

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0716590-0 A2**

(22) Data de Depósito: 05/10/2007
(43) Data da Publicação: 26/12/2012
(RPI 2190)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 417/14
A61K 31/155
A61K 31/4439
A61K 31/4545
A61K 31/5377
A61K 38/00
A61K 38/28
A61K 45/00
A61P 3/04
A61P 3/10
A61P 43/00

(54) **Título:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E AGENTE PARA TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DA DIABETES OU OBESIDADE

(30) **Prioridade Unionista:** 06/10/2006 JP 2006-275824

(73) **Titular(es):** Banyu Pharmaceutical CO., LTD.

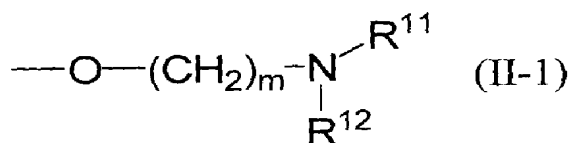
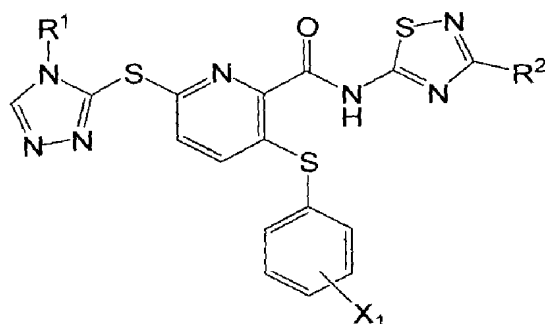
(72) **Inventor(es):** Masanori Asai, Noriaki Hashimoto, Teruyuki Nishimura, Yufu Sagara

(74) **Procurador(es):** Bhering Advogados

(86) **Pedido Internacional:** PCT JP2007070014 de 05/10/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/044777 de 17/04/2008

(57) **Resumo:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E AGENTE PARA TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DA DIABETES OU OBESIDADE. São fornecidos um composto de fórmula (I) e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, os quais têm um efeito de ativação de glucoquinase e são então úteis para o tratamento da diabetes e obesidade. Na fórmula, R^1 e R^2 cada independentemente representam m grupo alquil mais baixo; X^1 representa um grupo de fórmula (II-1) (onde R^{11} e R^{12} cada independentemente representam um átomo de hidrogênio ou um grupo alquil mais baixo, ou tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, R^{11} e R^{12} podem formar um anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio (um átomo de carbono constituindo o anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio pode ser substituídos por um átomo de oxigênio), ou tomados juntos com um átomo de carbono em $(CH_2)_m$, R^{11} e R^{12} podem formar um anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio; m indica um número inteiro de 1 a 3)



**COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E AGENTE PARA TRATAMENTO
E/OU PREVENÇÃO DA DIABETES OU OBESIDADE**

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a um ativador de
5 glucoquinase compreendendo um derivado de 2-
piridinacarboxamida como o ingrediente ativo deste. Ainda,
esta se refere a um novo derivado de 2-piridinacarboxamida.

FUNDAMENTO DA TÉCNICA:

Glucoquinase (GK) (ATP: D-hexose 6-fosfotransferase, EC
10 2.7.1.1) é uma (hexoquinase IV) de quarto hexoquinases
mamíferas. A hexoquinase é uma enzima de primeiro estágio na
glicólise e catálise de uma reação a partir de glicose para
hexafosfato de glicose. Na sua expressão, a glucoquinase é
limitada essencialmente em células beta do pâncreas e do
15 fígado, e esta controla a etapa de limitação da velocidade do
metabolismo da glicose nestas células assim representando um
papel importante no sacarometabolismo sistemático. A
glucoquinase em células beta do pâncreas e do fígado diferem
uma da outra no ponto da seqüência do ácido 15-amina N-
20 terminal devido a diferença na combinação entre elas, mas
elas são as mesmas no que diz respeito a propriedade
enzimática. A atividade enzimática das outras três
hexoquinases (I, II, III) exceto a glucoquinase que é
saturada em uma concentração de glicose de no máximo 1 mM,
25 mas a K_m da glucoquinase para glicose é 8 mM e está perto de
um nível de glicose do sangue fisiológico. Então, de acordo
com a mudança do nível de glicose do sangue de um nível de
glicose do sangue normal (5 mM) para um nível de glicose do
sangue aumentado após as refeições (10 a 15 mM), o
30 metabolismo de glicose intercelular é acelerado através da
glucoquinase.

Desde dez anos há, uma hipótese de que a glucoquinase
pode atuar como um sensor de glicose em células beta do
pâncreas e do fígado foi proposta (por exemplo, Garfinkel D,
35 et al., "Computer modeling identifies glucoquinase as glicose
sensor of pancreatic beta-cells", American Journal Physiology,

Vol. 247 (3Pt2), 1984, pp.527-536. Um resultado de ratos manipulados geneticamente com glucoquinase recente confirmou que a glucoquinase desempenha realmente um papel importante na homeostase sistemática da glicose. Os ratos nos quais o gene da glucoquinase foi interrompido morrem logo após seu nascimento (por exemplo, veja Grupe A. et al., " Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic beta cell glucoquinase in maintaining glucose homeostasis", Cell, Vol. 83, 1995, pp. 69-78), mas por outro lado, os ratos normais ou do diabético nos quais a glucoquinase foi expressada excessivamente têm um nível de glicose do sangue reduzida (por exemplo, Ferre T. et al., "Correction of diabetic alterations by glucoquinase", Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A., Vol. 93, 1996, pp. 7225-7230). Com o aumento na concentração de glicose nisso, a reação das células beta do pâncreas e aquela das células do fígado são ambas em direção a redução no nível de glicose do sangue, diferindo assim uma das outras. As células beta do pâncreas vêm segregar mais insulina, e o fígado pega o açúcar para armazená-la como glicogênio desse modo e simultaneamente reduz a liberação do açúcar.

Para esse efeito, a mudança na atividade enzimática da glucoquinase representa um papel importante na homeostase da glicose do mamífero através das células beta do fígado e do pâncreas. No caso de um diabético jovem que é referido como MODY2 (diabete do adulto de início no jovem), a mutação de um gene de glucoquinase foi encontrada, e a redução da atividade da glucoquinase causa o aumento do nível de glicose do sangue (por exemplo, veja Vionnet N. et al., "Nonsense mutation in the glucoquinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus", Nature Genetics, Vol. 356, 1992, pp. 721-722). Por outro lado, uma linhagem tendo a mutação da atividade crescente da glucoquinase foi encontrada, e aqueles da linha de família mostraram sintomas de baixo nível de glicose do sangue (por exemplo, veja Glaser B. et al., "Familial hyperinsulinism caused by an activating

glucoquinase mutation", New England Journal Medicine, Vol. 338, 1998, pp. 226-230).

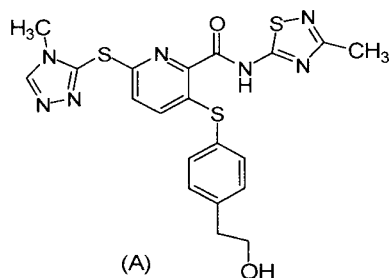
Destes, a glucoquinase atua como um sensor de glicose e desempenha um papel importante na homeostase da glicose igualmente nos seres humanos. Por outro lado, o controle do nível de glicose do sangue utilizando um sistema de sensor de glucoquinase pode ser possível em muitos pacientes com diabetes tipo-II. Pode-se esperar que uma substância de ativação por glucoquinase tenha uma secreção de insulina promovendo o efeito em células beta do pâncreas e tenha uma aceleração da absorção do açúcar e atividade de inibição da liberação do açúcar no fígado, e conseqüentemente pode ser útil como um remédio para pacientes com diabetes tipo-II.

Recentemente, tornou-se esclarecido que a célula beta do pâncreas tipo glucoquinase é limitadamente expressa localmente em cérebros do rato, especial no hipotálamo ventromedial (VMH) deste. Cerca de 20% de neurócitos no VMH são referidos como nêutrons responsivos a glicose, e tem sido precedentemente considerado que eles podem desempenhar um papel importante no controle de peso do corpo. Quando a glicose é administrada a um cérebro de rato, a seguir esta reduz a quantidade de ingestão; mas quando o metabolismo da glicose é retardado através da administração intracerebral de glucosamina, uma glicose análoga, então causa a hiperfagia. De uma experiência electride isiológica, admite-se que os neurônios responsivos a glicose são ativados de acordo com uma mudança fisiológica da concentração de glicose (5 a 20 mM), mas quando os metabolismos da glicose são inibidos pela glucosamina ou por semelhantes, então sua atividade é retardada. No sistema de concentração-sensível da glicose no mecanismo mediado por glicose VMH é antecipado como a secreção de insulina nas células beta do pâncreas. Dessa forma, pode haver uma possibilidade de que uma substância para a ativação da glucoquinase no VMH além das células beta do fígado e do pâncreas, pode ser eficaz não somente para a correção do nível de glicose do sangue mas também para a

solução de obesidade que é problemática em muitos pacientes com diabetes tipo-II.

