,83 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,52 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H)

N-(4-Bromo-3-metilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-81)

[0244]



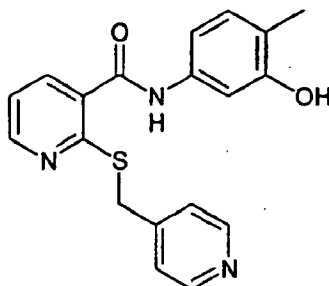
20

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 2,41 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 7,15 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 7,50 (d, J =
 8,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,88-7,94 (m, 2H), 8,50 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,55 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H)

25

N-(3-Hidroxi-4-metilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-82)

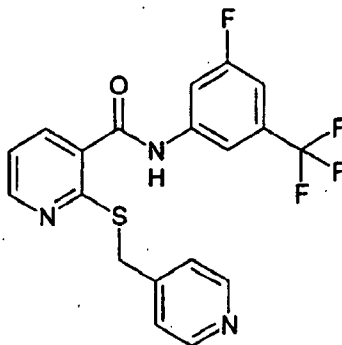
[0245]



- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,07 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8,4,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,91 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,57 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 10,27 (s, 1H)

- 10 N-(3-Fluoro-5-trifluorometilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-83)

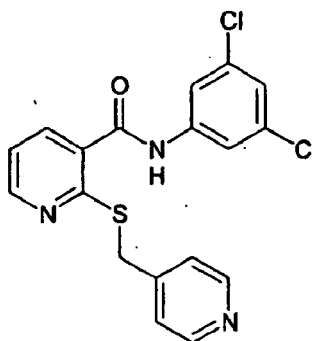
[0246]



- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)
 δ 4,48 (s, 2H), 7,10- 7,20 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,57 (dd, J = 5,9, 1,8 Hz, 1H)

N-(3,5-Diclorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-84)

- 20 [0247]

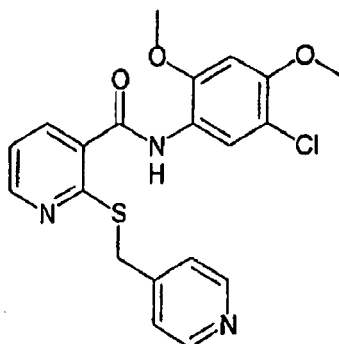


- RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 4,47 (s, 2H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,33 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,89 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,55 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H)

25

N-(5-Cloro-2,4-dimetoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-85)

[0248]

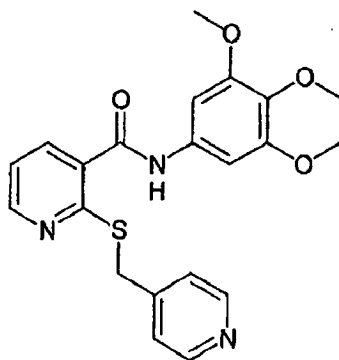


5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 3,86 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,26 (dd, $J = 7,1, 4,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 4,5, 1,7$ Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 4,5, 1,7$ Hz, 2H), 8,57 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 9,73 (s, 1H)

2-(4-Piridilmetiltio)-N-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-86)

10

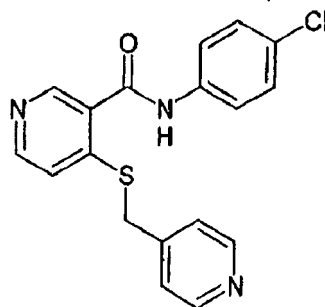
[0249]



15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 3,63 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 4,41 (s, 2H), 7,12 (s, 2H), 7,29 (dd, $J = 7,6, 4,8$ Hz, 1H), 7,39-7,41 (m, 2H), 7,95 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 8,44-8,47 (m, 2H), 8,59 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 10,39 (s, 1H)

N-(4-Clorofenil)-4-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-97)

[0250]

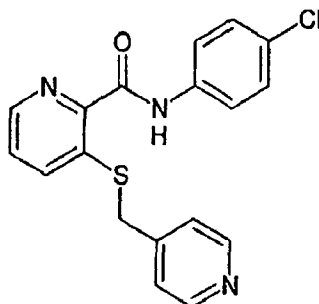


20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,39 (s, 2H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,46 (dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,50 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,51 (dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 2H), 8,67 (s, 1H), 10,70 (s, 1H)

25

N-(3,5-Clorofenil)-3-(4-piridilmetiltio)piridin-2-carboxamida (Compuesto N° 1-98)

[0251]



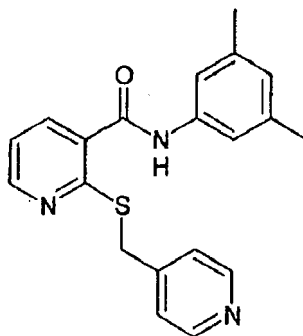
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,31 (s, 2H), 7,41 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,56 (dd, J = 8,2, 4,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,98 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,5, 1,3 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 10,75 (s, 1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-106)

10

[0252]

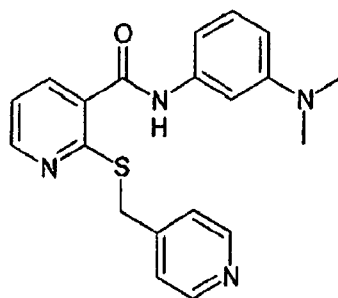


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 2,50 (s, 6H), 4,41 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,39-7,40 (m, 2H), 7,92 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,45-8,46 (m, 2H), 8,57-8,58 (m, 1H), 10,30 (s, 1H)

N-(3-Dimetilaminofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-107)

[0253]



20

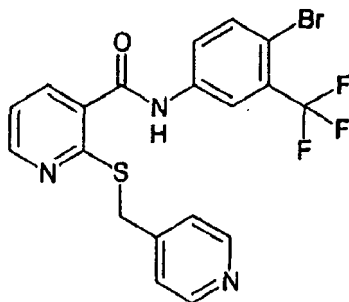
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 2,88 (s, 6H), 4,41 (s, 2H), 6,49 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,39-7,41 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,44-8,46 (m, 2H), 8,57 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,25 (s, 1H)

25

N-(4-Bromo-3-trifluorometilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto Nº 1-108)

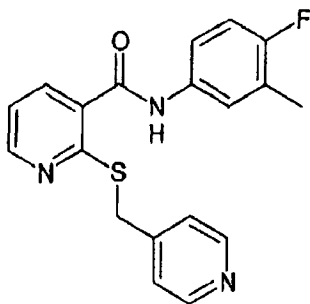
[0254]



5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,43 (s, 2H), 7,32 (dd, $J = 7,6, 4,6$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 7,4, 1,5$ Hz, 2H), 7,85-7,93 (m, 2H), 8,04 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 4,4, 1,5$ Hz, 2H), 8,62 (dd, $J = 4,6, 1,7$ Hz, 1H), 10,88 (s, 1H)

N-(4-Fluoro-3-metilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto Nº 1-109)

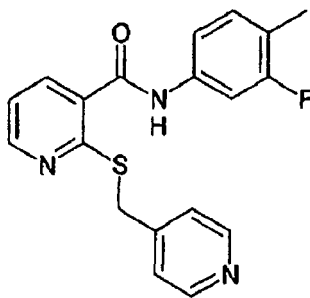
[0255]



15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,23 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,12 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 7,46-7,53 (m, 1 H), 7,63 (dd, $J = 6,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 8,59 (dd, $J = 4,9, 1,7$ Hz, 1H), 10,44 (s, 1H)

N-(3-Fluoro-4-metilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto Nº 1-110)

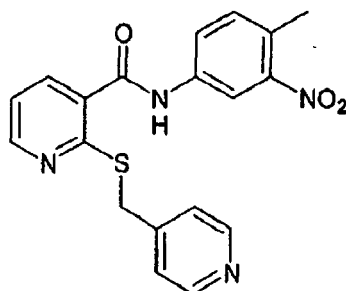
[0256]



25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,23 (d, $J = 1,7$ Hz, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,12 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 7,6, 4,8$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,63 (dd, $J = 6,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 8,59 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1 H), 10,45 (s, 1H)

N-(4-Metil-3-nitrofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-113)

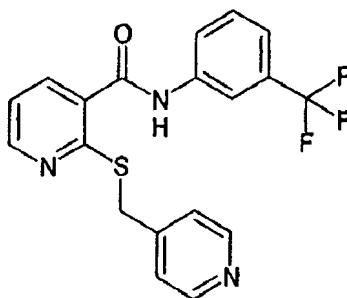
[0257]



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,50 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,83 (s, 1H)

10 2-(4-Piridilmetiltio)-N-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-114)

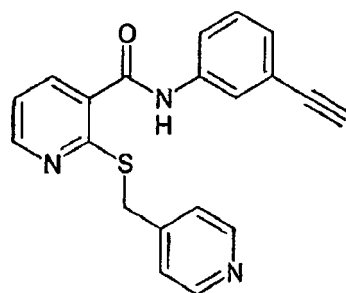
[0258]



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,43 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,61 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,62 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1H)

20 N-[3-(1-Etínil)fenil]-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-115)

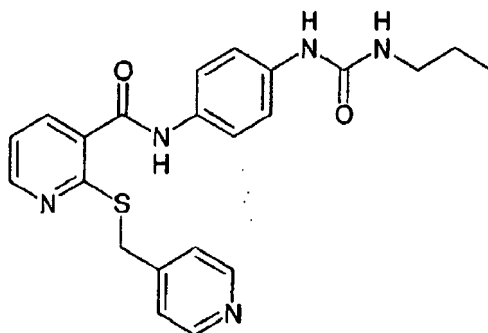
[0259]



25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,21 (s, 1 H), 4,23 (s, 2H), 7,23 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H)

N-[4-(N'-n-Propilureido)fenil]-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-116)

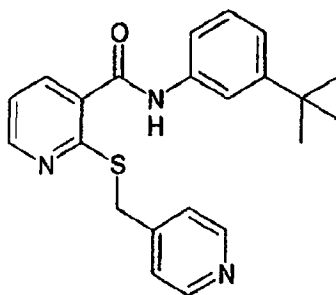
[0260]



- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,43 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,00- 3,06 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,13 (m, 1H), 7,26 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,25-7,40 (m, 3H), 7,40 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,93 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 10,30 (s, 1H)

- 10 N-(3-*terc*-Butilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-119)

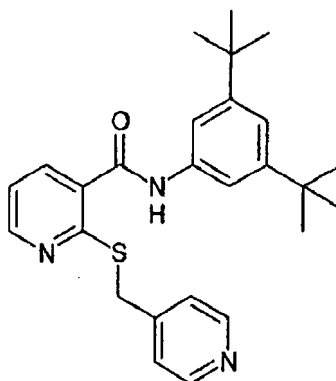
[0261]



- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 1,28 (s, 9H), 4,42 (s, 2H), 7,15 (ddd, J = 7,6, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1 H), 10,39 (s, 1 H)

- 20 N-(3,5-Di-*terc*-butilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-122)

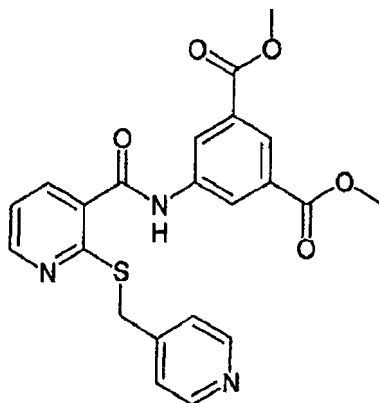
[0262]



- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 1,28 (s, 18H), 4,41 (s, 2H), 7,16 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,39-7,41 (m, 2H), 7,59 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,33 (s, 1H)

N-(3,5-Dimetoxycarbonilfenil)-2-(4-piridilmetilitio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-123)

[0263]



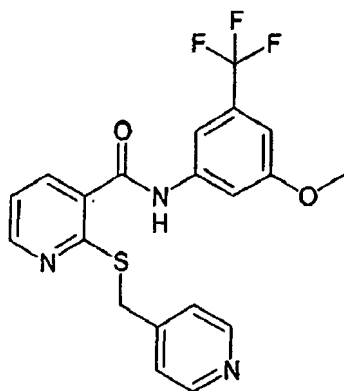
5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 3,91 (s, 6H), 4,43 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,08 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1 H), 8,23 (t, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,46 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,61-8,62 (m, 3H), 10,89 (s, 1H)

N-(3-Metoxi-6-trifluorometilfenil)-2-(4-piridilmetilitio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-126)

10

[0264]



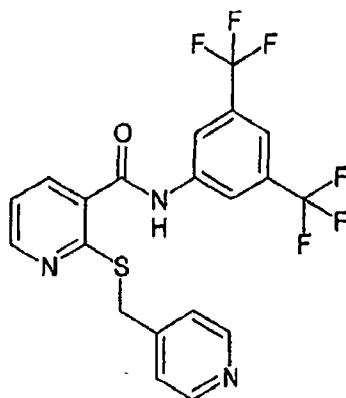
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 3,83 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 7,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 7,57 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 8,02 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1 H), 8,45 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,62 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H)

N-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-2-(4-piridilmetilitio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-127)

20

[0265]



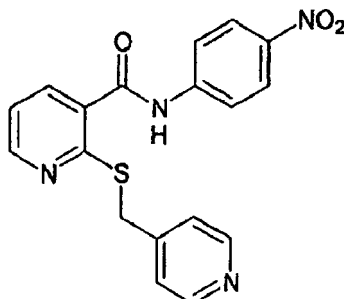
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,43 (s, 2H), 7,35 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz,

1H), 8,39 (s, 2H), 8,46 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,64 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 11,08 (s, 1H)

N-(4-Nitrofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-128)

5 [0266]



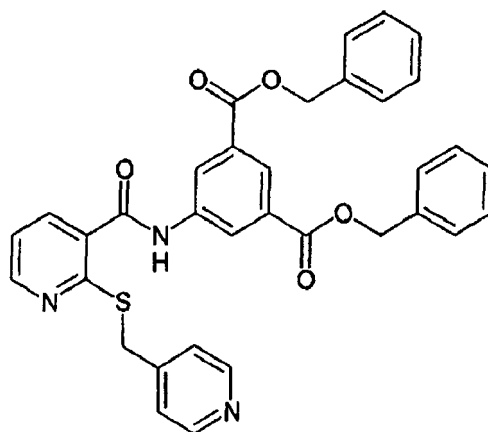
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,43 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 8,05 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,63 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 11,05 (s, 1H)

10

N-(3,5-Dibenciloxicarbonilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-129)

[0267]



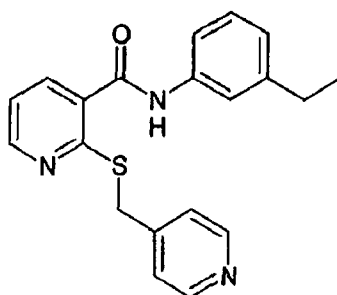
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,42 (s, 2H), 5,40 (s, 4H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,35-7,49 (m, 12H), 8,05 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,28 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 10,91 (s, 1H)

20

N-(3-Etilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-130)

[0268]



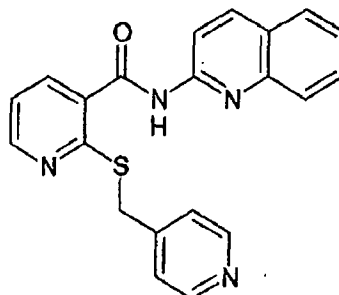
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,59 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,6, 1,2 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H)

25

2-(4-Piridilmetiltio)-N-(2-quinolil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-132)

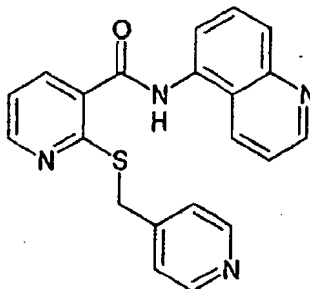
[0269]



- 5 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,43 (s, 2H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,53 (td, J = 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,73 (td, J = 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 11,37 (s, 1H)

10 2-(4-Piridilmetiltio)-N-(5-quinolil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-133)

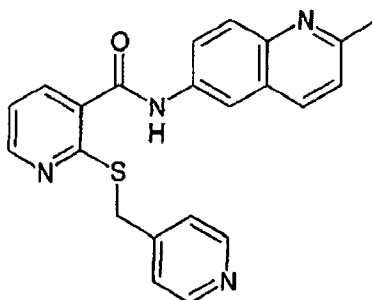
[0270]



- 15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,46 (s, 2H), 7,35 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 10,69 (s, 1H)

20 N-(2-Metilquinolin-6-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-134)

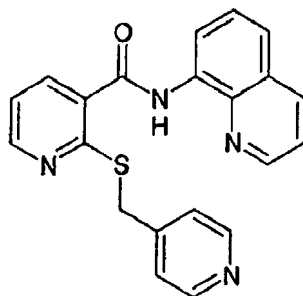
[0271]



- 25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,64 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,84 (m, 1H), 7,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,45 (m, 3H), 8,62 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,75 (s, 1H)

2-(4-Piridilmetiltio)-N-(8-quinolil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-135)

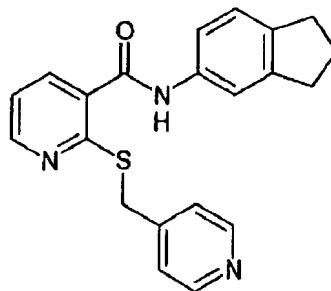
[0272]



5 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,46 (s, 2H), 7,36 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,67-7,68 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,46-8,47 (m, 2H), 8,66-8,67 (m, 2H), 8,93 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 10,56 (s, 1H)

10 N-(5-Indanil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-136)

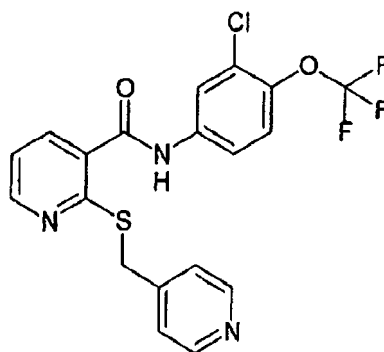
[0273]



15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,01 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,81-2,83 (m, 4H), 4,41 (s, 2H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,40- 7,41 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 10,34 (s, 1 H)

20 N-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-137)

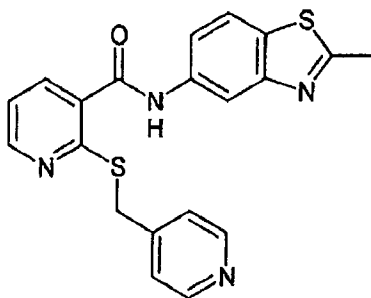
[0274]



25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,43 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1 H), 8,01 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,45 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 2H), 8,61 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H)

N-(2-Metilbenzotiazol-5-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-138)

[0275]

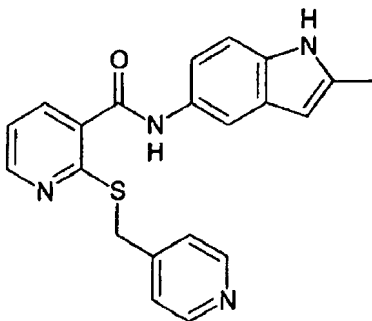


5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,80 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,61 (s, 1H)

10 N-(2-Metilindol-5-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-139)

[0276]

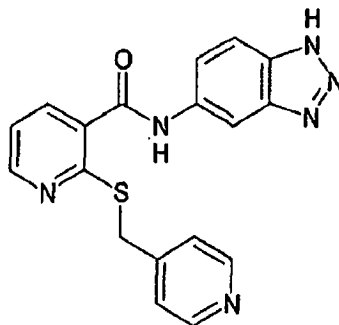


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 2,37 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,94 (dd, J=7,6,1,6 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4,1,5 Hz, 2H), 8,57(dd, J = 4,9,1,6 Hz, 1H), 10,21 (s, 1H), 10,86 (s, 1H)

20 N-(5-Benzotriazolil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-144)

[0277]

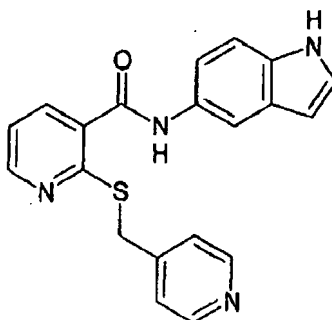


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 4,43 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,5, 1,7 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,44 (dd, J = 4,5, 1,7 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,73 (s, 1H), 15,58 (s, 1H)

N-(5-Indolil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-145)

[0278]

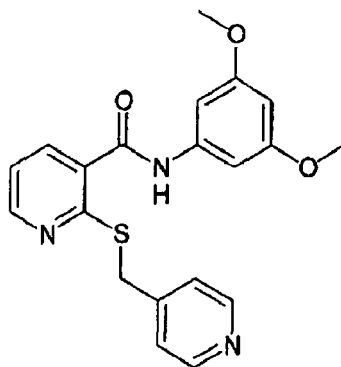


5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,42 (s, 2H), 6,41 (s, 1), 7,29 (m, 1), 7,32-7,35 (m, 3H), 7,41 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,95-7,97 (m, 2H), 8,45 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H), 8,57 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 10,27 (s, 1H), 11,04 (s, 1H)

N-(3,5-Dimetoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-146)

10

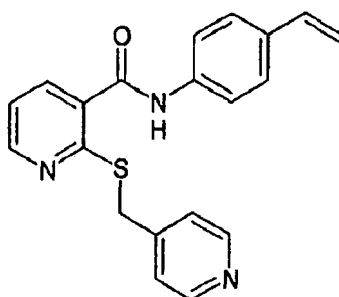
[0279]



15 RMN ¹H (50 MHz, DMSO-d₆)
 δ 3,72 (s, 6H), 4,42 (s, 2H), 6,28 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H)

2-(4-Piridilmetiltio)-N-(4-vinilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-147)

[0280]



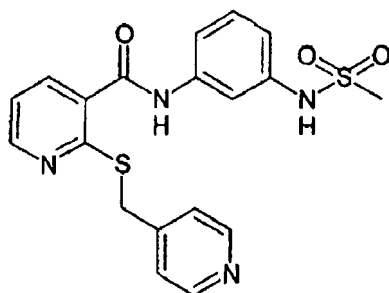
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,42 (s, 2H), 6,20 (dd, J = 10,9, 1,0 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 17,7, 1,0 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 17,7, 10,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1 H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H)

25

N-(3-Metanosulfonilaminofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-148)

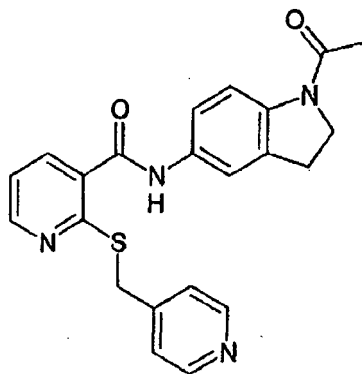
[0281]



- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 3,00 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 6,95 (ddd, J = 8,1, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,27- 7,31 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1 H), 9,80 (s, 1H), 10,54 (s, 1H)

- 10 N-(1-Acetil-2,3-dihidroindol-5-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-149)

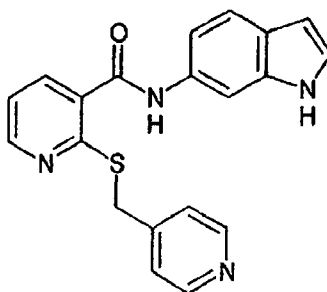
[0282]



- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,14 (s, 3H), 3,15 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H)

- 20 N-(6-Indolil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-150)

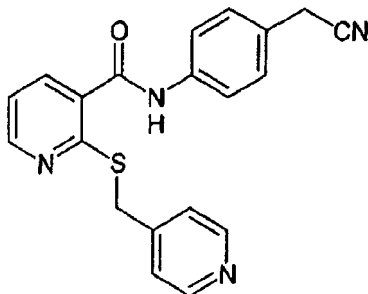
[0283]



- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMS-d₆)
 δ 4,21 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27- 7,30 (m, 2H), 7,41 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz 1 H), 7,96 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H), 11,06 (s, 1H)

N-(4-Cianometilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-151)

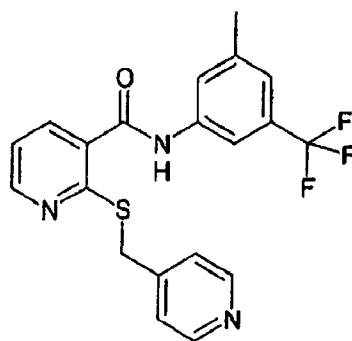
[0284]



5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,00 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 8,6 Hz, 2H), 7,98 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1 H), 8,45 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1 H), 10,55 (s, 1 H)

10 N-(5-Metil-3-trifluorometilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-152)

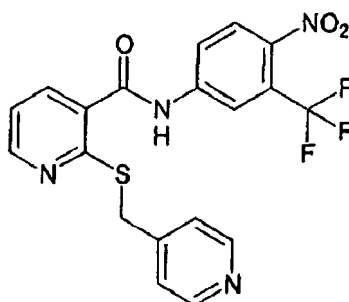
[0285]



RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 15 δ 2,39 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,41 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,76 (s, 1 H), 7,95 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,72 (s, 1H)

N-(4-Nitro-3-trifluorometilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-153)

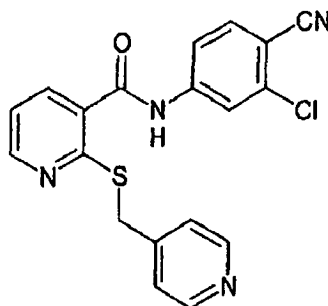
20 [0286]



RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 25 δ 4,44 (s, 2H), 7,35 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,10 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,65 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 11,23 (s, 1H)

N-(3-Cloro-4-cianofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-154)

[0287]

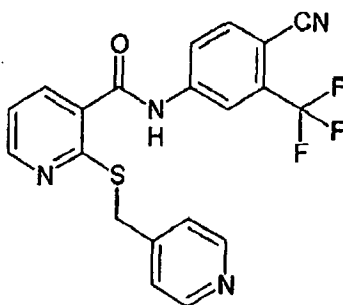


5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)

δ 4,43 (s, 2H), 7,34 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,04 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,63 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 11,05 (s, 1H)

10 N-(4-Ciano-3-trifluorometilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-157)

[0288]

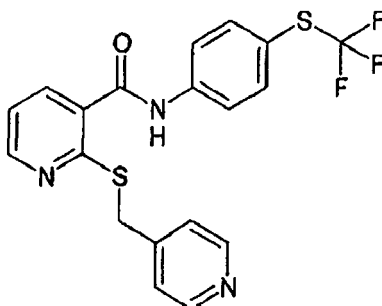


RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)

15 δ 4,43 (s, 2H), 7,35 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 8,08 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,11-8,17 (m, 2H), 8,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 8,64 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 11,19 (s, 1H)

2-(4-Piridilmetiltio)-N-(4-trifluorometiltiofenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-158)

20 [0289]

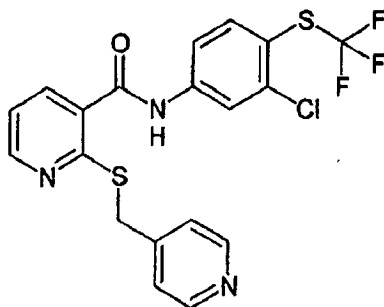


RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)

25 δ 4,43 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,86 (dd, J = 6,8, 2,2 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 8,61 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 10,79 (s, 1H)

N-(3-Cloro-4-trifluorometiltiofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-159)

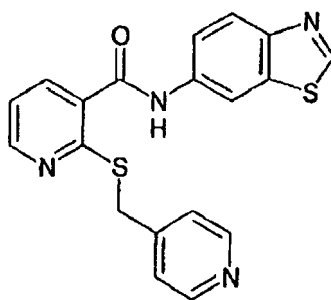
[0290]



- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,43 (s, 2H), 7,33 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,62 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1 H), 10,93 (s, 1H)

- 10 N-(6-Benzotiazolil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-161)

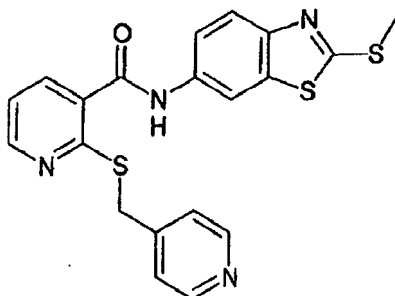
[0291]



- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,43 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1 H), 8,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,31 (s, 1 H), 10,74 (s, 1H)

- 20 N-(2-Metiltiobenzotiazol-6-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-162)

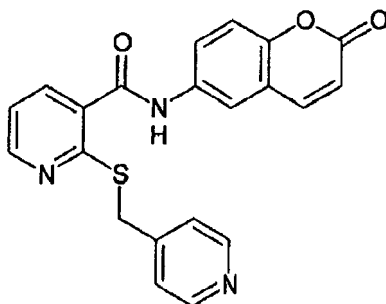
[0292]



- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,79 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H), 7,62 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H), 8,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1 H), 10,69 (s, 1H)

N-(Coumarin-6-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-163)

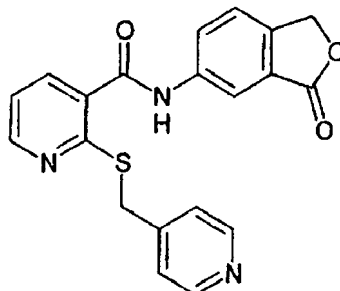
[0293]



- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,43 (s, 2H), 6,51 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,70 (s, 1H)

- 10 N-(6-Ftalidil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-164)

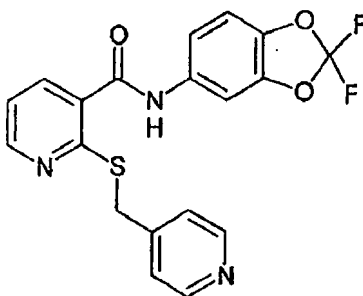
[0294]



- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,40 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1 H), 8,05 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,45 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1H)

- 20 N-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-166)

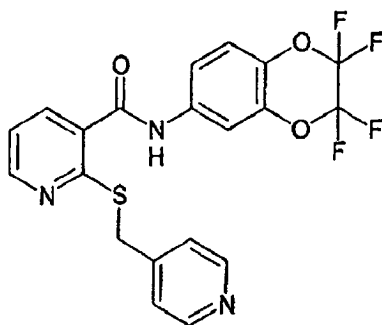
[0295]



- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,42 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,39-7,40 (m, 4H), 7,83 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,5, 1,8 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,68 (s, 1H)

2-(4-Piridilmetiltio)-N-(2,2,3,3-tetrafluoro-1,4-benzodioxano-6-il)-piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-167)

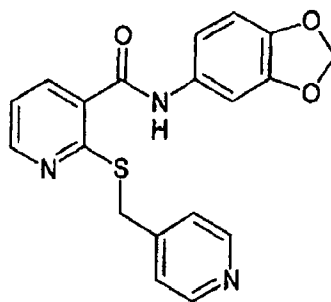
[0296]



5 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,43 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,78 (s, 1 H)

10 N-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-168)

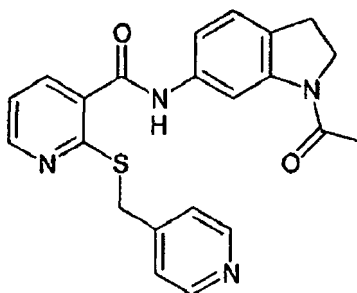
[0297]