A partir da descrição acima, um composto tendo efeito de ativação por glucoquinase é útil para remédios e/ou preventivos para diabetes, ou para remédios e/ou preventivos para complicações crônicas da diabetes como retinopatia, nefropatia, neurose, cardiopatia isquêmica, arteriosclerose, e ainda para remédios e/ou preventivos para obesidade.

Para compostos similares a derivados de 2-piridinacarboxamida da invenção no que diz respeito a sua estrutura, por exemplo, um composto da seguinte fórmula (A) é descrito (ver WO2004/081001):



O composto de fórmula (A) é similar aos compostos da presente invenção onde eles têm um grupo metil na posição 4 do grupo triazol e tem um grupo metil na posição 3 do grupo tiadiazol deste, mas os compostos da presente invenção não tem um grupo hidroxialquil no grupo fenil deste.

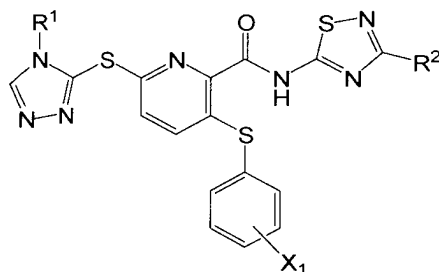
Exceto o composto de fórmula (A), a Patente de Referência 1 descreve compostos não concretos tendo um grupo metil na posição 4 do grupo triazol e tendo um grupo metil na posição 3 do grupo tiadiazol deste.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Um objeto da presente invenção é fornecer um remédio e/ou um preventivo para diabetes, capaz de se ligar à glucoquinase para aumentar a atividade da glucoquinase, e fornecer um agente anti-obesidade tendo uma ação de estimular um centro de saciedade pela activação da glucoquinase.

Os presentes inventores também trabalharam assiduamente para fornecer compostos que tem melhor perfil a não ser efeito farmacológico.

Como resultado, eles descobriram que os compostos representados pela fórmula (I):



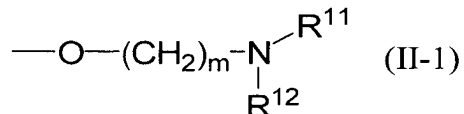
(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste,

5 (onde:

R1 e R2 cada independentemente representam um grupo alquil baixo;

X1 representa um grupo de uma fórmula (II-1):



10 onde:

R11 e R12 cada independentemente representam um átomo de hidrogênio ou um grupo alquil baixo;

tomado junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são presos, R11 e R12 podem formar um anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio (um átomo de carbono que constitui o anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio pode ser substituído por um átomo de oxigênio); ou um átomo de carbono de (CH2)m e R11 ou R12 tomados juntos podem formar um anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio;

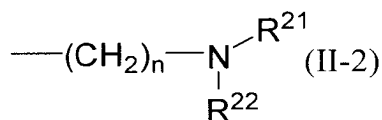
tal anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio pode ser substituído com um grupo oxo;

um átomo de nitrogênio ao qual R11 e R12 são presos pode ser adicionado com um átomo de oxigênio;

25 qualquer átomo(s) de carbono em (CH2)m pode ser substituído por um grupo alquil mais baixo; e

m indica um número inteiro de 1 a 3,

ou um grupo de uma fórmula (II-2):



onde:

R²¹ e R²² cada independentemente representam umum átomo de hidrigênio ou umum grupo alquil mais baixo;ou

5 R²¹, R²² e um átomo de nitrogênio ao qual eles são presos podem may formar um anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio;

tal anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio pode ser substituído por um grupo oxo;

10 qualquer átomo(s) de carbono em (CH₂)_n pode ser substituído por um grupo alquil mais baixo; e

n indica um número inteiro 0 ou 1)

tem as vantagens de que eles tem uma potênia farmacêutica acima dos medicamentos já existentes para
15 diabetes e que eles tem melhorado muito na solubilidade e/or efeito farmacológico effect.

Os derivados de 2-piridinacarboxamida e seus sais farmaceuticamente aceitáveis de fórmula (I) da invenção tem um forte efeito de ativação por glucoquinase, e são úteis
20 para o tratamento e/ou prevenção da diabetes, complicações da diabetes ou obesidade.

Esta invenção se refere a uma composição farmaceutica compreendendo o composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como um ingrediente ativo.

25 Esta invenção também se refere a um agente para o tratamento e/ou prevenção da diabetes ou obesidade compreendendo o composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como um ingrediente ativo.

Os compostos da invenção são aplicáveis para a diabetes
30 de qualquer tipo de diabetes melito insulinodependente (IDDM) e diabetes melito não-insulinodependente (NIDDM).

Complicações da diabetes como referidas aqui são as desordens a serem causadas pela diabetes. Concretamente, as complicações de diabetes incluem, por exemplo, nefropatia

diabética, retinopatia diabética, neurose diabética, e arteriosclerose diabética.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

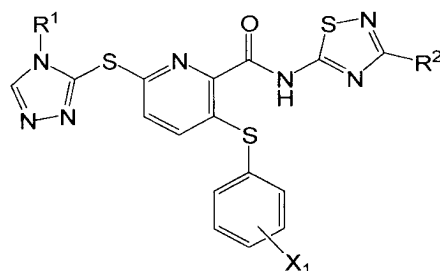
Os significados dos termos utilizados na presente
5 descrição são descritos abaixo, e os compostos da invenção são descritos em mais detalhes.

"Átomo de halogênio" inclui, por exemplo, um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, um átomo de iodo.

10 "Grupo alquil mais baixo", significa um grupo alquil linear ou ramificado com 1 a 6 átomos de carbono, incluindo, por exemplo, um grupo metil, um grupo etil, um grupo propil, um grupo isopropil, um grupo butil, um grupo isobutil, um grupo sec-butil, um grupo terc-butil, um grupo pentil, um
15 grupo isoamil, um grupo neopentil, um grupo isopentil, um grupo 1,1-dimetilpropil, um grupo 1-metilbutil, um grupo 2-metilbutil, um grupo 1,2-dimetilpropil, um grupo hexil, um grupo isohexil, um grupo 1-metilpentil, um grupo 2-metilpentil, um grupo 3-metilpentil, um grupo 1,1-
20 dimetilbutil, um grupo 1,2-dimetilbutil, um grupo 2,2-dimetilbutil, um grupo 1,3-dimetilbutil, um grupo 2,3-dimetilbutil, um grupo 3,3-dimetilbutil, um grupo 1-etilbutil, um grupo 2-etilbutil, um grupo 1,2,2-trimetilpropil, um grupo 1-etil-2-metilpropil.

25 "Grupo alcoxi", significa um grupo hidroxila do qual o átomo de hidrogênio é substituído pelo referido grupo alquil mais baixo, e inclui, por exemplo, um grupo metoxi, um grupo etoxi, um grupo propoxi, um grupo isopropoxi, um grupo butoxi, um grupo sec-butoxi, um grupo terc-butoxi, um grupo
30 pentiloxi, um grupo isopentiloxi, um grupo hexiloxi, um grupo isohexiloxi.

Para obter uma descrição mais concreta os compostos de fórmula (I) da invenção:



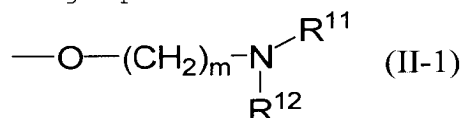
(I)

[onde os símbolos têm o mesmo significado como acima], os símbolos utilizados na fórmula (I) são descritos a seguir, com referência aos seus exemplos.

5 R^1 e R^2 cada independentemente representam um grupo alquil mais baixo.

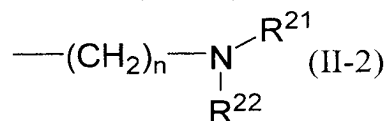
"Grupo alquil mais baixo", para R^1 e R^2 tem o mesmo significado que o acima definido "grupo alquil mais baixo". Destes, de preferência, R^1 e R^2 cada, independentemente, 10 representam um grupo metil, um grupo etil, um grupo n-propil ou um grupo isopropil, ainda mais preferível R^1 e R^2 cada, independentemente, representam um grupo metil ou um grupo etil, ainda mais preferível R^1 e R^2 são grupos metil.