15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,41 (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1 H), 7,40 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 7,93 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,36 (s, 1H)

20 N-(1-Acetil-2,3-dihidroindol-6-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-169)

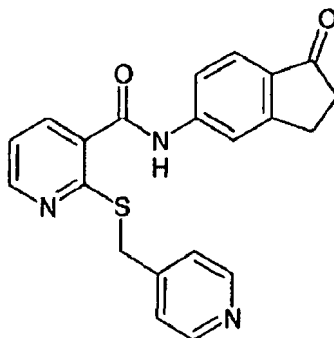
[0298]



25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,16 (s, 3H), 3,10 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 7,17 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,95 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,45 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,56 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 10,43 (s, 1H)

N-(1-Oxoindan-5-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-170)

[0299]

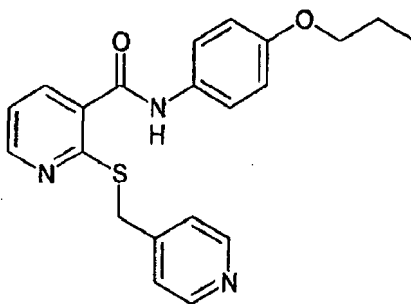


5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,58- 2,63 (m, 2H), 3,10 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,63 (s, 2H), 8,00 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,83 (s, 1H)

10 N-(4-n-Propoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-171)

[0300]



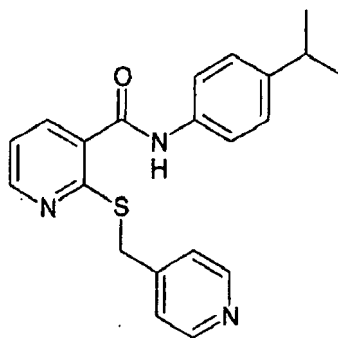
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,70- 1,74 (m, 2H), 3,90 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 6,91 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 7,5, 4,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,94 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H), 8,57 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 10,31 (s, 1H)

N-(4-Isopropilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-172)

20

[0301]

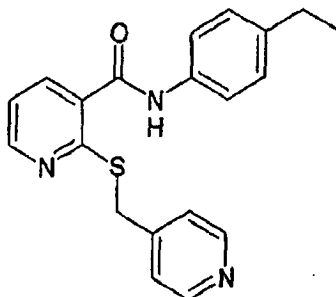


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 2,86 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,94 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H)

N-(4-Etilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-173)

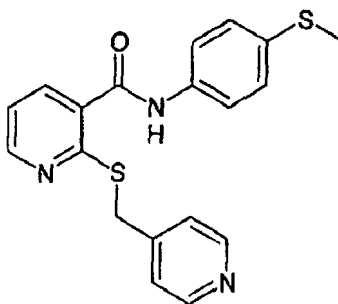
[0302]



- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,57 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,94 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H)

10 N-(4-Metiltiofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-174)

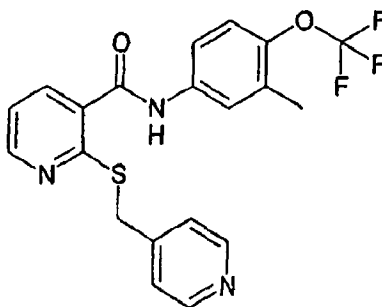
[0303]



- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,46 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,25-7,30 (m, 3H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,95 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,47 (s, 1H)

N-(3-Metil-4-trifluorometoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-175)

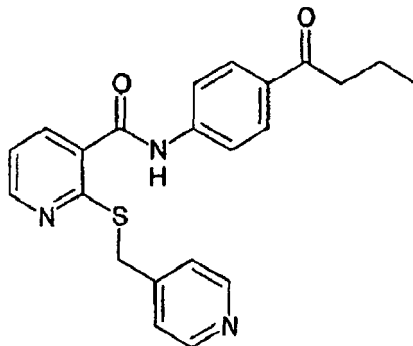
20 [0304]



- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,27 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H)

N-(4-n-Butirilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-176)

[0305]

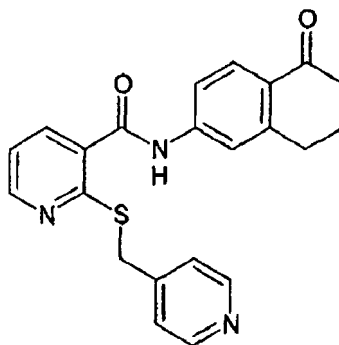


5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,61-1,66 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,98 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 10,77 (s, 1H)

10 N-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-6-il)-2-(4-piridilmetiltio)-piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-177)

[0306]



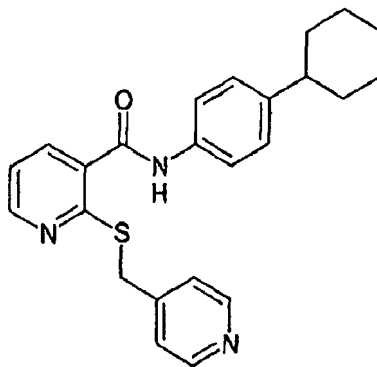
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

15 δ 2,13-2,17 (m, 2H), 2,65 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 7,17 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 2H), 8,57 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H)

N-(4-Ciclohexilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-178)

20

[0307]

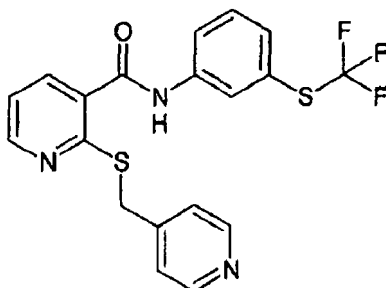


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 1,16-1,27 (m, 1H), 1,31-1,43 (m, 4H), 1,69 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 1,73-1,81 (m, 4H), 2,45 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,93 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H)

2-(4-Piridilmetiltio)-N-(3-trifluorometiltiofenil)-piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-179)

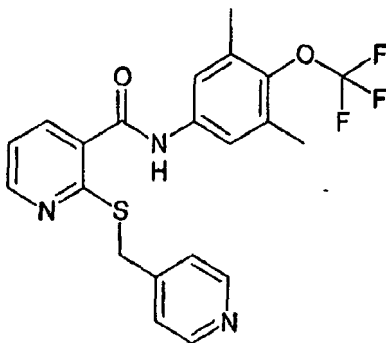
[0308]



- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,43 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 10,74 (s, 1H)

- 10 N-(3,5-Dimetil-4-trifluorometoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-180)

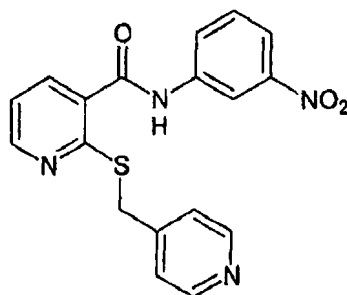
[0309]



- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,26 (s, 6H), 4,42 (s, 2H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,5, 1,8 Hz, 2H), 7,52 (s, 2H), 7,95 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,5, 1,8 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H)

N-(3-Nitrofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-181)

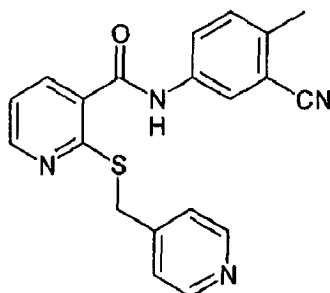
- 20 [0310]



- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,43 (s, 2H), 7,33 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,98- 8,05 (m, 3H), 8,46 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,63 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,74 (m, 1H), 10,90 (s, 1H)

N-(3-Ciano-4-metilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-182)

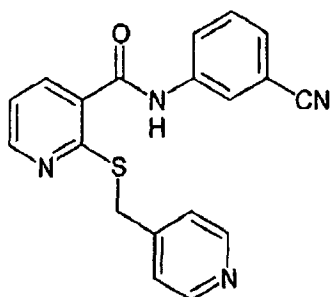
[0311]



- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,45 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,5, 4,7 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,61 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1 H), 10,70 (s, 1H)

10 N-(3-Cianofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-183)

[0312]

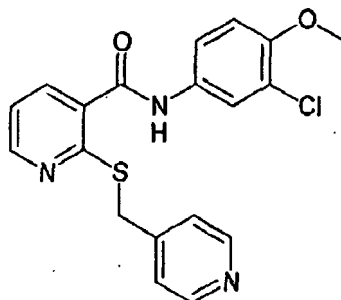


- 15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,43 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,94 (m, 1 H), 8,02 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz 1H), 8,17(d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,62 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 10,80 (s, 1H)

N-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-184)

20

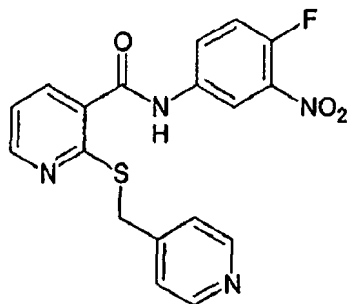
[0313]



- 25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 3,84 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,56 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,47 (s, 1H)

N-(4-Fluoro-3-nitrofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-185)

[0314]



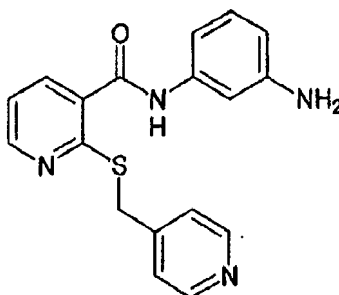
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,43 (s, 2H), 7,33 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,62 (m, 1 H), 8,00 (m, 1 H), 8,04 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,62-8,64 (m, 2H), 10,92 (s, 1H)

N-(3-Aminofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-186)

10

[0315]



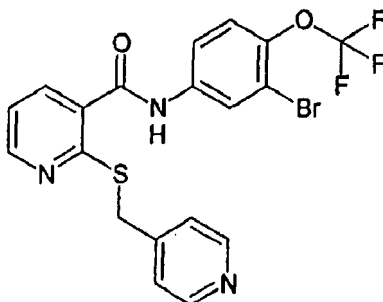
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 4,41 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,31 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,0 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (m, 1 H), 7,05 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,89 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,56 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,20 (s, 1H)

N-(3-Bromo-4-trifluorometoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-187)

20

[0316]

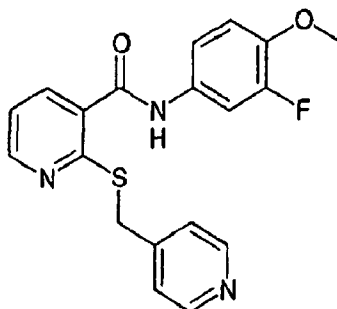


RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 4,43 (s, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,56 (dd, J = 9,1, 1,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,1, 1,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,62 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 1,0,79 (s, 1H)

N-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-188)

[0317]

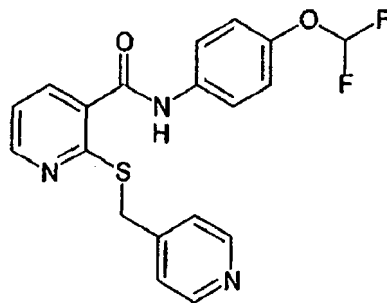


5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 3,82 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,38- 7,41 (m, 3H), 7,65 (dd, J = 13,6, 2,4 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H)

N-(4-Difluorometoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-189)

10

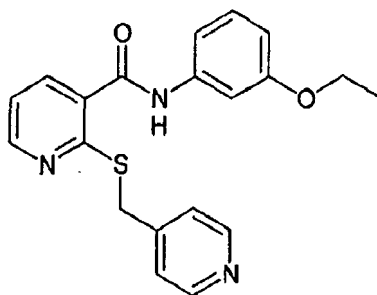
[0318]



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,42 (s, 2H), 7,18- 7,20 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,6, 1,7 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,97 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,6, 1,7 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,56 (s, 1H)

N-(3-Etoxfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-190)

[0319]



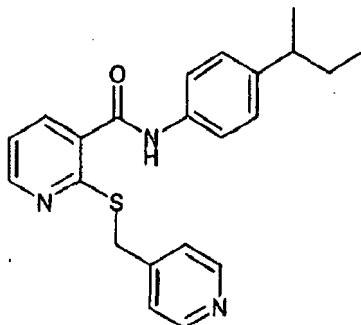
20

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,00 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,68 (m, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,40 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 7,95 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,42 (s, 1H)

25

N-(4-sec-Butilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-191)

[0320]

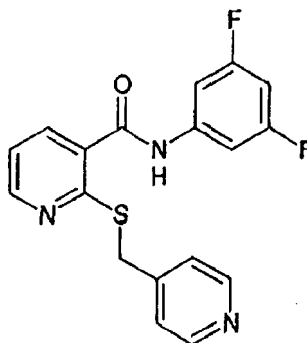


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,50- 1,57 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,94 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H)

N-(3,5-Difluorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-192)

[0321]

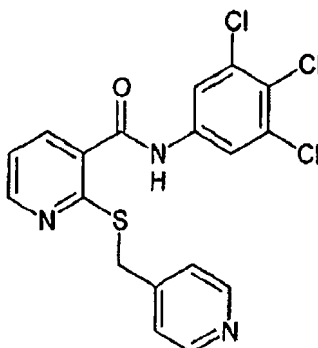


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,43 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 9,5, 1,8 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,82 (s, 1H)

2-(4-Piridilmetiltio)-N-(3,4,5-triclorofenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-193)

[0322]

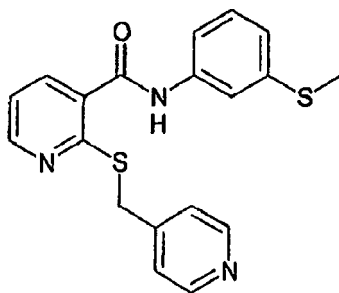


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,43 (s, 2H), 7,33 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 7,98 (s, 2H), 8,03 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 8,62 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,84 (s, 1H)

N-(3-Metiltiofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-194)

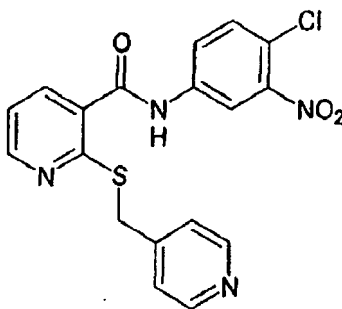
[0323]



- 5 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,47 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27- 7,31 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,97 (dd, J = 7,6,1,5 Hz, 1 H), 8,45 (dd, J = 4,5,1,6 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 4,9,1,5 Hz, 1 H), 10,48 (s, 1 H)

- 10 N-(4-Cloro-3-nitrofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-195)

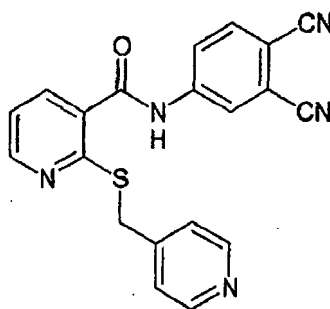
[0324]



- 15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,43 (s, 2H), 7,33 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,52 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 11,00 (s, 1 H)

- 20 N-(3,4-Dicianofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-196)

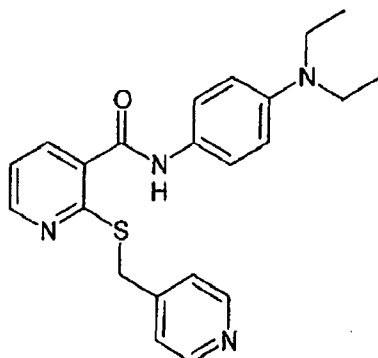
[0325]