X_1 representa um grupo de uma fórmula (II-1):



15

(onde os símbolos têm o mesmo significado como acima), ou um grupo de uma fórmula (II-2):



(onde os símbolos têm o mesmo significado como acima).

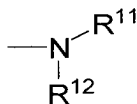
20 O grupo de fórmula (II-1) é descrito.

R^{11} e R^{12} cada independentemente representam um átomo de hidrogênio ou um grupo alquil mais baixo.

"Grupo alquil mais baixo" para o R^{11} e R^{12} tem o mesmo significado que o acima definido "grupo alquil mais baixo".

25 Concretamente, inclui, por exemplo, um grupo metil, um grupo etil, um grupo isopropil, um grupo n-propil.

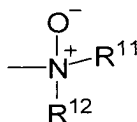
Concretamente, o grupo de uma fórmula:



no qual R^{11} e R^{12} cada, independentemente, representam um átomo de hidrogênio ou um grupo alquil mais baixo, inclui, por exemplo, um grupo amina, um grupo metilamina, um grupo dimetilamina, um grupo etilamina, um grupo dietilamina, um grupo etilmetilamina.

Quando R^{11} e R^{12} cada, independentemente, representam um átomo de hidrogênio ou um grupo alquil mais baixo e, então um átomo de oxigênio pode ser adicionado ao átomo de nitrogênio ao qual R^{11} e R^{12} se ligam.

Concretamente, o grupo de uma fórmula:



com um átomo de oxigênio adicionado ao mesmo inclui, por exemplo, um grupo dimetilnitroril, um grupo dietilnitroril, um grupo etilmetilnitroril.

Tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, R^{11} e R^{12} podem formar um anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio, e um átomo de carbono para constituir um anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio, pode ser substituído por um átomo de oxigênio.

Tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, quando R^{11} e R^{12} formam um anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio, eles podem se ligar entre si, em qualquer posição de ligação do mesmo.

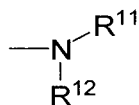
Um dos R^{11} ou R^{12} pode formar, em conjunto com um átomo de carbono em $(\text{CH}_2)_m$ na fórmula (II-1), um anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio.

Concretamente, "anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio", no caso em que, tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, R^{11} e R^{12} formam um anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio (no qual um átomo de carbono, a fim de constituir o anel pode ser

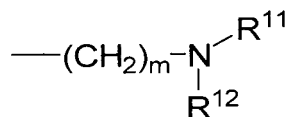
substituído por um átomo de oxigênio), inclui, por exemplo, um grupo azetidin-1-il, um grupo pirrolidin-1-il, um grupo (2R)-2-metilpirrolidin-1-il, um grupo (2S)-2-metilpirrolidin-1-il, um grupo piperidin-1-il, um grupo hexametileneimin-1-il, um grupo morfolin-4-il.

Concretamente, o anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio no caso de uma das formas de R^{11} ou R^{12} , em conjunto com um átomo de carbono em $(CH_2)_m$ na fórmula (II-1), um anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio inclui, por exemplo, um grupo 1-metilazetidin-3-il, um grupo 1-etilazetidin-3-il, um grupo 1-isopropilazetidin-3-il, um grupo 1-isopropilpirrolidin-3-il, um grupo 1-metilpirrolidin-2-il, um grupo pirrolidin-3-il, um grupo 1-metilpirrolidin-3-il, um grupo 1-etilpirrolidin-3-il, um grupo 1-metilpiperidin-4-il.

No seguinte grupo:



na fórmula (II-1), quando R^{11} e R^{12} formam, em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, um anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio, ou nos seguinte grupo:



quando R^{11} ou R^{12} formam, em conjunto com um átomo de carbono em $(CH_2)_m$, um anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio e, em seguida, o anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio pode ser substituído por um grupo oxo, e um átomo de oxigênio pode ser adicionado ao átomo de nitrogênio que constitui o anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio.

O anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio substituído por um grupo oxo inclui, por exemplo, um grupo 2-oxopirrolidina-1-il, um grupo 2-oxopiperidin-1-il, um grupo 2-oxohexametilenimin-1-il.

Concretamente, o átomo de oxigênio acrescentado, anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio, por exemplo, é um grupo 2-metil-1-oxidopirrolidin-1-il.

Um átomo de carbono em $(CH_2)_m$ pode ser substituído por grupo alquil mais baixo definido acima.

m indica um número inteiro de 1 a 3.

Do exposto, o grupo de fórmula (II-1) concretamente inclui, por exemplo, um grupo 1-metilazetidin-3-iloxi, um grupo (1-etilazetidin-3-il)oxi, um grupo (1-isopropilazetidin-3-il)oxi, um grupo 2-azetidin-1-iletoxi, um grupo 2-pirrolidin-1-iletoxi, um grupo 2-(2-metilpirrolidin-1-il)etoxi, um grupo 2-((2S)-metilpirrolidin-1-il)etoxi, um grupo 2-((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)etoxi, um grupo pirrolidin-3-iloxi, um grupo (3R)-pirrolidin-3-iloxi, um grupo (1-metilpirrolidin-2-il)metoxi, um grupo ((2R)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi, um grupo ((2S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi, um grupo (1-metilpirrolidin-3-il)metoxi, um grupo ((3S)-1-metilpirrolidin-3-il)metoxi, um grupo ((3S)-1-metilpirrolidin-3-il)metoxi, um grupo (1-metilpirrolidin-3-il)oxi, um grupo ((3S)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi, um grupo ((3R)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi, um grupo pirrolidin-3-iloxi, um grupo (1-isopropilpirrolidin-3-il)oxi, um grupo 1-etilpirrolidin-3-iloxi, um grupo ((3R)-1-etilpirrolidin-3-il)oxi, um grupo 2-(2-oxopirrolidina-1-il)etoxi, um grupo (1-metilpiperidin-4-il)oxi, um grupo 2-piperidin-1-iletoxi, um grupo 2-(dietilamina)etoxi, um grupo 2-(dimetilamina)etoxi, um grupo 2-(etilmetilamina)etoxi, um grupo 2-(metilamina)etoxi, um grupo 2-aminaetoxi, um grupo 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, um grupo 3-(dimetilamina) propoxi, um grupo 2-morfolina-4-iletoxi, um grupo 2-(dimetilnitroril)etoxi, um grupo 2-(2-metil-1-oxidopirrolidin-1-il)etoxi, um grupo 2-((2R)-2-metil-1-oxidopirrolidin-1-il)etoxi. Destes, de preferência são um grupo (1-etilazetidin-3-il)oxi, um grupo (1-isopropilazetidin-3-il)oxi, um grupo 2-pirrolidin-1-iletoxi,

um grupo 2-(2-metilpirrolidin-1-il)etoxi, um grupo (1-metilpirrolidin-3-il)oxi, um grupo 2-(dimetilamina)etoxi.

O grupo de fórmula (II-2) é descrito.

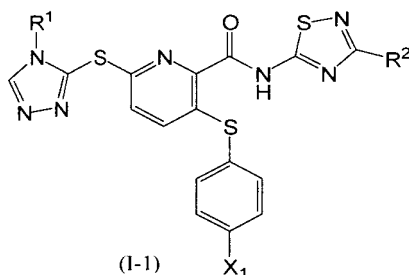
R^{21} e R^{22} cada, independentemente, representam um átomo de hidrogênio ou um grupo alquil mais baixo, ou em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, R^{21} e R^{22} podem formar um anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio, e o anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio pode ser substituído por um grupo oxo).

Um átomo de carbono em $(CH_2)_n$ na fórmula (II-2) pode ser substituído por um grupo alquil mais baixo.

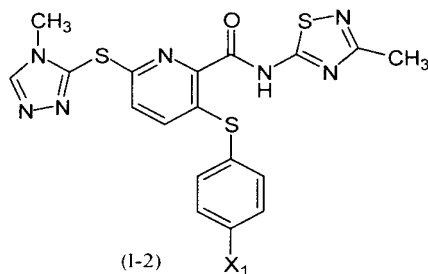
n indica um número inteiro de 0 ou 1.

Concretamente, o grupo de fórmula (II-2), inclui, por exemplo, um grupo etoxi, grupo metoximetil, um grupo 1-metoxietil, um grupo (2-oxopirrolidina-1-il)metil, um grupo cianometil. Entre esses, é preferível um grupo metoximetil.