- 25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,43 (s, 2H), 7,34 (dd, J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,05-8,13 (m, 3H), 8,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,64 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 11,19 (s, 1H)

N-(4-Dietilaminofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-197)

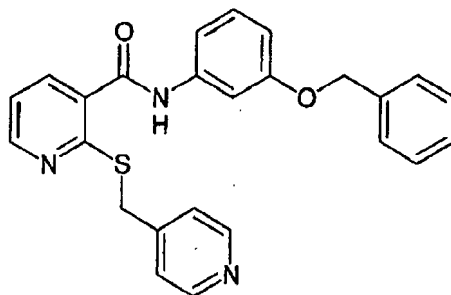
[0326]



- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 1,07 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 3,29-3,33 (m, 4H), 4,40 (s, 2H), 6,64 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,26 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,90 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,55 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,11 (s, 1H)

- 10 N-(3-Benciloxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-198)

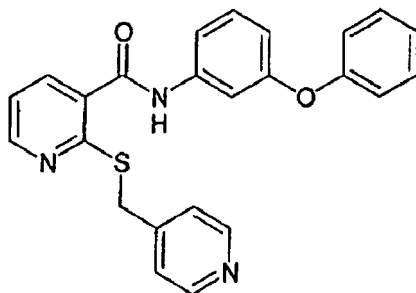
[0327]



- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,42 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,25 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 4H), 7,43-7,48 (m, 3H), 7,94 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H)

- 20 N-(3-Fenoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-199)

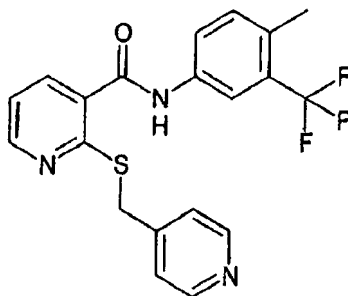
[0328]



- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,41 (s, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,03-7,06 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,33-7,48 (m, 7H), 7,94 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H)

N-(4-Metil-3-trifluorometilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-204)

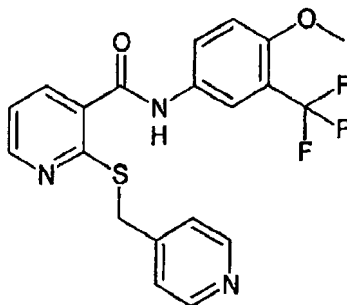
[0329]



- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,50 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,01 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,2 Hz, 1 H), 10,68 (s, 1 H)

- 10 N-(4-Metoxi-3-trifluorometilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-205)

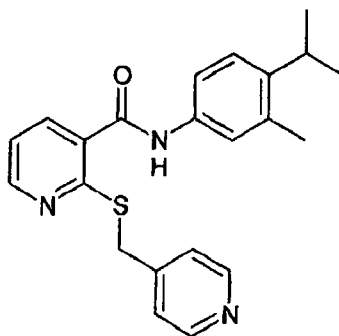
[0330]



- 15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 3,88 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,88 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1 H), 8,01 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,46 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H)

- 20 N-(4-Isopropil-3-metilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-212)

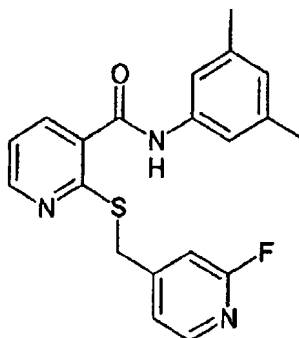
[0331]



- 25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 1,16 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 2,28 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 2H), 8,57 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,30 (s, 1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-fluoropiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-213)

[0332]



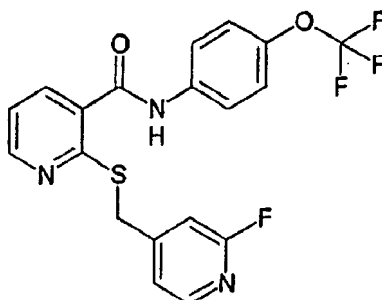
5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

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, 1 H), 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)

2-(2-Fluoropiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-214)

10

[0333]

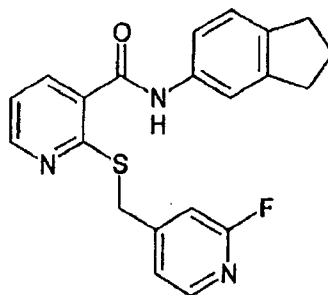


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

15 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, 1 H), 8,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,67 (s, 1H)

2-(2-Fluoropiridin-4-ilmetiltio)-N-(5-indanil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-215)

[0334]



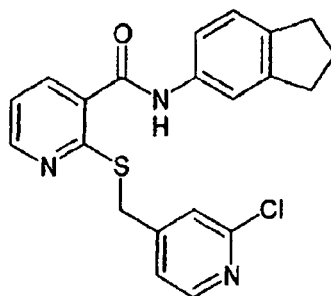
20

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

25 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-Cloropiridin-4-ilmetiltio)-N-(5-indanil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-216)

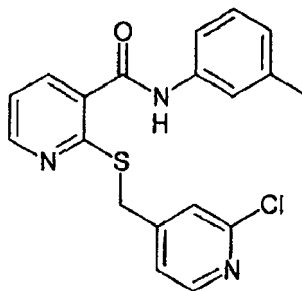
[0335]



5 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,01-2,04 (m, 2H), 2,48-2,51 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,35 (s, 1H)

10 2-(2-Cloropiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-metilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-217)

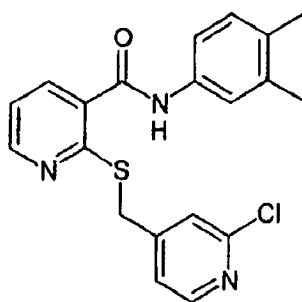
[0336]



15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,30 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,94 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,45 (m, 2H), 7,53-7,55 (m, 2H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H)

20 2-(2-Cloropiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,4-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-218)

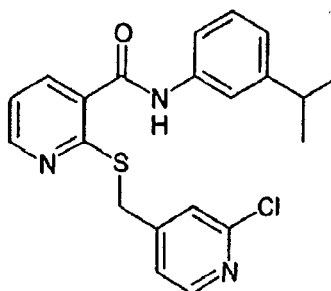
[0337]



25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,19 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,53 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,31 (s, 1H)

2-(2-Cloropiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-isopropilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-219)

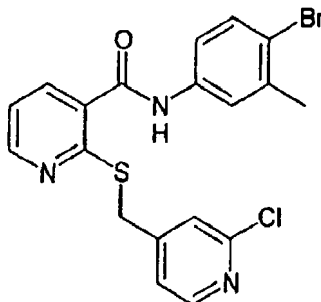
[0338]



- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 2,87 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H)

10 N-(4-Bromo-3-metilfenil)-2-(2-cloropiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-220)

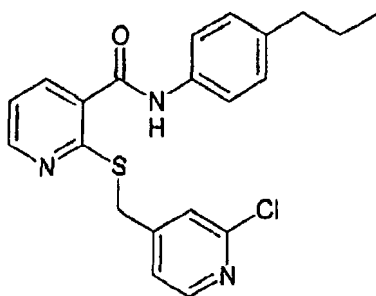
[0339]



- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,34 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,51-7,54 (m, 2H), 7,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H)

2-(2-Cloropiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-n-propilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-221)

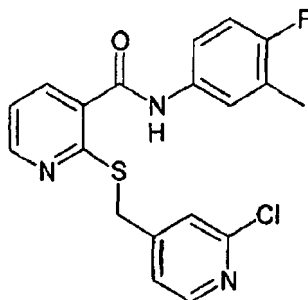
20 [0340]



- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,54-1,59 (m, 2H), 2,50-2,54 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,57-7,60 (m, 2H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1 H), 8,29 (m, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H)

2-(2-Cloropiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-222)

[0341]

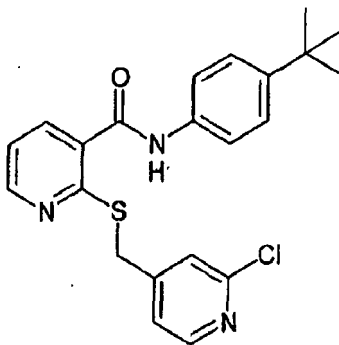


5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,23 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 7,12 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,53 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H)

10 N-(4-*terc*-Butilfenil)-2-(2-cloropiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-223)

[0342]

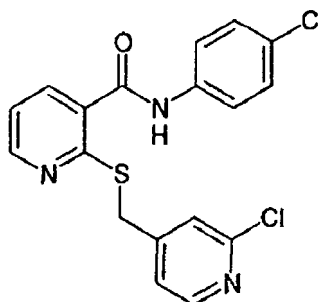


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 1,27 (s, 9H), 4,43 (s, 2H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,58-7,61 (m, 2H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H)

20 N-(4-Clorofenil)-2-(2-cloropiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-224)

[0343]

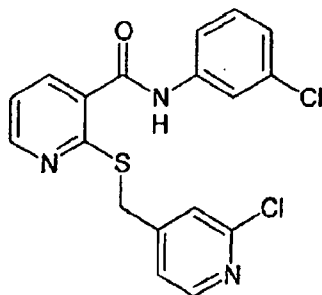


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 4,43 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,41-7,45 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,00 (dd J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 10,61 (s, 1H)

N-(3-Clorofenil)-2-(2-cloropiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-225)

[0344]

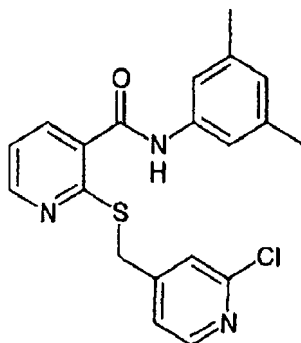


5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,44 (s, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,31-7,45 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,66 (s, 1H)

2-(2-Cloropiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-226)

10

[0345]

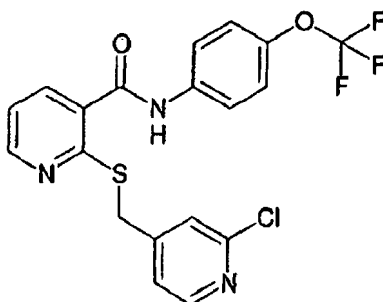


15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,26 (s, 6H), 4,43 (s, 2H), 6,77 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,28- 7,32 (m, 3H), 7,44 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 10,33 (s, 1H)

2-(2-Cloropiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-227)

20

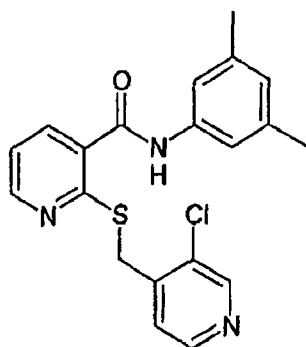
[0346]



25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,44 (s, 2H), 7,31-7,45 (m, 4H), 7,54 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,61 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 10,68 (s, 1H)

2-(3-Cloropiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-228)

[0347]

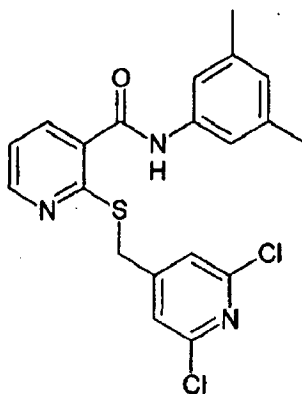


5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,25 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 7,6,4,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,59 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,58- 8,60 (m, 2H), 10,32 (s, 1H)

2-(2,6-Dicloropiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-229)

10

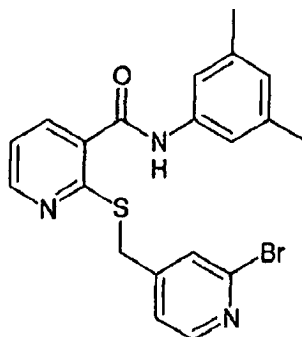
[0348]



15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,26 (s, 6H), 4,43 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,30- 7,33 (m, 3H), 7,59 (s, 2H), 7,97 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 10,32 (s, 1H)

2-(2-Bromopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-230)

[0349]



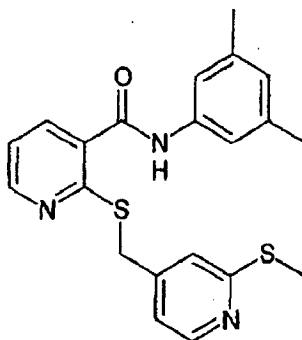
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,26 (s, 6H), 4,41 (s, 2H), 6,76 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,47 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,93 (dd, J = 7,6,1,7 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J = 5,1,1,7 Hz, 1 H), 8,58 (dd, J = 4,8,1,7 Hz, 1 H), 10,32 (s, 1 H)

25

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metiltiopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-231)

[0350]

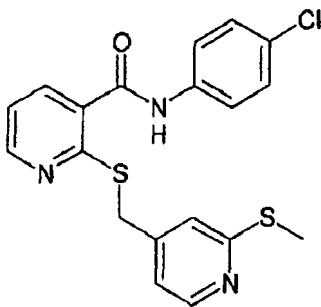


5 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)
 δ 2,32 (s, 6H), 2,53 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 1H),
 7,24 7,26 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,86 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,52 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1H)

N-(4-Clorofenil)-2-(2-metiltiopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-232)

10

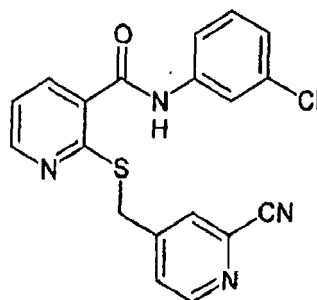
[0351]



15 RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)
 δ 2,46 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 7,12 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 4,5$ Hz,
 2H), 7,98 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz, 1H), 10,60 (s, 1H)

N-(3-Clorofenil)-2-(2-cianopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-233)

[0352]

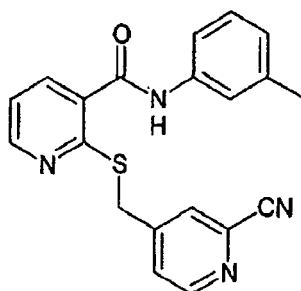


20 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)
 δ 4,48 (s, 2H), 7,19 (ddd, $J = 7,8, 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J =$
 8,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 4,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 0,9$ Hz,
 1H), 8,59-8,64 (m, 2H), 10,65 (s, 1H)

25

2-(2-Cianopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3-metilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-234)

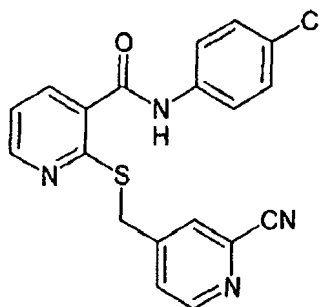
[0353]



- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,30 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H)

10 N-(4-Clorofenil)-2-(2-cianopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-235)

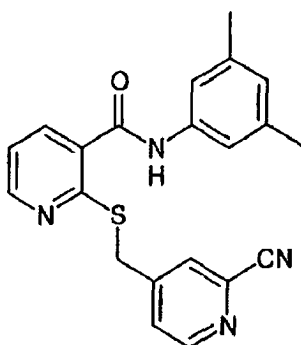
[0354]



- RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 15 δ 4,47 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,72-7,78 (m, 3H), 8,01 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,59-8,64 (m, 2H), 10,60 (s, 1H)

2-(2-Cianopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-236)

20 [0355]

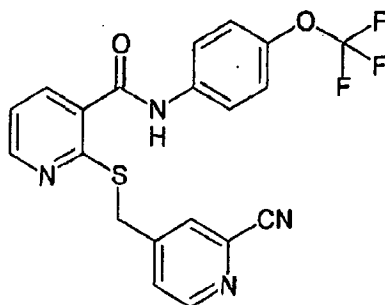


- RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,26 (s, 6H), 4,47 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,28- 7,32 (m, 3H), 7,77 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,57 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 10,31 (s, 1H)