Entre os compostos de fórmula (I), preferidos são os de uma fórmula (I-1):

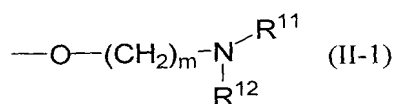


(onde os símbolos têm o mesmo significado como acima) ou seus sais farmacêuticamente aceitável; e os mais preferidos são aqueles de uma fórmula (I-2):



(onde os símbolos têm o mesmo significado como acima) ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

De X_1 , prefere-se um grupo de uma fórmula (II-1):



(onde os símbolos têm o mesmo significado como acima).

Mais preferido é o grupo dimetil etoxi amina.

As modalidades preferidas de R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} , R^{21} , R^{22} ,

5 X_1 , m e n podem ser combinadas em qualquer forma desejada.

Concretamente, por exemplo, os compostos de fórmula (I) incluem o seguinte:

3-({4-[2-(dimetilamina)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-
1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-
10 piridina-2-carboxamida,

3-({4-[(1-metilazetidín-3-il)oxi]fenil}tio)-N-(3-metil-
1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-
piridina-2-carboxamida,

N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-
15 triazol-3-il)tio]-3-[[4-(2-pirrolidín-1-iletoxi)fenil]tio]
piridina-2-carboxamida,

3-[(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidín-1-il]etoxi}fenil)tio)-N-
(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-
3-il)tio]-piridina-2-carboxamida,

20 3-[(4-{2-[(2S)-2-metilpirrolidín-1-il]etoxi}fenil)tio)-N-
(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-
3-il)tio]-piridina-2-carboxamida,

3-[(4-{[(2R)-1-metilpirrolidín-2-il]metoxi}fenil)tio)-N-
(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-
25 3-il)tio]-piridina-2-carboxamida,

3-[(4-{[(2S)-1-metilpirrolidín-2-il]metoxi}fenil)tio)-N-
(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-
3-il)tio]-piridina-2-carboxamida,

3-[[4-(2-azetidín-1-iletoxi)fenil]tio]-N-(3-metil-1,2,4-
30 tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-
il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-[(4-{[(3S)-1-metilpirrolidín-3-il]metoxi}fenil)tio)-N-
(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-
3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-[(4-{[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoxi}fenil)tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

5 3-[(4-{[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}fenil)tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-[(4-{[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}fenil)tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

10 3-({4-[2-(dimetilamina)-2-oxoetil]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

15 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-{[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]tio}piridina-2-carboxamida,

20 3-({4-[3-(dimetilamina)propoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-({4-[2-(metilamina)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

25 3-{[4-(2-aminaetoxi)fenil]tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

30 N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-({4-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]fenil}tio)pyridin-2-carboxamida,

3-({4-[(1-isopropilazetid-3-il)oxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

35 3-[(4-{[(3R)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi}fenil)tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-({4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]fenil}tio)piridina-2-carboxamida,

3-({4-[2-(dimetilnitroril)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-[(4-{2-[etil(metil)amina]etoxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-({4-[2-(dietilamina)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-({4-[(1-etilazetidín-3-il)oxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-{{4-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil}tio}piridina-2-carboxamida,

N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-{{4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil}tio}piridina-2-carboxamida,

3-[(4-{{(3R)-1-etilpirrolidin-3-il}oxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-({4-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]fenil}tio)piridina-2-carboxamida ou

3-[(4-{2-[(2R)-2-metil-1-oxidopirrolidin-1-il]etoxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida.

Entre eles, os compostos preferidos

3-({4-[2-(dietilamina)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-[(4-{2-[etil(metil)amina]etoxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

5 3-({4-[2-(dietilamina)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-[(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

10 3-[(4-{2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

15 3-({4-[(1-etilazetidín-3-il)oxy]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-[(4-{[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

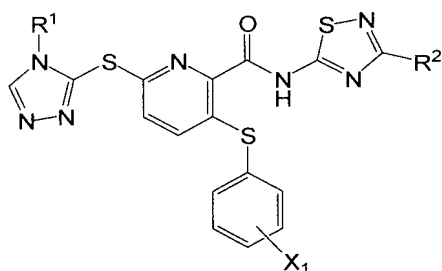
20 3-[(4-{[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-({4-[2-(metilamina)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida, ou

25 3-{[4-(2-aminoetoxi)fenil]tio}-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida.

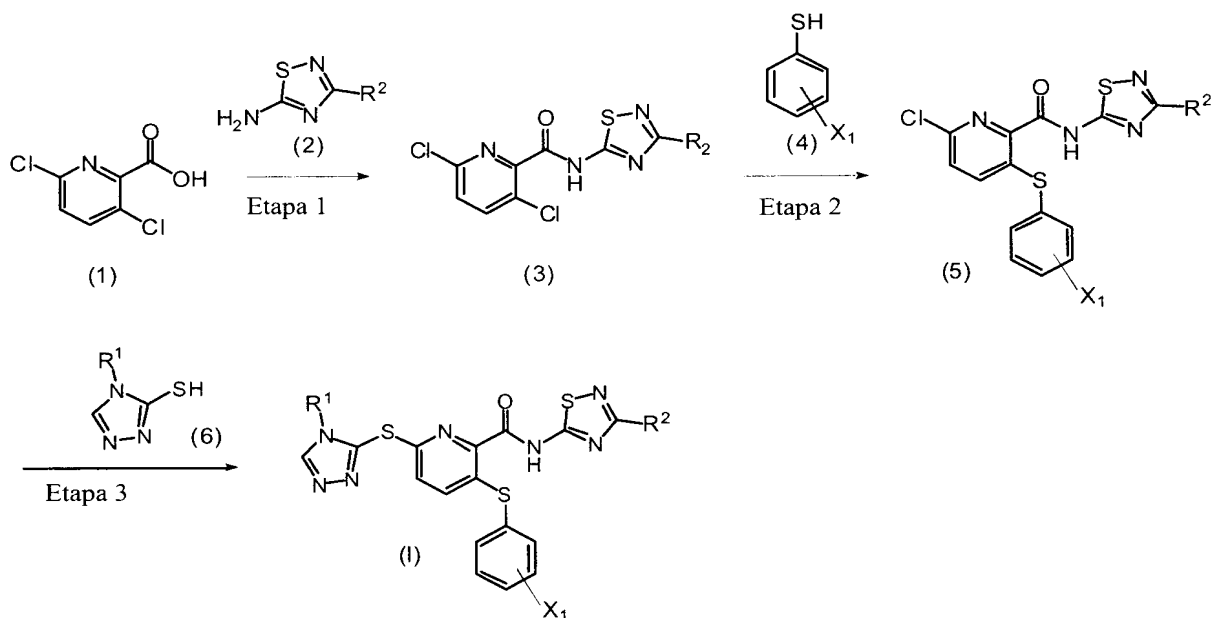
Os métodos para produzir os compostos da invenção são descritos abaixo.

30 Os compostos da seguinte fórmula (I) da invenção podem ser produzidos, por exemplo, de acordo com o método mencionado a seguir.



(I)

(onde os símbolos têm o mesmo significado como acima.)



(onde os símbolos têm os mesmos significados como
5 acima.)

Etapa 1:

Esta etapa é um método de reagir um ácido dicloropiridinacarboxílico (1) ou seus derivados reativos com um composto de amina (2) para produzir um composto (3).

10 Esta reacção pode ser amidação normal a ser alcançada de acordo com o método descrito nas referências (por exemplo, Bases and Experiments of Peptide Synthesis, Nobuo Izumiya, et al., Maruzen, 1983; Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 6, Pergamon Press, 1991), ou de acordo com um método semelhante
15 a este, ou de acordo com um método ordinário combinado com este. Especificamente, um agente de condensação bem conhecido por aqueles versados na técnica é utilizado, ou um método de

ativação de éster, um método de anidrido de ácido misturado, um método de cloreto ácido ou um método de carbodiimida disponível para aqueles versados na técnica pode ser empregado. O reagente de amidação inclui, por exemplo,

5 cloreto de tionil, cloreto de oxalil, N,N-diciclohexilcarbodiimida, iodeto de 1-metil-2-bromopiridínio, N,N'-carbonildiimidazol, cloreto de difenilfosforil, azida de difenilfosforil, carbonato de N,N'-disuccinimidil, oxalato de N,N'-disuccinimidil, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-

10 dimetilaminapropil)carbodiimida, clorido de etila, clorido de isobutila, benzotriazol-1-il-oxi-tris (dimetilamina)fosfonio hexafluorido de osfato. Destes, por exemplo, os preferidos são cloreto de tionil, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminapropil) carbodiimida, N,N-

15 diciclohexilcarbodiimida, benzotriazol-1-il-oxi-tris (dimetilamina) fosfonio hexafluorido de osfato. Na amidação, uma base e um promotor de condensação podem ser utilizados juntamente com o reagente de amidação referido.