25

2-(2-Cianopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-237)

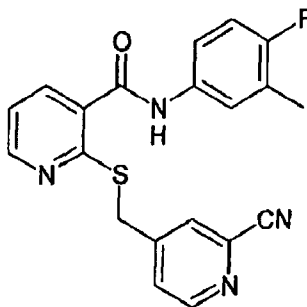
[0356]



5 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 4,48 (s, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 10,66 (s, 1H)

2-(2-Cianopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-238)

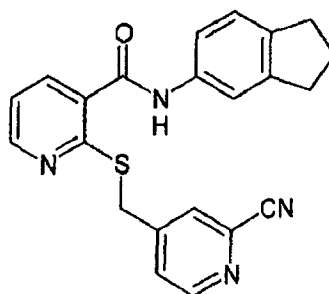
[0357]



15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,23 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 7,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 4,9, 0,7 Hz, 1 H), 10,44 (s, 1 H)

2-(2-Cianopiridin-4-ilmetiltio)-N-(5-indanil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-239)

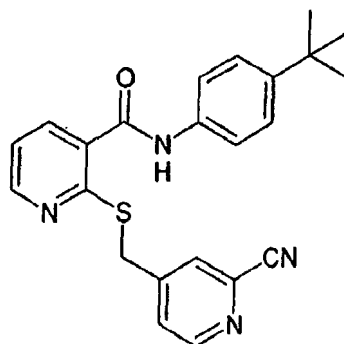
[0358]



25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,01 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,81-2,87 (m, 4H), 4,46 (s, 2H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 5,0, 0,9 Hz, 1H), 10,34 (s, 1H)

N-(4-*tert*-Butilfenil)-2-(2-cianopiridin-4-ilmetilitio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-240)

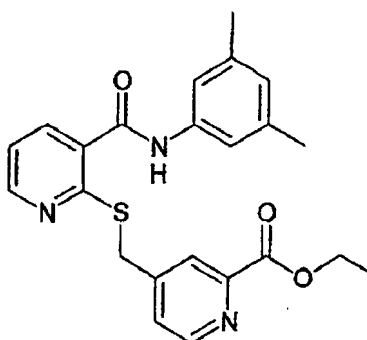
[0359]



- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 1,28 (s, 9H), 4,47 (s, 2H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 5,0, 0,6 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H)

- 10 2-(2-Etoxicarbonilpiridin-4-ilmetilitio)-N-(3,5-dimetilfenil)-piridin-3-carboxainide (Compuesto N° 1-241)

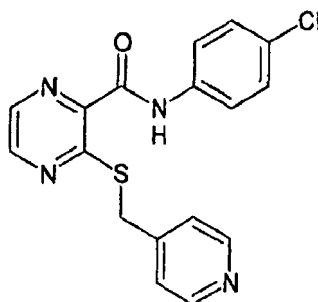
[0360]



- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,25 (s, 6H), 4,32 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,66 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,56-8,59 (m, 2H), 10,31 (s, 1H)

N-(4-Clorofenil)-3-(4-piridilmetilitio)pirazin-2-carboxamida (Compuesto N° 1-242)

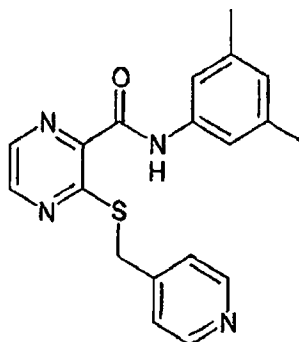
- 20 [0361]



- RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,39 (s, 2H), 7,41 (dd, J = 6,7, 2,1 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,86 (dd, J = 6,7, 2,1 Hz, 2H), 8,47 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 10,84 (s a, 1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-3-(4-piridilmetiltio)pirazin-2-carboxamida (Compuesto N° 1-243)

[0362]



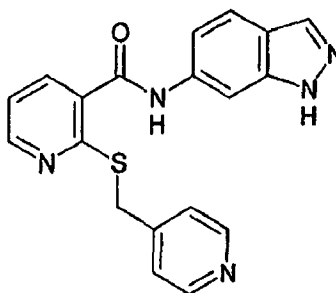
5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,26 (s, 6H) 4,39 (s, 2H), 6,78 (s, 1 H), 7,44 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,45 (s, 2H), 8,48 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 10,46 (s a, 1H)

N-(Indazol-6-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-296)

10

[0363]



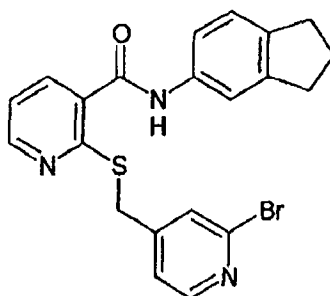
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 4,43 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,95-8,00 (m, 2H), 8,21 (s, 1 H), 8,45 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1 H), 10,60 (s, 1 H), 12,95 (s, 1 H)

2-(2-Bromopiridin-4-ilmetiltio)-N-(5-indanil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-297)

20

[0364]

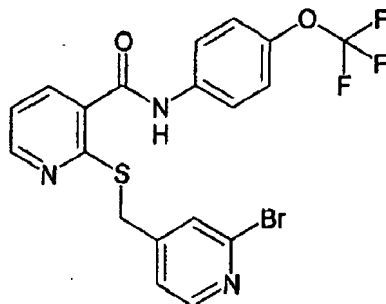


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 2,00- 2,09 (m, 2H), 2,80- 2,87 (m, 4H), 4,41 (s, 2H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,36 (s, 1H)

2-(2-Bromopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-298)

[0365]

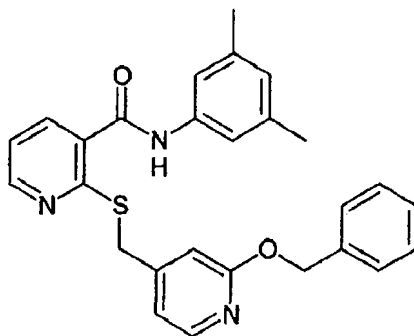


5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,42 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,68 (s, 1H)

10 2-(2-Benciloxipiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-299)

[0366]



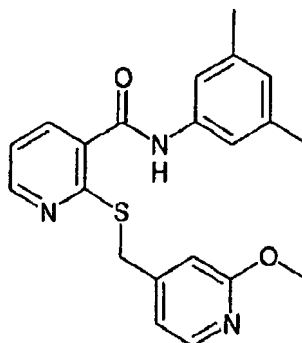
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

15 δ 2,31 (s, 6H), 4,42 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,94 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,26-7,28 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 8,6, 7,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,79 (s, 1 H), 7,87 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metoxipiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-300)

20

[0367]

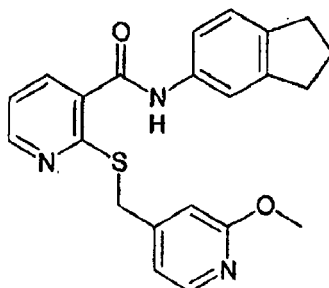


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 2,25 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,81 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,92 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H,) 10,31 (s, 1 H)

N-(5-Indanil)-2-(2-metoxipiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-301)

[0368]

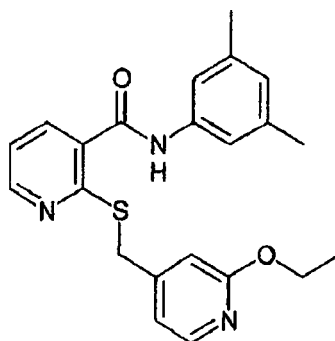


5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 1,99-2,03 (m, 2H), 2,81-2,85 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,81 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 5,2, 0,5 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 10,34 (s, 1H)

10 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-etoxipiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-302)

[0369]



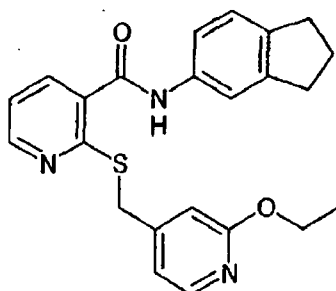
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

15 δ 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,25 (s, 6H), 4,22-4,27 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,97 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,92 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 10,31 (s, 1H)

2-(2-Etoxipiridin-4-ilmetiltio)-N-(5-indanil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-303)

20

[0370]

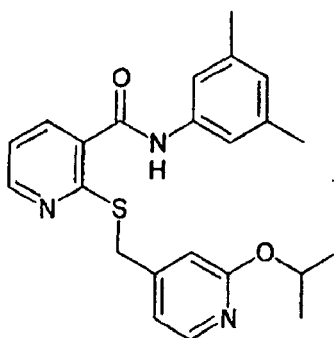


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

25 δ 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,98- 2,04 (m, 2H), 2,80- 2,86 (m, 4H), 4,25 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,97 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5, 2 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,34 (s, 1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-isopropoxipiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-304)

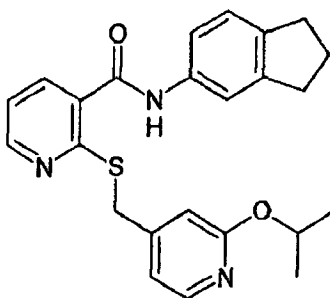
[0371]



- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 1,25 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 2, 25 (s, 6H), 4,36 (s, 2H), 5,20 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,94 (dd, J = 5,2, 1,2 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), 8,02 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,31 (s, 1H)

10 N-(5-Indanil)-2-(2-isopropoxipiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-305)

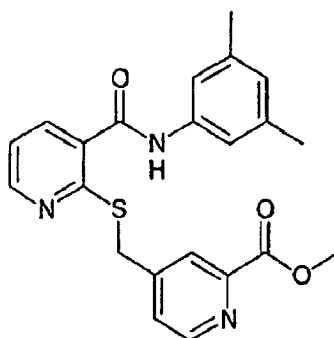
[0372]



- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 1,24 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,98- 2,04 (m, 2H), 2,80- 2,86 (m, 4H), 4,36 (s, 2H), 5,19 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,94 (d d, J = 5,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,34 (s, 1H)

20 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metoxycarbonilpiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-306)

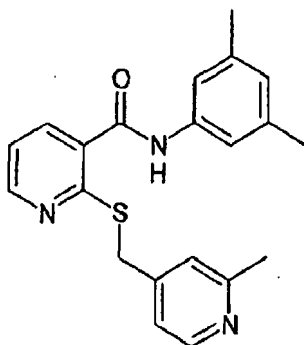
[0373]



- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,25 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,66 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,55,8,60 (m, 2H), 10,30 (s, 1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metilpiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-307)

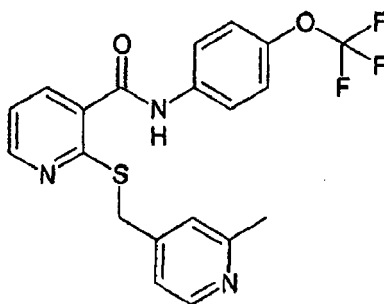
[0374]



5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,25 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,32 (s, 2H), 7,92 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,31 (s, 1H)

10 2-(2-Metilpiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 1-308)

[0375]



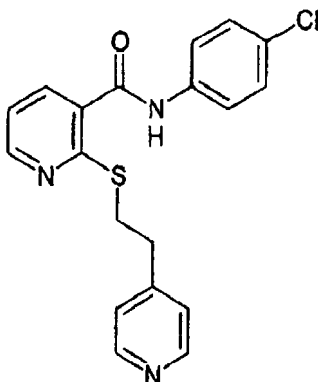
15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,41 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,98 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,66 (s, 1H)

Ejemplo 2

20

N-(4-Clorofenil)-2-[2-(4-piridil)etiltio]piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 2-1)

[0376]



25

[0377] A una suspensión de hidruro sódico al 60% (35 mg, 0,88 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml), se le añadieron sucesivamente una solución de 4-piridinetanotiol (104 mg, 0,75 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) y una solución de 2-cloro-N-(4-clorofenil)piridin-3-carboxamida (200 mg, 0,75 mmol, Compuesto de referencia N° 2-1) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) en refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 2 horas y después se añadió acetato de etilo (40 ml) a la misma. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico:acetato de etilo (3:1). El sólido se secó a presión reducida para dar 240 mg del compuesto diana en forma de un sólido de color blanco.

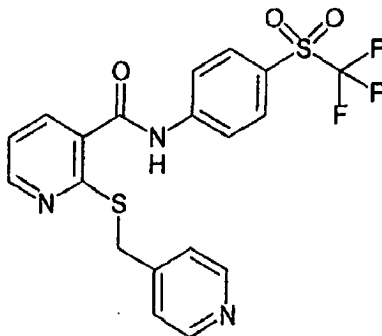
5 (Rendimiento 88%)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,95 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,25-7,31 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,94 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,61 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 10,69 (s, 1H)

10 2-(4-Piridilmetiltio)-N-(4-trifluorometilsulfonilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 2-2)

[0378]



15 [0379] Se añadieron clorhidrato de 4-piridinemetanotiol (0,32 g, 2,0 mmol) y carbonato potásico (0,63 g, 4,5 mmol) a una solución de 2-cloro-N-(4-trifluorometilsulfonilfenil)piridin-3-carboxamida (0,65 g, 1,8 mmol, Compuesto de referencia N° 2-2) en etanol (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno, después la mezcla se agitó a 65 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), después la capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y salmuera (100 ml), y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, después el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 0,29 g del compuesto diana en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento 37%) RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

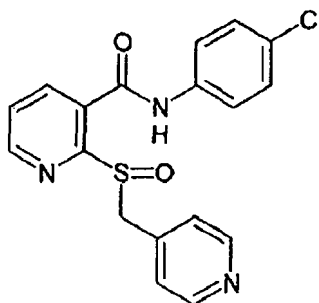
20 δ 4,44 (s, 2H), 7,34 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 8,07 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 4H), 8,45 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 8,64 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 11,19 (s, 1H)

25

Ejemplo 3

N-(4-Clorofenil)-2-(4-piridilmetilsulfonil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 3-1)

30 [0380]



35 [0381] Una solución de ácido m-cloroperoxibenzoico (65%, 160 mg, 0,60 mmol) en cloroformo (2 ml) se añadió a una solución de N-(4-clorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (300 mg, 0,84 mmol, Compuesto N° 1-1) en cloroformo (18 ml) en refrigeración con hielo, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido precipitado en la mezcla de reacción se retiró por filtración y se secó a presión reducida para dar 220 mg del compuesto diana en forma de un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento 69%)

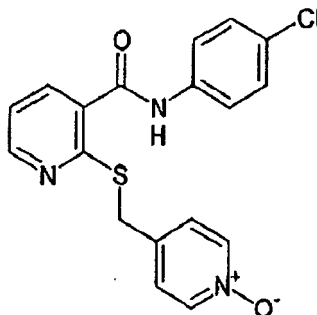
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

40 δ 4,25 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,32 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 2H), 8,87 (m, 1H), 10,80 (s, 1H)

Ejemplo 4

N-(4-Clorofenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 4-1)

5 [0382]



10 [0383] Se añadieron *N,N*-Diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,92 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (212 mg, 0,56 mmol) a una solución de ácido 2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxílico (124 mg, 0,47 mmol, Compuesto de referencia N° 4-1) y 4-cloroanilina (72 mg, 0,56 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió acetato de etilo (30 ml) a la mezcla de reacción, después la capa de acetato de etilo se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y salmuera (50 ml), y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico:acetato de etilo (5:1). Este sólido se secó a 50 °C a presión reducida para dar 113 mg del compuesto diana en forma de un sólido de color pardo. (Rendimiento 65%)

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

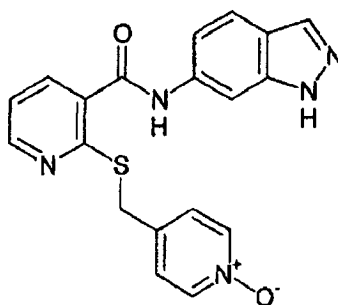
δ 4,38 (s, 2H), 7,30 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,41-7,44 (m, 4H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,98 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 5,2, 1,8 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,6 (s, 1H)

20

[0384] Los siguientes compuestos (N° 4-2-11) se obtuvieron por un método similar al Ejemplo 4.