A base a ser utilizada inclui, por exemplo, aminas terciárias alifáticas tais como trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU), 1,5-azabicyclo[4.3.0] non-5-eno (DBN), aminas aromáticas, como a piridina, 4-

25 dimetilaminapiridina, picolina, lutidina, quinolina, isoquinolina. Destes, por exemplo, os preferidos são aminas alifáticas terciárias, e mais preferidos são, por exemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina.

O promotor de condensação a ser utilizado inclui, por

30 exemplo, hidratado de N-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxiimida, 3-hidroxi-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazol. Destes, por exemplo, o N-hidroxibenzotriazol é preferido.

35 O composto (2) a ser utilizado concretamente inclui, por exemplo, 3-metil-1,2,4-triazol-5-amina, 3-etil-1,2,4-triazol-

5-amina, 3-propil-1,2,4-triazol-5-amina, 3-(1-metiletil)-1,2,4-triazol.

A quantidade do composto (2) a ser utilizada pode variar, dependendo do tipo de composto e do solvente utilizado e sobre as outras condições de reação, e, por exemplo, pode-se geralmente a partir de 1 a 10 equivalentes, de preferência a partir de 1 a 3 equivalentes em relação a 1 equivalente do composto (1) ou seus derivados reativos.

A quantidade da base a ser utilizada também pode variar dependendo do tipo de composto e do solvente utilizado e sobre as outras condições de reação, e, por exemplo, pode ser geralmente a partir de 1 a 10 equivalentes, de preferência a partir de 1 a 5 equivalentes.

O solvente da reação a ser utilizado nesta etapa é, por exemplo, um solvente inerte, que não é especificamente definido na medida em que não interfere com a reação. Concretamente, por exemplo, inclui cloreto de metileno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, dimetilformamida, acetato de etila, acetato de metil, acetonitrila, benzeno, xileno, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofuranoo, dimetoxietano, e suas misturas de solventes. Para garantir a temperatura de reação preferida, por exemplo, os preferidos são cloreto de metileno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, acetonitrila, N,N-dimetilformamida.

O tempo da reação pode ser geralmente de 0,5 a 96 horas, de preferência a partir de 3 a 24 horas.

O tempo de reação pode ser geralmente de 0°C até a temperatura de ebulição do solvente, de preferência a partir da temperatura ambiente a 80°C.

A base, o reagente de amidação e o promotor de condensação a serem utilizados nesta etapa podem ser de um ou mais tipos diferentes de compostos para eles, quer individualmente quer combinado.

O composto (3) assim obtido pode ser submetido à próxima etapa, após isolado e purificado, de qualquer forma conhecida de separação e purificação, por exemplo, através da

concentração, concentração sob pressão reduzida, cristalização, extração de solvente, reprecipitação, cromatografia, ou não depois de isolado e purificado.

(Etapa 2)

5 Esta etapa é um método de reagir o composto (3) obtido na etapa 1 acima com um composto tiol (4), na presença de uma base para produzir um composto (5).

Concretamente, o composto de tiol (4) a ser utilizado nesta reação inclui, por exemplo, 4-hidroxifenol, ácido 4-
10 mercaptobenzóico, ácido (4-mercaptde enil) acético, (4-mercaptde enil) metanol.

A quantidade do composto (4), a ser utilizada nesta etapa pode ser geralmente de 0,2 a 20 equivalentes, de preferência a partir de 1 a 10 equivalentes em relação a um
15 equivalente do composto (3).

Concretamente, a base a ser utilizada nesta etapa inclui, por exemplo, aminas terciárias alifáticas como as trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, N,N-metilpiperidina, N-
20 dimetilanilina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno(DBU), 1,5-azabicyclo[4.3.0]non-5-eno(DBN); aminas aromáticas, como a piridina, 4-dimetilaminapiridina, picolinas, lutidina, quinolina, isoquinolina; metais alcalinos, como potássio metálico, sódio metálico, lítio metálico; hidretos metálicos
25 alcalinos, como hidreto de sódio, hidreto de potássio; alquilados de metais alcalinos, como butyllitio; alcóxidos de metais alcalinos tais como terc-butóxido de potássio, etóxido de sódio, metóxido de sódio; hidróxidos de metais alcalinos, como hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, carbonatos de
30 metais alcalinos como o carbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de cézio. Destes, os preferidos são aminas terciárias alifáticas, hidretos de metais alcalinos, carbonatos de metais alcalinos e alcóxidos de metais alcalinos; e mais preferidos são, por exemplo, hidreto de
35 sódio, carbonato de potássio, terc-butóxido de potássio, etóxido de sódio, metóxido de sódio.

A quantidade da base a ser usada pode ser geralmente de 1 a 10 equivalentes, de preferência a partir de 1 a 5 equivalentes em relação a um equivalente do composto (3).

O solvente da reação a ser utilizado nesta etapa é, por exemplo, de preferência um solvente orgânico inerte, que não é especificamente definido na medida em que não interfere com a reação. Concretamente, por exemplo, inclui cloreto de metileno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetona, terc-butanol, álcool de terc-amil, acetato de etila, acetato de metil, acetonitrila, benzeno, xileno, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofuranoo, dimetoxietano, e seus solventes misturados. Os preferidos são dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetonitrila, álcool de terc-amil, e os mais preferidos são N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetonitrila.

O tempo da reação pode ser geralmente, de 0,2 a 100 horas, de preferência a partir de 1 até 40 horas.

A temperatura da reação pode ser geralmente de -20° ao ponto de ebulição do solvente, de preferência a partir de 0°C até o ponto de ebulição do solvente.

O composto (5), assim obtido pode ser submetido à próxima etapa, após isolado e purificado, de qualquer forma conhecida de separação e purificação, por exemplo, através da concentração, concentração sob pressão reduzida, cristalização, extração de solvente, reprecipitação, cromatografia, ou não depois de isolado e purificado.

Etapa 3:

Esta etapa é um método de reagir o composto (5) obtido na etapa 4 acima com um composto (6), na presença de uma base para produzir um composto (I) da invenção.

Concretamente, o composto (6) a ser utilizado nesta etapa inclui, por exemplo, 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiol, 4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiol, 4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiol, 4-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-3-iltiol.

A quantidade do composto (6) a ser utilizada pode ser geralmente de 0,2 a 20 equivalentes, de preferência a partir de 1 a 10 equivalentes em relação a um equivalente do composto (5).

5 A base a ser utilizada nesta etapa pode ser a mesma que a utilizada na etapa 2 acima. Destes, são preferidas o terc-butóxido de potássio e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

10 A quantidade de base a ser utilizada pode ser geralmente, de 0,2 a 10 equivalentes, de preferência a partir de 1 a 5 equivalentes em relação a um equivalente do composto (5).

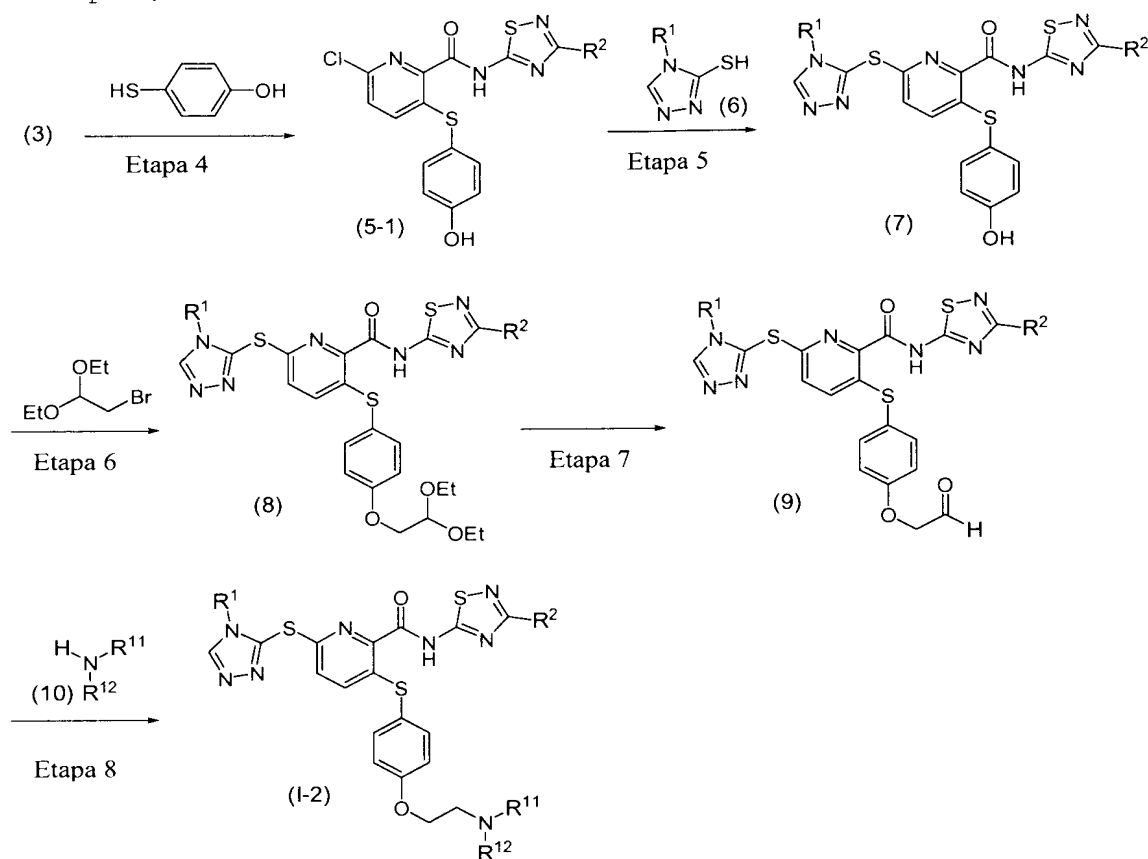
15 O solvente da reação é, por exemplo, de preferência um solvente orgânico inerte, que não é especificamente definido na medida em que não interfere com a reação. Concretamente, por exemplo, inclui cloreto de metileno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetona, etanol, isopropanol, terc-butanol, álcool de terc-amil, acetato de etila, acetato de metil, acetonitrila, benzeno, xileno, 20 tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofuranoo, dimetoxietano, e seus solventes misturados. Destes, são preferidos os dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilacetamida.