N-(6-Indazolil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 4-2)

25 [0385]



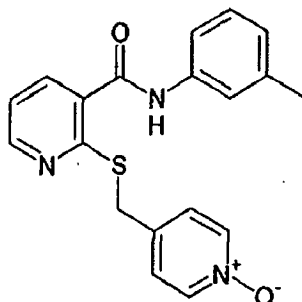
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 4,39 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,42 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,97- 8,01 (m, 2H), 8,01 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 10,60 (s, 1H), 12,97 (s, 1H)

30

N-(3-Metilfenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 4-3)

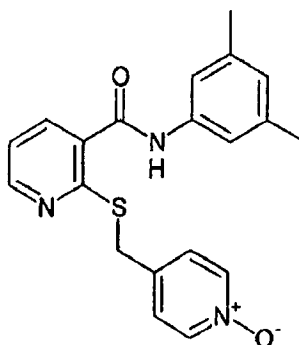
[0386]



5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,30 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 6,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,20- 7,31 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,55 (s, 1 H), 7,95 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 8,59 (dd, $J = 4,9, 1,7$ Hz, 1H), 10,38 (s, 1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 4-4)

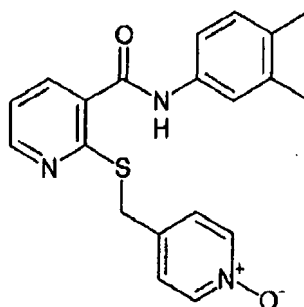
[0387]



15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,25 (s, 6H), 4,38 (s, 2H), 6,76 (s, 1 H), 7,27- 7,34 (m, 3H), 7,40- 7,42 (m, 2H), 7,93 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1 H), 8,09 (dd, $J = 5,1, 2,0$ Hz, 2H), 8,58 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz, 1H), 10,30 (s, 1H)

N-(3,4-Dimetilfenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 4-5)

[0388]

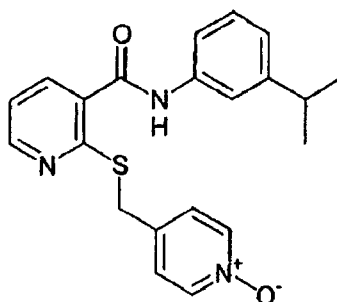


20 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,19 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 7,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,41 (dd, $J = 7,3, 2,0$ Hz, 2H), 7,48 (s, 1 H), 7,94 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1 H), 8,09 (dd, $J = 4,9, 2,0$ Hz, 2H), 8,58 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1H), 10,29 (s, 1H)

25

N-(3-Isopropilfenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 4-6)

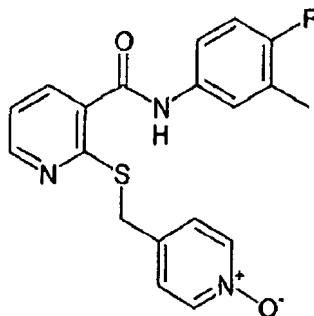
[0389]



5 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 2,87 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H)

10 N-(4-Fluoro-3-metilfenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 4-7)

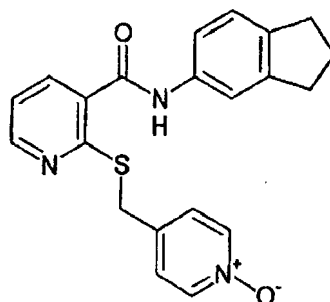
[0390]



15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 2,23 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 7,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 5,2, 1,8 Hz, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,95 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 5,2, 2,7 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,43 (s, 1H)

20 N-(5-Indanil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 4-8)

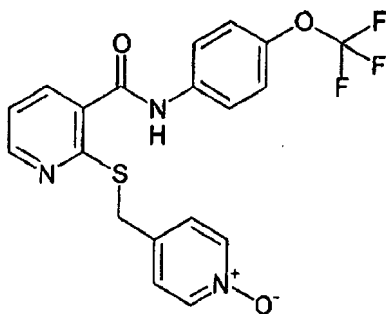
[0391]



25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6)
 δ 1,98-2,03 (m, 2H), 2,80-2,89 (m, 4H), 4,37 (s, 2H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 5,2, 2,1 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 10,30 (s, 1H)

2-(1-Oxopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 4-9)

[0392]

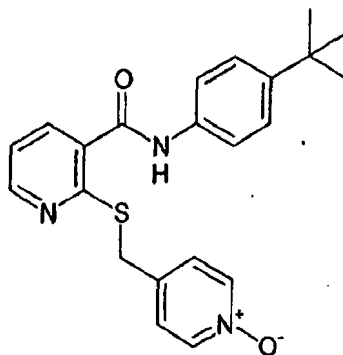


5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 4,39 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,79-7,81 (m, 2H), 7,99 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 10,66 (s, 1H)

N-(4-*tert*-Butilfenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 4-10)

10

[0393]

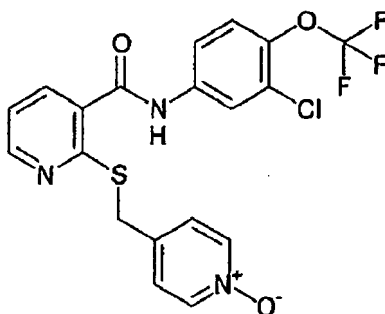


15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 1,27 (s, 9H), 4,38 (s, 2H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 5,2, 2,1 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,94 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 5,2, 2,1 Hz, 2H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1 H), 10,38 (s, 1H)

N-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)-piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 4-11)

20

[0394]

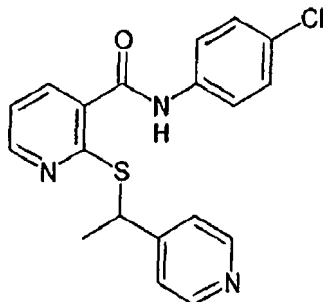


25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)
 δ 4,40 (s, 2H), 7,15 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,56 (dd, J = 8,1, 2,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1 H), 7,92-7,98 (m, 4H), 8,52 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H)

Ejemplo 5

N-(4-Clorofenil)-2-[1-(4-piridil)etil]tio]piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 5-1)

5 [0395]



10 [0396] Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,29 ml, 1,7 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (330 mg, 0,87 mmol) a una solución de ácido 2-[1-(4-piridil)etil]tio]piridin-3-carboxílico (200 mg, 0,77 mmol, Compuesto de referencia N° 5-1) y 4-cloroanilina (110 mg, 0,85 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,0 ml), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadió acetato de etilo (30 ml) a la mezcla de reacción, la capa de acetato de etilo se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) y dos veces salmuera (30 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo resultante por evaporación a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel

15 de sílice para dar 41 mg del compuesto diana en forma de un sólido incoloro. (Rendimiento 14%)

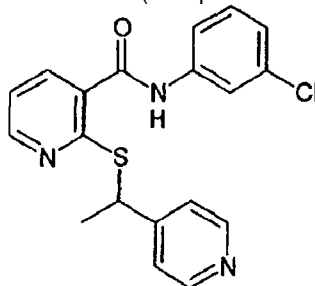
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆)

δ 1,63 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 5,16 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 7,6, 4,6 Hz, 1H), 7,40- 7,43 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,93 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,57 (dd, *J* = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 10,60 (s, 1 H)

20

[0397] El compuesto siguiente (N° 5-2) se obtuvo por un método similar al Ejemplo 5.

N-(3-Clorofenil)-2-[1-(4-piridil)etil]tio]piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 5-2)

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆)

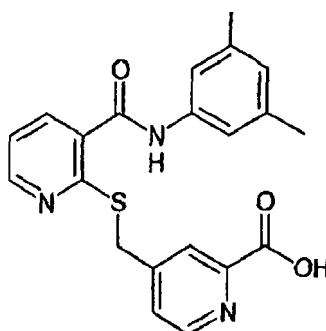
δ 1,63 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 5,16 (c, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,18 (ddd, *J* = 8,1, 2,1, 0,9 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,46 (dd, *J* = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,94 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,58 (dd, *J* = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 10,60 (s, 1H)

Ejemplo 6

30

2-(2-Carboxipiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 6-1)

[0398]



[0399] Una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,5 ml) se añadió a una solución de N-(3,5-dimetilfenil)-2-(2-etoxicarbonilpiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (95 mg, 0,22 mmol, Compuesto N° 1-241) en metanol (2 ml), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (1 ml) a la mezcla de reacción y esta mezcla se diluyó con acetato de etilo (35 ml). La mezcla se lavó con salmuera (20 ml), y después la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, después el residuo resultante se retiró por filtración. El sólido se lavó con éter dietílico y después se secó a 50 °C a presión reducida para dar 74 mg del compuesto diana en forma de un sólido de color naranja. (Rendimiento 84%)

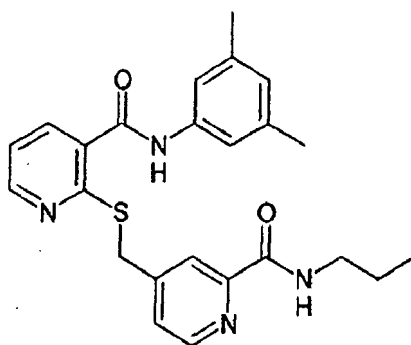
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,25 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,64 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,56-8,59 (m, 2H), 10,31 (s, 1H), 12,50-13,50 (s a, 1H)

Ejemplo 7

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-n-propilaminocarbonilpiridin-4-il-metiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 7-1)

[0400]



[0401] Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (40 µl, 0,23 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (51 mg, 0,14 mmol) a una solución de 2-(2-carboxipiridin-4-ilmetiltio)-*N*-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (42 mg, 0,11 mmol, Compuesto N° 6-1) y *N*-propilamina (34 µl, 0,41 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a temperatura ambiente, esta mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), después la capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (40 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter dietílico. Este sólido se secó a 50 °C, a presión reducida, para dar 21 mg del compuesto diana en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento 46%)

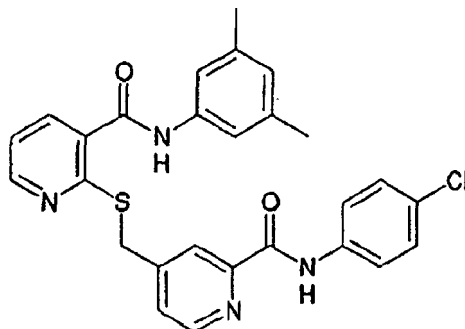
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,48-1,56 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 3,20-3,25 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,60 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,71 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 10,31 (s, 1H)

[0402] Los siguientes compuestos (N° 7-2-4) se obtuvieron por un método similar al Ejemplo 7.

2-[2-(4-Clorofenilaminocarbonil)piridin-4-ilmetiltio]-*N*-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 7-2)

[0403]

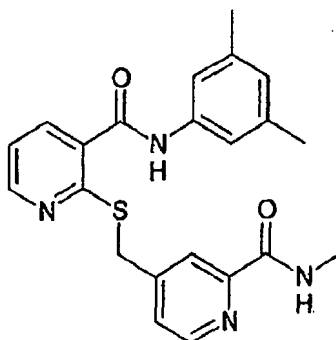


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,25 (s, 6H), 4,55 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,92-7,96 (m, 3H), 8,20 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 10,32 (s, 1H), 10,75 (s, 1H)

N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metilaminocarbonilpiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 7-3)

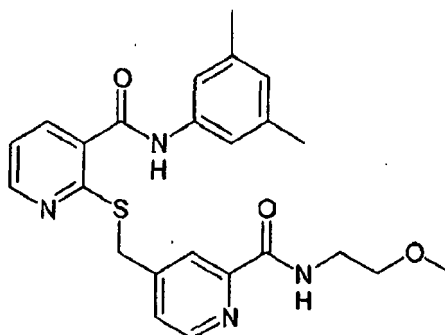
[0404]



- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,25 (s, 6H), 2,79 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,59 (m, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,56 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1 H), 8,71 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 10,32 (s, 1 H)

- 10 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(2-metoxietilaminocarbonil)piridin-4-ilmetiltio]piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 7-4)

[0405]

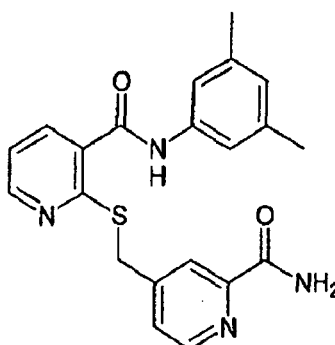


- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 2,25 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,44-3,45 (m, 4H), 4,51 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,61 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,64 (s, 1 H), 10,32 (s, 1H)

Ejemplo 8

- 20 2-(2-Carbamoilpiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 8-1)

[0406]



- 25 [0407] Se añadieron trifenilfosfina (200 mg, 0,76 mmol) y tetrabromuro de carbono (273 mg, 0,82 mmol) a una
 solución de 2-carbamoil-4-(hidroximetil)piridina (101 mg, 0,66 mmol, Compuesto de referencia N° 13-1) en cloruro de
 metileno (3 ml), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente de la solución de
 reacción se evaporó a presión reducida y después, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna
 30 sobre gel de sílice para dar 4-bromometil-2-carbamoilpiridina. Se añadió gota a gota trietilamina (134 pl, 0,96 mmol)

a una solución de éster intermedio de bromo y N-(3,5-dimetilfenil)-2-tiopiridona-3-carboxamida (103 mg, 0,40 mmol, Compuesto de referencia N° 18-1) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a temperatura ambiente, después la mezcla se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), después la capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y salmuera (50 ml), y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 40 mg del compuesto diana en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento 16%)

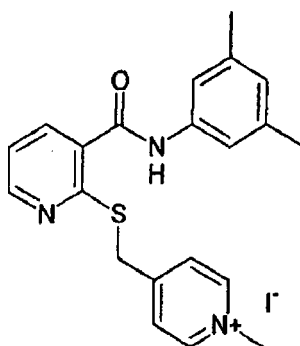
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 2,25 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,56 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1 H), 10,32 (s, 1 H)

Ejemplo 9

Yoduro de N-(3,5-dimetilfenil)-2-[4-(1-metilpiridinio)metiltio]piridin-3-carboxamida (Compuesto N° 9-1)

[0408]



Se añadió yoduro de metilo (36 µl, 0,57 mmol) a una solución de N-(3,5-dimetilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida (100 mg, 0,29 mmol, Compuesto N° 1-106) en acetona (3 ml) a temperatura ambiente, el conjunto se agitó en condiciones de oscuridad durante 28 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 80 mg del compuesto diana en forma de un aceite de color amarillo. (Rendimiento 57%)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

δ 2,28 (s, 6H), 4,37 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,82 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,48 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,63 (s, 1H)

Ejemplos de formulación

A continuación se muestran ejemplos de formulación típicos de los compuestos de la presente invención.

1) Comprimido en 100 mg

[0411]

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

Los comprimidos de acuerdo con la formulación anteriormente mencionada se recubren con 2 mg/comprimido de un agente de recubrimiento, que es un agente de recubrimiento convencional, tal como, hidroxipropilmelticelulosa, macrogol o resina de silicona, para obtener comprimidos recubiertos deseados. Los comprimidos deseados pueden obtenerse cambiando apropiadamente los tipos y las cantidades del compuesto de la presente invención así como los aditivos.

2) Cápsula en 160 mg

[0413]

Compuesto de la presente invención	5 mg
Lactosa	145 mg

[0414] Pueden obtenerse cápsulas deseadas cambiando adecuadamente la proporción de mezcla del compuesto de la presente invención con respecto a lactosa

3) Solución oftálmica en 100 ml

[0415]

Compuesto de la presente invención	100 mg
Cloruro de sodio	900 mg
Polisorbato 80	200 mg
Hidróxido sódico	en cantidad suficiente
Ácido clorhídrico	en cantidad suficiente
Agua purificada estéril	en cantidad suficiente

[0416] Las soluciones oftálmicas deseadas pueden obtenerse cambiando apropiadamente los tipos y las cantidades del compuesto de la presente invención y los aditivos.

Ensayos farmacológicos

1. Ensayos de evaluación de los efectos inhibidores sobre la angiogénesis

[0417] Como uno de los métodos más utilizados para evaluar los efectos inhibidores de los fármacos sobre la angiogénesis, en Cancer Res., 59, 99-106 (1999) se describió un ensayo de acción inhibidora sobre el crecimiento celular usando un sistema de evaluación de reacción de crecimiento HUVEC inducido por VEGF. De acuerdo con el método descrito en la bibliografía mencionada anteriormente, se realizaron ensayos de acción inhibidora de los compuestos de la presente invención sobre el crecimiento celular, se calcularon sus tasas de inhibición sobre el crecimiento celular y los efectos inhibidores de los compuestos de la presente invención sobre la angiogénesis se evaluaron usando, como índices, las tasas obtenidas.

Preparación de soluciones compuesto de ensayo

[0418] Cada compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido (en lo sucesivo en el presente documento con la abreviatura "DMSO"), y la solución obtenida se diluyó con una solución tampón de ácido fosfórico disponible en el comercio (en lo sucesivo en el presente documento con la abreviatura "PBS") para preparar una solución compuesto de ensayo de 20 µg/ml.

Preparación de suspensión de HUVEC

[0419] Se suspendieron HUVEC en medio F12K que contenía suero bovino fetal (en lo sucesivo en el presente documento con la abreviatura "SBF") al 0,5 %, para preparar una suspensión de HUVEC de 2×10^4 células/ml.

Preparación de solución de VEGF

[0420] Se disolvió VEGF en PBS que contenía albúmina de suero bovino al 0,1% y la solución obtenida se diluyó con el medio F12K que contenía SBF al 0,5 % para preparar una solución de VEGF de 400 ng/ml.

Método de ensayo y de medición

[0421]

- 1) La suspensión HUVEC se inoculó en cada cantidad de 100 µl en cada pocillo de una placa de 96 pocillos recubierta con colágeno de tipo I (2×10^3 por pocillo).
- 2) Un día después de la inoculación, la solución compuesto de ensayo se añadió en una cantidad de 5 µl por pocillo.
- 3) Una hora después de añadir la solución compuesto de ensayo, se añadió la solución VEGF en una cantidad de 5 µl por pocillo.
- 4) Tres días después de añadir la solución VEGF, se añadió kit-8 de recuento celular (Dojin Chemical Co., Ltd.) en una cantidad de 10 µl por pocillo.

5) Después de tres horas, la placa mencionada anteriormente se asoció a un absorciómetro (contador multi marca ARVO) y se midió la absorbancia de cada suspensión de pocillo (en lo sucesivo en el presente documento denominado "suspensión compuesto de ensayo") a 450 nm.

6) Se realizó un ensayo de la misma manera que la indicada en 1) a 5) excepto que, en lugar de la solución compuesto de ensayo, se usó DMSO al 1,0 %. Este resultado se usó como un control.

[0422] La incubación se realizó en condiciones de 37 °C, dióxido de carbono al 5 % y aire al 95 % en una incubadora a través de las etapas de ensayo mencionadas anteriormente.

10 Cálculo de las tasas de inhibición del crecimiento celular

[0423] Las tasas de inhibición del crecimiento celular, que son índices de los efectos inhibidores de la angiogénesis, se calcularon mediante la siguiente ecuación de cálculo

15 **[0424]**

Ecuación de cálculo

Tasa de inhibición del crecimiento celular (%) = $100 - \left(\frac{\text{Absorbancia de la suspensión del compuesto de ensayo} - A}{\text{absorbancia del control} - A} \right) \times 100$

20

A: Absorbancia solo de la suspensión celular (célula+medio)

Resultado de ensayo y análisis

25 **[0425]** Como ejemplos de los resultados de ensayo, la Tabla 1 muestra las tasas de inhibición del crecimiento celular (%) de los compuestos de ensayo (Compuestos Nos. 1-1, 1-20, 1-21, 1-22, 1-23, 1-30, 1-35, 1-38, 1-42, 1-47, 1-48, 1-49, 1-50, 1-51, 1-54, 1-55, 1-61, 1-64, 1-65, 1-69, 1-70, 1-72, 1-74, 1-75, 1-77, 1-78, 1-79, 1-80, 1-83, 1-84, 1-85, 1-106, 1-136, 1-137, 1-158, 1-175, 1-213, 1-214, 1-215, 1-216, 1-226, 1-227, 1-228, 1-230, 1-231, 1-232, 1-236, 1-241, 1-296, 1-300, 1-307, 1-308, 4-1, 4-3, 4-4, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11, 5-2, 6-1, 7-1, 7-2, 7-3, 7-4 y 8-1).

30

Tabla 1

Compuesto	Tasa de inhibición del crecimiento celular (%)	Compuesto	Tasa de inhibición del crecimiento celular (%)
1-1	100	1-227	60
1-20	100	1-228	100
1-21	99	1-230	100
1-22	100	1-231	100
1-23	100	1-232	75
1-30	100	1-236	100
1-35	100	1-241	96
1-38	100		
1-42	94		
1-47	100		
1-48	100		
1-49	100		
1-50	94		
1-51	98		
1-54	100		
1-55	100		
1-61	65		
1-64	100		
1-65	100		
1-69	95		
1-70	58		
1-72	100		
1-74	100		
1-75	100		
1-77	100		
1-78	100		
1-79	100		
1-80	100		
1-83	100		
1-84	100		
1-85	95		

(Continuación)

Compuesto	Tasa de inhibición del crecimiento celular (%)	Compuesto	Tasa de inhibición del crecimiento celular (%)
		1-296	100
		1-300	100
		1-307	100
		1-308	32
		4-1	93
		4-3	100
		4-4	100
		4-5	100
		4-6	100
		4-7	100
1-106	100	4-8	98
		4-9	100
1-136	100	4-10	100
1-137	100	4-11	100
1-158	100	5-2	36
1-175	100	6-1	72
		7-1	100
1-213	100	7-2	100
1-214	92	7-3	100
1-215	100	7-4	100
1-216	100	8-1	100
1-226	100		

[0426] Como se muestra en la Tabla 1, los compuestos de la presente invención demuestran excelentes acciones inhibitoras sobre el crecimiento celular. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención tienen excelentes efectos inhibidores sobre la angiogénesis.

2. Ensayos de evaluación de efectos anticancerosos

[0427] Como uno de los métodos más utilizados para evaluar los efectos anticancerosos de los fármacos, en Cancer Res., 59, 5209-5218 (1999) se describió un ensayo de acción inhibitora sobre el crecimiento tumoral usando modelos de cáncer murino. De acuerdo con el método descrito en la bibliografía mencionada anteriormente, se realizaron los ensayos de acción inhibitora de los compuestos de la presente invención sobre el crecimiento tumoral, se calcularon sus tasas de inhibición sobre el peso tisular tumoral y, usando como índices las tasas obtenidas, se evaluaron los efectos anticancerosos de los compuestos de la presente invención.

Preparación de la suspensión del compuesto de ensayo.

[0428] A cada compuesto de ensayo se le añadió una solución acuosa de metilcelulosa al 1 % para realizar su suspensión con un ultrasonido para así preparar una suspensión del compuesto de ensayo de 10 mg/ml.

Preparación de la suspensión de células B16

[0429] Se añadió solución fisiológica a células B16 para preparar una suspensión de células B16 de $3,3 \times 10^7$ células/ml.

Método de ensayo y método de medición

[0430]

- 1) El dorso de cada ratón (ratón C57BL/6, hembra, de seis meses de vida), anestesiado con Nembutal, se rasuró con una depiladora.
- 2) Varios días después del rasurado, la suspensión de células B16 (300 μ l) se inyectó por vía intradérmica en el dorso del ratón anestesiado con Nembutal.
- 3) Desde el día de la inyección de las células B16 (es decir, día cero) hasta el día 10, la suspensión del compuesto de ensayo (100 mg/kg/día) se administró diariamente por vía oral una vez al día.
- 4) Diez días después de la inyección de las células, el ratón se sometió a eutanasia con gas CO₂.
- 5) Se extirpó un tejido tumoral del ratón, y el peso del tejido tumoral se midió con una báscula electrónica.
- 6) Se realizó un ensayo de la misma manera que la indicada en 1) a 5) excepto que, en lugar de la suspensión del compuesto de ensayo, se usó la solución acuosa de metilcelulosa al 1 %, y este resultado se usó como un control.

Cálculo de la tasa de inhibición del peso tisular tumoral

[0431] Las tasas de inhibición del peso tisular tumoral (el promedio de nueve ratones por grupo), que son índices de los efectos anticancerosos, se calcularon a partir de la siguiente ecuación de cálculo.

5

Ecuación de cálculo

$$\text{Tasa de inhibición de peso tisular tumoral (\%)} = 100 \cdot (\text{Mx} / \text{Mo}) \times 100$$

- 10 Mo: Peso tisular tumoral del grupo control
Mx: Peso tisular tumoral del grupo de administración de la solución del compuesto de ensayo

Resultados del ensayo y análisis

- 15 **[0432]** Como ejemplos de resultados del ensayo, la Tabla 2 muestra las tasas de inhibición del peso tisular tumoral de los compuestos de ensayo (Compuestos Nos. 1-21, 1-22, 1-23, 1-38, 1-48, 1-51, 1-54, 1-80, 1-106, 1-136, 1-137, 1-158, 1-230, 1-296, 4-4, 4-8, 4-9 y 4-11)

Tabla 2

Compuesto	Tasa de inhibición del peso tisular tumoral (%)	compuesto	Tasa de inhibición del peso tisular tumoral (%)
1-21	65	1-106	71
1-22	45	1-136	53
1-23	57	1-137	66
1-38	43	1-158	76
1-48	73	1-230	66
1-51	59	1-296	71
1-54	69	4-4	77
1-80	66	4-8	80
		4-9	77
		4-11	62

- 20 **[0433]** Como se muestra en la Tabla 2, los compuestos de la presente invención demostraron excelentes acciones inhibitoras sobre el crecimiento tumoral. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención tienen excelentes efectos anticancerosos.

3) Ensayos de evaluación de efectos antiartríticos

25

[0434] Como uno de los métodos de evaluación más utilizados sobre los efectos antiartríticos de los fármacos, se conoce un ensayo de acción inhibitora sobre el edema en patas usando modelos de artritis por adyuvante en ratas. Se realizaron ensayos de acción inhibitora de edema en patas de los compuestos de la presente invención, se calcularon sus tasas de inhibición de edema en patas y los efectos antiartríticos de los compuestos de la presente invención se evaluaron usando, como índices, las tasas obtenidas.

30

Preparación de la suspensión del compuesto de ensayo

- 35 **[0435]** A cada compuesto de ensayo se le añadió una solución acuosa de metilcelulosa al 1 % para realizar su suspensión, preparando así una suspensión del compuesto de ensayo de 2 mg/ml.

Preparación del adyuvante

- 40 **[0436]** Se añadió parafina líquida a *Mycobacterium-butyricum* para realizar su suspensión para preparar adyuvante de 6 mg/ml.

Método experimental

[0437]

45

1) Para inducir la artritis, el adyuvante (0,1 ml) se inyectó, por vía subcutánea, en una sola pata trasera izquierda de cada rata (rata Lewis, macho, de nueve semanas de vida).

2) Desde el día de la inyección del adyuvante (es decir, día cero) hasta el día 20, la suspensión del compuesto de ensayo (10 mg/kg/día) se administró diariamente, por vía oral, una vez al día consecutivamente.

50

3) El día de la inyección del adyuvante, un día, cuatro días, siete días, 11 días, 14 días, 18 días y 21 días después, cada volumen de la pata de ambas patas traseras se midió con un pletismómetro.

4) Se realizó un ensayo de la misma manera que la indicada en 1) a 3) excepto que, en lugar de la suspensión del compuesto de ensayo, se usó la solución acuosa de metilcelulosa al 1 % y este resultado se usó como un

control.

Método de evaluación

5 **[0438]** En cada grupo de administración del compuesto de ensayo se calculó la tasa de inhibición del edema de cada pata en una pata no tratada con adyuvante (pata con inflamación secundaria) con respecto al edema de la pata en una pata con inflamación secundaria en un grupo control, y los efectos antiartríticos de los compuestos de la presente invención se evaluaron usando, como índices, las tasas obtenidas.

10 Cálculo de las tasas de inhibición del edema de la pata

[0439] Se calcularon las tasas de inhibición del edema de la pata a partir de la siguiente ecuación de cálculo 1 y después, a partir de la ecuación 2, se calcularon las tasas de inhibición del edema de la pata (promedio de ocho ratas por grupo), que son índices de los efectos antiartríticos.

15

Ecuación de cálculo 1

Tasa del edema de la pata (%) = (volumen de la pata después del tratamiento con adyuvante/volumen de la pata antes del tratamiento con adyuvante) X 100

20

Ecuación de cálculo 2

Tasa de inhibición del edema de la pata (%) = $100 - \{(Sx \cdot 100) / (So \cdot 100)\} \times 100$

So: Tasa del edema de la pata del grupo control

Sx: Tasa del edema de la pata del grupo de administración de la suspensión del compuesto de ensayo

25

Resultados de ensayo y análisis

[0440] Como los ejemplos de resultados del ensayo, la Tabla 3 muestra las tasas de inhibición del edema de la pata (%) de los compuestos de ensayo (Compuestos Nos. 1-22, 1-38, 1-54, 1-106, 1-137, 1-158 y 4-4) obtenidos 21 días después.

30

Tabla 3

Compuesto	Tasa de inhibición del edema de la pata (%)	Compuesto	Tasa de inhibición del edema de la pata (%)
1-22	27	1-106	46
1-38	25	1-137	39
1-54	60	1-158	22
		4-4	21

[0441] Como se observa en la Tabla 3, los compuestos de la presente invención demostraron acciones inhibitoras de edema en pata. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención tienen excelentes efectos antiartríticos.

35

4. Ensayos de evaluación de los efectos inhibidores de la neovascularización coroidea

[0442] Como uno de los métodos más utilizados para evaluar los efectos inhibidores de los fármacos sobre la neovascularización coroidea, en Graefe's Arch. Cli. Exp. Ophthalmol., 235, 313-319 (1997) se describió un ensayo de incidencia de neovascularización usando modelos de neovascularización coroidea. De acuerdo con el método descrito en la bibliografía mencionada anteriormente, se realizaron ensayos de incidencia de neovascularización de los compuestos de la presente invención, se calcularon las proporciones de las tasas de incidencia de neovascularización de los compuestos de la presente invención con respecto a una tasa de incidencia de neovascularización del grupo de administración con vehículo (grupo control) y los efectos inhibidores de los compuestos de la presente invención sobre la neovascularización coroidea se evaluaron usando, como índices, las proporciones obtenidas.

45

Preparación de las soluciones del compuesto de ensayo

50

[0443] A cada compuesto de ensayo se le añadió una solución acuosa de metilcelulosa al 1 % para realizar su suspensión preparando así una suspensión del compuesto de ensayo de 6 mg/10 ml. Preparación de modelos de neovascularización coroidea inducida por láser en ratas.