25 O tempo de reação pode ser geralmente, de 0,2 a 100 horas, de preferência a partir de 1 até 40 horas.

A temperatura da reação pode ser geralmente de 0°C até o ponto de ebulição do solvente, de preferência a partir da temperatura ambiente até o ponto de ebulição do solvente.

30 O composto (I) da invenção assim obtido pode ser isolado e purificado, de qualquer forma conhecida de separação e purificação, por exemplo, através da concentração, concentração sob pressão reduzida, cristalização, extração de solvente, reprecipitação, cromatografia.

Os compostos (I-2) da invenção podem ser produzidos, por exemplo, de acordo com o método mencionado abaixo.



(onde os símbolos têm o mesmo significado do que os acima.)

5 Etapa 4:

Esta etapa é um método de reagir o composto (3) obtido na etapa acima 1 com o 4-hidroxitide enol na presença de uma base para produzir um composto (5-1).

Concretamente, a base a ser usada nesta etapa inclui, por exemplo, a trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, hidreto de sódio, tert-butóxido de potássio, etóxido de sódio, metóxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato do cézio. Daqueles, o preferido é o hidreto de sódio, tert-butóxido de potássio, carbonato de cézio, carbonato de potássio.

A base a ser usada pode ser geralmente de 0.2 a 10 equivalentes, preferivelmente de 1 a 5 equivalentes em relação a 1 equivalente do composto (3).

5 A quantidade de 4-hidroxitide enol a ser usada pode ser geralmente de 0.2 a 10 equivalents, preferivelmente de 1 a 3 equivalentes em relação a um equivalente do composto (3).

Não especificamente definido, o solvente da reação a ser usado nesta etapa pode ser qualquer um já que não interfere na reação. Por exemplo, inclui cloreto de metileno, 10 clorofórmio, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetona, etanol, isopropanol, tert-butanol, álcool tert-amil, acetato de etila, acetato de metil, acetonitrila, benzeno, xileno, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 15 dimetoxietano, e seus solventes misturados. Destes, os preferidos são dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetonitrila, isopropanol, álcool de tert-amil; and more os preferidos são N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetonitrila.

20 O tempo da reação pode ser geralmente de 0.2 a 100 horas, preferivelmente de 1 a 40 horas.

A temperatura da reação pode ser geralmente de 0°C ao ponto de ebulição do solvente, preferivelmente da temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

25 O composto (5-1) assim obtido pode ser submetido à próxima etapa, depois de isolado e purificado de qualquer maneira conhecida para separação e purificação, por exemplo, através da concentração, concentração sob pressão reduzida, cristalização, extração do solvente, reprecipitação, 30 cromatografia, ou não depois de isolado e purificado.

Etapa 5:

Esta etapa é um método de reagir o composto (5-1) obtido na etapa acima 4 com um composto (6) na presença de uma base para produzir um composto (7).

35 Concretamente, a base a ser usado nesta etapa inclui, por exemplo, trimetilamina, trietilamina, N,N-

diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), 1,5-azabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), hidreto de sódio, tert-butóxido de potássio, etóxido de sódio, metóxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de célio. Destes, os preferidos são 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), tert-butóxido de potássio.

A quantidade da base a ser usada pode ser geralmente de 0.2 a 10 equivalentes, preferivelmente de 1 a 5 equivalentes em relação a um equivalente do composto (5-1).

A quantidade do composto (6) a ser usada pode ser geralmente de 0.2 a 20 equivalentes, preferivelmente de 1 a 10 equivalentes em relação a um equivalente do composto (5-1).

Não definido especificamente, o solvente da reação a ser usado nesta etapa pode ser qualquer um já que não interfere na reação. Por exemplo, inclui cloreto de metileno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetona, etanol, isopropanol, tert-butanol, álcool de tert-amil, acetato de etila, acetato de metila, acetonitrila, benzeno, xileno, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, e seus solventes misturados. Destes, os preferidos são a dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetonitrila, isopropanol, álcool de tert-amil; e ainda mais preferidos são a dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetonitrila.

O tempo da reação pode ser geralmente de 0.2 a 100 horas, preferivelmente de 1 a 40 horas.

A temperatura da reação pode ser geralmente de -20°C ao ponto de ebulição do solvente, preferivelmente de 0°C ao ponto de ebulição do solvente.

O composto (7) assim obtido pode ser submetido à próxima etapa, depois de isolado e purificado de qualquer maneira conhecida para separação e purificação, por exemplo, através da concentração, concentração sob pressão reduzida,

cristalização, extração de solvente, reprecipitação, cromatografia, ou não depois de isolado e purificado.

Etapa 6:

Esta etapa é um método de reagir o composto (7) obtido na etapa 5 acima com o bromoacetaldeído dietilacetal na presença de uma base para produzir um composto (8).

Concretamente, a base a ser usada nesta etapa inclui, por exemplo, trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, hidreto de sódio, tert-butóxido de potássio, etóxido de sódio, metóxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de cézio. Destes, os preferidos são hidreto de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio.

A quantidade da base a ser usada pode ser geralmente de 0.2 a 10 equivalentes, preferivelmente de 1 a 5 equivalentes em relação a um equivalente do composto (7).

A quantidade de bromoacetaldeído dietilacetal a ser usada pode ser geralmente de 1 a 10 equivalentes, preferivelmente de 1 a 5 equivalentes em relação a um equivalente do composto (7).

O tempo da reação pode ser geralmente de 0.2 a 100 horas, preferivelmente de 1 a 40 horas.

A temperatura da reação pode ser geralmente de -20°C ao ponto de ebulição do solvente, preferivelmente de 0°C ao ponto de ebulição do solvente.

O composto (8) assim obtido pode ser submetido à próxima etapa, depois de isolado e purificado de qualquer maneira conhecida para separação e purificação, por exemplo, através da concentração, concentração sob pressão reduzida, cristalização, extração de solvente, reprecipitação, cromatografia, ou não depois de isolado e purificado.

Etapa 7:

Esta etapa é um método de hidrolizar o composto (8) obtido na etapa acima 6 com ácido para produzir um composto (9).

O ácido a ser usado inclui ácido fórmico, ácido hidroclórico, ácido acético, ácido trifluoroacético.

A quantidade do ácido a ser usada pode ser geralmente de 1 equivalente a uma quantidade de solvente, preferivelmente de 1 a 100 equivalentes.

O tempo de reação pode ser geralmente de 0.2 a 10 horas, preferivelmente de 0.2 a 5 horas.

A temperatura da reação pode ser geralmente de 0 a 60°C, preferivelmente de 0°C até a temperatura ambiente.

O composto (9) assim obtido pode ser submetido à próxima etapa, depois de isolado e purificado de qualquer maneira conhecida para separação e purificação, por exemplo, através da concentração, concentração sob pressão reduzida, cristalização, extração de solvente, reprecipitação, cromatografia, ou não depois de isolado e purificado.