55

- 1) Por vía intramuscular se administró una solución mixta 7:1 (1 ml/kg) de una inyección de clorhidrato de quetamina al 5 % y una inyección de clorhidrato de xilazina al 2 % a las ratas (ratas Noruegas Pardas, macho, de ocho semanas de vida, con un peso 200 a 250 g) para anestesarlas por vía sistémica.
- 2) Para producir midriasis, se instiló en los ojos una solución oftálmica de tropicamida- clorhidrato de fenilefrina (marca registrada: Mydrin-P) y después se realizó la fotocoagulación en una membrana de Bruch de cada rata

usando un aparato de fotocoagulación láser de kriptón. La radiación láser se realizó en ocho manchas por ojo para impedir superficialmente el engrosamiento de los vasos retinales en una sección posterior del fondo ocular y enfocándose en el sitio profundo retinal. Las condiciones de fotocoagulación se ajustaron a 100 µm de tamaño de mancha, 100 mW de rendimiento y 0,1 s de tiempo de coagulación.

3) Después de la fotocoagulación, el fondo ocular se fotografió para confirmar los sitios de fotocoagulación (radiación láser).

Método de ensayo y de medición

[0444]

1) Desde el día de la radiación láser (es decir, día cero) hasta el día 6, la suspensión del compuesto de ensayo (30 mg/kg/día) se administró diariamente por vía oral una vez al día durante siete días.

2) Como grupo de administración con vehículo (grupo control), se realizó un ensayo de la misma manera que la indicada en 1) excepto que, en lugar de la suspensión del compuesto de ensayo, se usó la solución acuosa de metilcelulosa al 1 %, y este resultado se usó como un control.

Método de evaluación.

1) Siete días después de la fotocoagulación, se inyectaron 0,1 ml de una solución acuosa de fluoresceína al 10 % en una vena de la cola de la rata, y se realizó una fotografía del fondo con fluoresceína.

2) A continuación, en la fotografía del fondo con fluoresceína, se consideró como un valor negativo si no se observaba ninguna mancha con filtración de fluorescencia y si se observaba una mancha con filtración de fluorescencia se consideraba como un valor positivo. Los sitios de fotocoagulación en los que se observaba una pequeña filtración de fluorescencia se consideraron positivos cuando se presentaba en dos sitios.

3) Las tasas de incidencia de neovascularización se calcularon de acuerdo con la ecuación de cálculo 1. Las proporciones de las tasas de incidencia de neovascularización de los grupos de administración tratados con el compuesto de ensayo con las del grupo de administración tratado vehículo se calcularon de acuerdo con la ecuación de cálculo 2 a partir de las tasas de incidencia de neovascularización de los grupos de administración respectivos.

Ecuación de cálculo 1

Tasa de incidencia de neovascularización (%) = (número de sitios con fotocoagulación positiva/número total de sitios con fotocoagulación)x100

Ecuación de cálculo 2

Proporción de tasa de incidencia de neovascularización del grupo de administración tratado con compuesto de ensayo con respecto a la del grupo de administración tratado con vehículo (grupo control) (% de control) = Ax/ Aox100

Ao: Tasa de incidencia de neovascularización del grupo de administración tratado vehículo (grupo control) (% de control)

Ax: Tasa de incidencia de neovascularización del grupo de administración tratado con el compuesto de ensayo

Resultados de ensayo y análisis

[0445] Como ejemplos de los resultados de ensayo, la Tabla 4 muestra proporciones (% de control) de las tasas de incidencia de neovascularización de los grupos de administración tratados con el compuesto de ensayo (Compuestos Nos 1-21, 1-23, 1-64, 1-80, 1-106, 1-136, 1-137, 1-296 y 4-4) en comparación con las del grupo de administración tratado con vehículo (grupo control)

Tabla 4

Compuesto	Proporción de tasa de incidencia de neovascularización (% de control)	Compuesto	Proporción de tasa de incidencia de neovascularización (% de control)
1-21	15	1-136	38
1-23	26	1-137	65
1-54	51	1-296	24
1-80	18	4-4	26
1-106	22		

Los valores son el promedio de tres a cuatro individuos y de seis a ocho ojos.

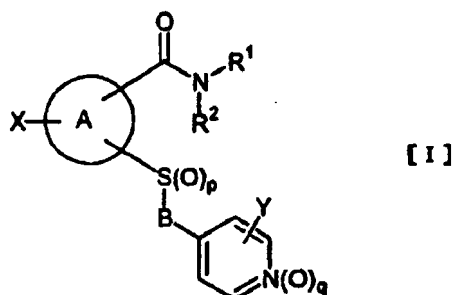
[0446] Como se muestra en la Tabla 4, los compuestos de la presente invención demuestran tasas de incidencia de neovascularización más bajas en comparación con las del vehículo y tienen efectos inhibidores sobre la neovascularización coroidea.

Aplicabilidad industrial

5 **[0447]** La presente invención proporciona agentes terapéuticos para enfermedades en las cuales está implicada la angiogénesis o el aumento de la permeabilidad vascular, particularmente como agentes terapéuticos para el cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía de prematuros, veno-oclusión retinal, angiopatía coroidea polipoidea, edema macular diabético, psoriasis vulgaris, arterioesclerosis pultácea y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general [I] o una sal del mismo,



en la que el anillo "A" es un anillo aromático de seis miembros que puede estar condensado con un anillo cicloalcano;

"B" es alquileo;

R¹ y R², iguales o diferentes, son hidrógeno, hidroxilo, alcoxi que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, ciano y nitro o alcoxi sin sustituir, ariloxi que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o ariloxi sin sustituir, alquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilo sustituido con halógeno, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquilo sin sustituir, cicloalquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o cicloalquilo sin sustituir, arilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con éster de carboxilo, alquilo sustituido con ciano, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con alquilsulfonilo, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, alquiltio sustituido con halógeno, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tioxo, ciano, nitro, grupo sulfónico, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo sustituido con halógeno y arilsulfonilo o arilo sin sustituir, heterociclo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con carboxilo o éster del mismo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tioxo, ciano y nitro o heterociclos sin sustituir, amino, alquilamino, teniendo uno o varios grupos en su resto alquilo como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxi o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquilamino sin sustituir, arilamino, teniendo uno o varios grupos en su resto arilo como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquilamino sin sustituir, o acilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxi o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o acilo sin sustituir;

R¹ y R² pueden unirse entre sí para formar un heterociclo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con carboxilo o éster del mismo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tioxo, ciano y nitro o heterociclo sin sustituir;

X e Y, iguales o diferentes, son uno o varios grupos seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, ciano y nitro o alcoxi sin sustituir, ariloxi que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o ariloxi sin sustituir, alquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno,

hidroxi, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilo sustituido con halógeno, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquilo sin sustituir, cicloalquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o cicloalquilo sin sustituir, arilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxi, alquilo sustituido con éster de carboxilo, alquilo sustituido con ciano, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con alquilsulfonilo, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, alquiltio sustituido con halógeno, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tiocarbonil tioxo, ciano, nitro, grupo sulfónico, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo sustituido con halógeno y arilsulfonilo o arilo sin sustituir, mercapto, alquiltio que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquiltio sin sustituir, ariltio que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o ariltio sin sustituir, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, ciano y nitro;

p es 0, 1 o 2; y

q es 0 o 1.

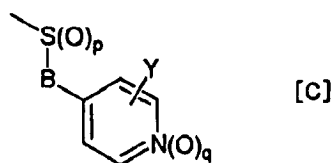
2. El compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el heterociclo aromático de seis miembros es un anillo de piridina, un anillo de piridazina, un anillo de pirimidina, un anillo de pirazina, un anillo de [1,2,3]triazina, un anillo de [1,2,4]triazina o un anillo de [1,2,3,4]tetrazina en la fórmula general [I].

3. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo cicloalcano es un anillo ciclopentano, un anillo ciclohexano, un anillo cicloheptano o un anillo ciclooctano en la fórmula general [I].

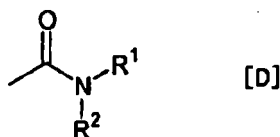
4. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo "A" es un anillo de piridina, un anillo de piridazina, un anillo de pirimidina, un anillo de pirazina, un anillo de [1,2,3]triazina, un anillo de [1,2,4]triazina, un anillo de [1,2,3,4]tetrazina, un anillo de tetrahydroquinolina, un anillo de tetrahydroisoquinolina, un anillo de tetrahydroquinoxalina o un anillo de tetrahydrocinolina en la fórmula general [I].

5. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el anillo "A" es un anillo de piridina o un anillo de pirazina en la fórmula general [I].

6. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que una estructura parcial [C]



y una estructura parcial [D]



están enlazadas a átomos de carbono adyacentes en el anillo "A" en la fórmula general [I].

7. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, en el que una estructura parcial [C] y una estructura parcial [D] están enlazadas a átomos de carbono adyacentes en el anillo "A", y las posiciones de los átomos de carbono están en posición alfa y en posición beta con respecto al heteroátomo en el anillo "A", en la fórmula general [I].

8. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R¹ y R², iguales o diferentes, son hidrógeno, alcoxi que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, alcoxi, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, ciano y nitro o alcoxi sin sustituir, alquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilo sustituido con halógeno, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, formilo, alquilcarbonilo,

arilcarbonilo, ciano y nitro o alquilo sin sustituir, cicloalquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o cicloalquilo sin sustituir, arilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con éster de carboxilo, alquilo sustituido con ciano, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con alquilsulfonilo, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, alquiltio sustituido con halógeno, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tiocarbonil tioxo, ciano, nitro, grupo sulfónico, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo sustituido con halógeno y arilsulfonilo o arilo sin sustituir, heterociclo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con carboxilo o éster del mismo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tioxo, ciano y nitro o heterociclos sin sustituir, alquilamino, teniendo uno o varios grupos en su resto alquilo como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquilamino sin sustituir o arilamino, teniendo uno o varios grupos en su resto arilo como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o arilamino sin sustituir; R^1 y R^2 pueden unirse entre sí para formar un heterociclo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con carboxilo o éster del mismo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tioxo, ciano y nitro o heterociclo sin sustituir;

X e Y son uno o varios grupos seleccionados entre hidrógeno, halógeno, alcoxi que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, ciano y nitro o alcoxi sin sustituir, alquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilo sustituido con halógeno, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquilo sin sustituir, alquiltio que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquiltio sin sustituir, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo y ciano; y p es 0 o 1 en la fórmula general [I].

9. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que

R^1 es hidrógeno, alcoxi que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, ciano y nitro, alquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilo sustituido con halógeno, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, arilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, alcoxi sustituido con arilo, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con éster de carboxilo, alquilo sustituido con ciano, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con alquilsulfonilo, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, alquiltio sustituido con halógeno, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tiocarbonil tioxo, ciano, nitro, grupo sulfónico, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo sustituido con halógeno y arilsulfonilo o arilo sin sustituir, heterociclo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, ariloxi, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con carboxilo o éster del mismo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tioxo, ciano y nitro o heterociclo sin sustituir, alquilamino sin sustituir o arilamino, teniendo uno o varios grupos en su resto arilo como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro;

R^2 es hidrógeno o alquilo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, alqueno, arilo, arilo sustituido con halógeno, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, ciano y nitro o alquilo sin sustituir;

R¹ y R² pueden unirse entre sí para formar un heterociclo que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, arilo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, alquilo sustituido con hidroxilo, alquilo sustituido con carboxilo o éster del mismo, cicloalquilo, arilo, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, amino sustituido con acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, oxo, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, tioxo, ciano y nitro o heterociclo sin sustituir;

X es uno o varios grupos seleccionados entre hidrógeno, halógeno y alquilo sin sustituir; y

Y es uno o varios grupos seleccionados entre hidrógeno, halógeno, alcoxi que tiene uno o varios grupos como uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido con arilo, arilo, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con alcoxi, heterociclos, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo, ciano y nitro o alcoxi sin sustituir, alquilo sin sustituir, alquiltio sin sustituir, carboxilo o éster del mismo o amida del mismo y ciano en la fórmula general [I].

10. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:

N-(4-Clorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 2-(4-Piridilmetiltio)-N-(3-quinolil)piridin-3-carboxamida,
 2-(4-Piridilmetiltio)-N-(6-quinolil)piridin-3-carboxamida,
 N-(3-Isoquinolil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(Indazol-5-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-Fenil-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(3-Isopropilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(3-Clorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 2-(4-Piridilmetiltio)-N-(3-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
 N-(4-Metilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 2-(4-Piridilmetiltio)-N-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-carboxamida,
 N-(4-N-Propilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(4-N-Butilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(4-*tert*-Butilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 2-(4-Piridilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
 N-(4-Isopropoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(4-Etoxicarbonilmetilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(4-Dimetilaminofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(3-Metilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(2,4-Difluorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(4-Cloro-3-trifluorometilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(4-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(3-Cloro-4-metilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(4-Cloro-3-metilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(3,4-Dimetilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(3-Fluoro-5-trifluorometilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(3,5-Diclorofenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(5-Cloro-2,4-dimetoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(5-Indanil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 2-(4-Piridilmetiltio)-N-(4-trifluorometiltiofenil)piridin-3-carboxamida,
 N-(3-Metil-4-trifluorometoxifenil)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-fluoropiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 2-(2-Fluoropiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)-piridin-3-carboxamida,
 2-(2-Fluoropiridin-4-ilmetiltio)-N-(5-indanil)piridin-3-carboxamida,
 2-(2-Cloropiridin-4-ilmetiltio)-N-(5-indanil)piridin-3-carboxamida,
 2-(2-Cloropiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
 2-(2-Cloropiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)-piridin-3-carboxamida,
 2-(3-Cloropiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
 2-(2-Bromopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metiltiopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(4-Clorofenil)-2-(2-metiltiopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 2-(2-Cianopiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
 2-(2-Etoxicarbonilpiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)-piridin-3-carboxamida,
 N-(Indazol-6-il)-2-(4-piridilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 2-(2-Bromopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)-piridin-3-carboxamida,
 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metoxipiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,

- N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metilpiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 2-(2-Metilpiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)-piridin-3-carboxamida,
 N-(4-Clorofenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(3-Metilfenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 5 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(3,4-Dimetilfenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(3-Isopropilfenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(4-Fluoro-3-metilfenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(5-Indanil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 10 2-(1-Oxopiridin-4-ilmetiltio)-N-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carboxamida,
 N-(4-*tert*-Butilfenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(3-Cloro-4-trifluorometoxifenil)-2-(1-oxopiridin-4-ilmetiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(3-Clorofenil)-2-[1-(4-piridil)etiltio]piridin-3-carboxamida,
 2-(2-Carboxipiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
 15 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-N-propilaminocarbonilpiridin-4-il-metiltio)piridin-3-carboxamida,
 2-[2-(4-Clorofenilaminocarbonil)piridin-4-ilmetiltio]-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida,
 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-(2-metilaminocarbonilpiridin-4-il-metiltio)piridin-3-carboxamida,
 N-(3,5-Dimetilfenil)-2-[2-(2-metoxietilaminocarbonil)piridin-4-ilmetiltio] piridin-3-carboxamida y
 20 2-(2-Carbamoilpiridin-4-ilmetiltio)-N-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-carboxamida.

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o una sal del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Un agente terapéutico que, como ingrediente activo, comprende el compuesto, o una sal del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento de cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía de prematuros, vena-oclusión retinal, angiopatía coroidea polipoidea, edema macular diabético, psoriasis vulgaris o arterioesclerosis pultácea.
13. El compuesto, o una sal del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de cáncer, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, retinopatía de prematuros, vena-oclusión retinal, angiopatía coroidea polipoidea, edema macular diabético, psoriasis vulgaris o arterioesclerosis pultácea.