Etapa 8:

Esta etapa é um método de reagir o composto (9) obtido na etapa acima 7 com um composto (10) na presença de um agente redutor para produzir um composto (I-2) da invenção.

A quantidade do composto (10) a ser usada pode ser geralmente de 1 a 10 equivalentes, preferivelmente de 1 a 5 equivalentes em relação a um equivalente do composto (9).

O agente redutor utilizável aqui inclui triacetoxiborohidreto de sódio, cianoborohidreto de sódio.

A quantidade do agente redutor a ser usada pode ser geralmente de 1 a 10 equivalentes, preferivelmente de 1 a 5 equivalentes em relação a um equivalente do composto (9).

Se desejado, qualquer cloreto de zinco, ácido acético, trifluoroácido acético, cloreto de magnésio ou trifluoreto de boro pode ser adicionado a este sistema de reação, e sua quantidade pode ser geralmente de 1 a 10 equivalentes, preferivelmente de 1 a 3 equivalentes em relação a 1 equivalente do composto (9).

Não definido especificamente, o solvente da reação a ser usado nesta etapa pode ser qualquer um já que não interfere na reação. Por exemplo, inclui metanol, etanol, ácido

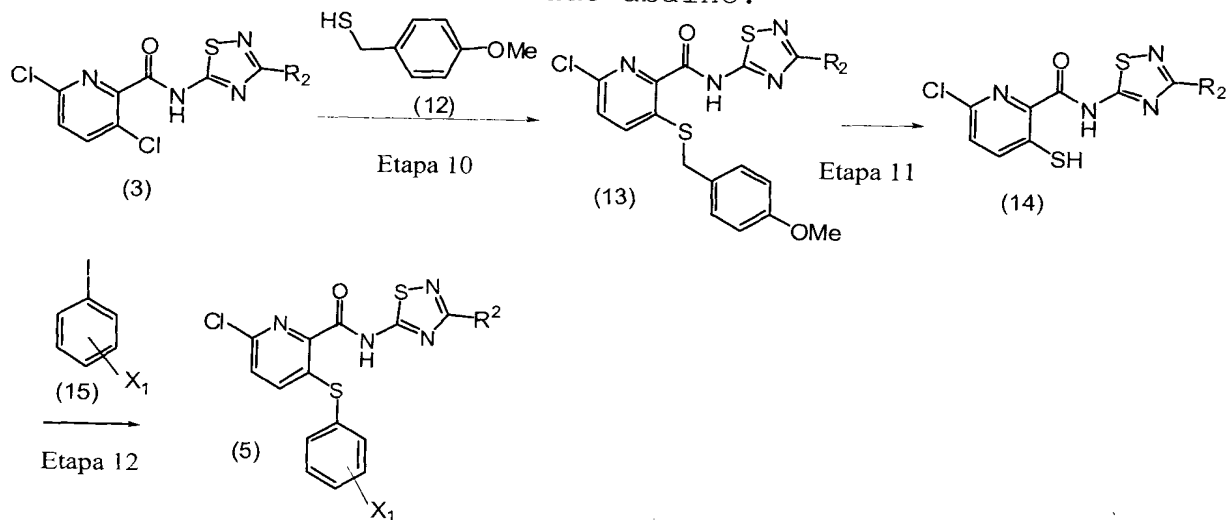
acético, tetrahydrofurano, clorofórmio, diclorometano. Destes, os preferidos são o clorofórmio e tetrahydrofurano.

O tempo de reação pode ser geralmente de 1 a 24 horas, preferivelmente de 1 a 8 horas.

5 A temperatura da reação pode ser geralmente de 0°C a 100°C, preferivelmente de 0°C a 40°C.

10 O composto (I-2) da invenção assim obtido pode ser isolado e purificado de qualquer maneira conhecida para separação e purificação, por exemplo, através da concentração, concentração sob pressão reduzida, cristalização, extração de solvente, reprecipitação, cromatografia.

O composto (5) acima pode ser produzido, por exemplo, de acordo com o método mencionado abaixo.



15 (onde os símbolos têm o mesmo significado do que os acima.)

Etapa 10:

20 Esta etapa é um método de reagir o composto (3) obtido na etapa acima 1 com (4-metoxifenil)metanotiol na presença de uma base para produzir um composto (13).

25 Concretamente, a base a ser usada nesta etapa inclui, por exemplo, trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), 1,5-azabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), hidreto de sódio, tert-butoxido de potássio, etóxido de sódio, metóxido de

sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de cézio. Destes, os preferidos são 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) e tert-butóxido de potássio .

5 A quantidade da base a ser usada pode ser geralmente de 0.2 a 10 equivalentes, preferivelmente de 1 a 5 equivalentes em relação a um equivalente do composto (3).

10 Não definido especificamente, o solvente da reação a ser usado nesta etapa pode ser qualquer um já que não interfere na reação, mas é, por exemplo, preferivelmente um solvente orgânico inerte. Concretamente, por exemplo, inclui cloreto de metileno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetona, etanol, isopropanol, tert-butanol, álcool de tert-
15 amil, acetato de etila, acetato de metila, acetonitrila, benzeno, xileno, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, e seus solventes misturados. Destes, os preferidos são a dimetilformamida, N-metilpirrolidona e dimetilacetamida.

20 O tempo da reação pode ser geralmente de 0.2 a 100 horas, preferivelmente de 1 a 40 horas.

 A temperatura da reação pode ser geralmente de 0°C ao ponto de ebulição do solvente, preferivelmente da temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

25 O composto (13) assim obtido pode ser submetido à próxima etapa, depois de isolado e purificado de qualquer maneira conhecida para separação e purificação, por exemplo, através da concentração, concentração sob pressão reduzida, cristalização, extração de solvente, reprecipitação,
30 cromatografia, ou não depois de isolado e purificado.

Etapa 11:

 Esta etapa é um método de remover o grupo proteotr de tiol do composto (13) obtido na etapa acima 10, com um ácido para produzir um composto (14).

35 Concretamente, o ácido a ser usado nesta etapa inclui, por exemplo, trifluoroácido acético, ácido hidrolórico.

A quantidade do ácido a ser usada pode ser de 1 equivalente a um quantidade de solvente para o composto (13).

Não definido especificamente, o solvente da reação a ser usado nesta etapa pode ser qualquer um já que não interfere na reação. Concretamente, por exemplo, inclui tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, clorofórmio. Destes, os preferidos são o 1,4-dioxano e clorofórmio. Quando o trifluoroácido acético é usado para o ácido, então o trifluoroácido acético pode servir tanto como o ácido tanto como o solvente.

O tempo de reação pode ser geralmente de 0.2 a 10 horas, preferivelmente de 1 a 5 horas.

A temperatura da reação pode ser geralmente de 0°C a 100°C, preferivelmente da temperatura ambiente a 80°C.

O composto (14) assim obtido pode ser submetido à próxima etapa, depois de isolado e purificado de qualquer maneira conhecida para separação e purificação, por exemplo, através da concentração, concentração sob pressão reduzida, cristalização, extração de solvente, reprecipitação, cromatografia, ou não depois de isolado e purificado.

Etapa 12:

Esta etapa é um método de reagir o composto (14) obtido na etapa acima 11 com um composto (15) na presença de uma base para produzir um composto (5).

Concretamente, a base a ser usada nesta etapa inclui, por exemplo, trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, hidreto de sódio, tert-butóxido de potássio, etóxido de sódio, metóxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de cézio. Destes, as preferidas são o hidreto de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio.

A quantidade da base a ser usada pode ser geralmente de 0.2 a 10 equivalentes, preferivelmente de 1 a 5 equivalentes em relação a um equivalente do composto (14).

O composto (15) a ser usado concretamente inclui, por exemplo, 4-iodoacetde enona, 1-iodo-4-(metoximetil)benzeno.

O iodeto de cobre pode ser adicionado ao sistema da reação, e a quantidade do iodeto de cobre pode ser geralmente de 0.01 a 5 equivalentes, preferivelmente de 0.1 a 2 equivalentes em relação a um equivalente do composto (14).

Não definido especificamente, o solvente da reação a ser usado nesta etapa pode ser qualquer um já que não interfere na reação. Por exemplo, inclui o cloreto de metileno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetona, etanol, isopropanol, tert-butanol, álcool de tert-amil, acetato de etila, acetato de metila, acetonitrila, benzeno, xileno, tolueno, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, e seus solventes misturados. Destes, os preferidos são dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetonitrila, isopropanol, álcool de tert-amil; e mais preferidos ainda são dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetonitrila.

O tempo de reação pode ser geralmente de 1 a 8 horas, preferivelmente de 1 a 24 horas.

A temperatura da reação pode ser geralmente de 0°C a 150°C, preferivelmente de 0°C a 100°C.

O composto (5) assim obtido pode ser usado como o composto iniciador na etapa 3 acima para produzir o composto (I) da invenção, depois de isolado e purificado de qualquer maneira conhecida para separação e purificação, por exemplo, através da concentração, concentração sob pressão reduzida, cristalização, extração de solvente, reprecipitação, cromatografia, ou não depois de isolado e purificado.

Nas reações mencionadas acima, quando X₁ tem um grupo protetor, então o grupo protetor pode ser removido de acordo com um método descrito nas referências (por exemplo, Protective Grupos in Organic Synthesis, por T. W. Green, 2^a Ed., John Wiley & Sons, 1991), ou de acordo com um método similar a esse, ou de acordo com um método ordinário

combinado com este, assim convertendo o composto protegido no composto da invenção.

Os derivados de 2-piridinacarboxamida que a invenção fornece podem ser na forma de seus sais farmaceuticamente
5 aceitáveis. Os sais podem ser produzidos em qualquer método ordinário a partir dos compostos das fórmulas acima (I-1), (I-2) e (I-3) que estão dentro do escopo dos compostos (I) da invenção.

Concretamente, quando os compostos da fórmula (I), (I-
10 1), (I-2) da (I-3) tem um grupo básico derivados de, por exemplo, um grupo amina ou um grupo piridil na molécula, então os compostos podem ser processados com ácido para convertê-los nos sais farmaceuticamente aceitáveis correspondentes.

15 Os sais com adição de ácido incluem, por exemplo, hidrohaletos tais como hidrocloreto, hidrde luoretos, hidrobrometos, hidroidretos; sais de ácido inorgânicos como nitratos, percloratos, sulfatos, fosfatos, carbonatos; alquilsulfonatos baixos como metanosulfonatos,
20 trifluorometanosulfonatos, etanosulfonatos; arilsulfonatos como benzenesulfonatos, p-toluenosulfonatos; sais de ácidos orgânicos como fumaratos, succinatos, citratos, tartratos, oxalatos, maleatos; outros sais com adição de ácido orgânicos com aminoácidos como glutamatos, aspartatos. Quando os
25 compostos da invenção têm um grupo ácido na molécula, por exemplo, quando eles têm um grupo carboxil, então os compostos podem ser processados com uma base para convertê-los nos sais farmaceuticamente aceitáveis correspondentes. Os
30 sais com adição de base incluem, por exemplo, sais de metais alcalinos com sódio ou potássio; sais de metais alcalinos terrosos com cálcio ou magnésio; sais de amônia; sais com adição de base orgânicos com guanidina, trietilamina, diciclohexilamina, etc. Além disso, os compostos da invenção também podem estar em qualquer outra forma de hidratos ou
35 solvatos de seus compostos livres ou seus sais.

Dependendo do tipo dos substituintes destes, os compostos da invenção incluem estereoisômeros e tautômeros tais como isômeros óticos, isômeros diastereoméricos e isômeros geométricos. Não é necessário dizer que os compostos da invenção incluem todos estes isômeros. Ainda não é necessário dizer que os compostos da invenção incluem todas as misturas de tais isômeros.

Na produção de medicamentos para a prevenção e remediação da diabetes tipo II ou doenças ou sintomas associados a ela, compostos da fórmula (I) da invenção podem ser combinados com substâncias portadoras para o uso.

As doses dos compostos da fórmula (I) da invenção para a prevenção ou remediação das doenças variam naturalmente, dependendo da propriedade do sintoma a ser tratado, do composto específico selecionado para isso e da rota da administração.

Além disso, a dose também varia dependendo da idade, do peso corporal e da sensibilidade dos pacientes. Geralmente, a dose diária para a administração única ou múltipla pode ser de aproximadamente 0.001 mg/kg-peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg-peso corporal, preferivelmente de aproximadamente 0.01 mg/kg-peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg-peso corporal, ainda mais preferível de aproximadamente 0.1 mg/kg-peso corporal a aproximadamente 10 mg/kg-peso corporal. Dependendo do caso, a administração de uma dose acima da escala pode ser necessária.

Um exemplo de uma dose apropriada para a administração oral é descrito. A dose diária para a administração única ou múltipla pode ser de pelo menos 0.01 mg a no máximo 2.0 g. Preferivelmente, a frequência da administração diária é uma vez ou duas vezes por dia, e a dose diária é de cerca de 1.0 mg a 200 mg. Mais preferivelmente, a dose diária é de aproximadamente 10 mg a 100 mg para a administração única no dia.

Para a administração intravenosa ou a administração oral, uma dose típica do composto (I) pode ser de

aproximadamente 0.001 mg/dia/kg-peso corporal a aproximadamente 100 mg/dia/kg-peso corporal (preferivelmente de 0,01 mg/dia/kg-peso corporal a cerca de 10 mg/dia/kg-peso corporal), mais preferivelmente de aproximadamente 0,1 mg/dia/kg-peso corporal a 10 mg/dia/kg-peso corporal.

Como mencionado assim acima, a composição farmacêutica da invenção compreende um composto de fórmula (I) e de um veículo farmaceuticamente aceitável. O termo "composição" cujo propósito é conter não somente um produto produzido diretamente ou indiretamente pela combinação, cruzamento ou agregação de dois ou mais ingredientes, um produto produzido em consequência da dissociação de um ou vários ingredientes, ou um composto produzido em consequência da reação ou da interação de tipos diferentes de ingredientes, mas também um ingrediente ativo e inativo de constituição de um veículo (veículo farmaceuticamente aceitável).

Como combinado com um veículo farmaceuticamente aceitável, a composição da invenção preferivelmente contém um composto de fórmula (I) em uma quantidade eficaz para a remediação e prevenção da diabetes tipo II e para o retardamento do início da doença.

Para administrar a dose eficaz do composto da invenção aos mamíferos, especialmente aos seres humanos, qualquer rota apropriada de administração é empregável. Por exemplo, a rota pode ser a administração oral, administração retal, administração local, administração intravenosa, administração de tálmica, administração pulmonar ou administração nasal. Exemplos das formas de administração são comprimidos, pastilhas, pós, suspensões, soluções, cápsulas, cremes, aerossóis. As preferidas são os comprimidos orais.

No preparo das composições orais, qualquer meio farmaceuticamente ordinário é utilizável. Seus exemplos são água, glicol, óleo, álcool, aditivos de fragrância, preservativos, corantes. No preparo de composições líquidas para a administração oral, por exemplo, são mencionados suspensões, elixires e soluções. Seus veículos são, por

exemplo, goma, açúcar, celulose microcristalina, diluente, promotor de granulagem, lubrificante, aglutinante, desintegrador. No preparo de composições sólidas para a administração oral, por exemplo, são mencionados pós, cápsulas e comprimidos. Sobretudo, tais composições sólidas para a administração oral são preferidas.

Em virtude da facilidade em sua administração, os comprimidos e as cápsulas são as formas mais vantajosas para a administração oral. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos de acordo com técnicas de revestimento padrões aquosas ou não-aquosas.

Além dos modos de administração ordinários acima mencionados para elas, os compostos da fórmula (I) podem igualmente ser administrados de acordo com sistemas de liberação controlada e/ou sistemas de entrega controlada, por exemplo, como nas Patentes US 3.845.770, 3.916.899, 3.536.809, 3.598.123, 3.630.200 e 4.008.719.

A composição farmacêutica da invenção apropriada para a administração oral inclui cápsulas, drágias e comprimidos que contêm uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo sob a forma de pós ou grânulo, ou sob a forma de líquidos solúveis em água, líquidos insolúveis em água, emulsões óleo-na-água ou das emulsões de água-em-óleo. Estas composições podem ser preparadas em qualquer método farmacêutico, e todos os métodos incluem um processo de combinação do ingrediente ativo com um veículo de um ou vários ingredientes necessários.

Geralmente, o ingrediente ativo é misturado uniformemente e inteiramente com um veículo líquido, ou um veículo sólido bem-separado ou com ambos, e então, se desejado, o produto é moldado nas formas apropriadas para preparar a composição. Por exemplo, os comprimidos são produzidos por compressão e moldagem, opcionalmente junto com um ou vários componentes laterais. Usando uma máquina apropriada, os comprimidos prensados podem ser produzidos misturando o ingrediente ativo opcionalmente com aglutinante,

lubrificante, veículo inerte, surfactante ou dispersante e comprimindo a mistura resultante em qualquer maneira desejada em pós ou grânulos.

5 Comprimidos moldados podem ser preparados pela moldagem de uma mistura de um composto em pó úmido e um diluente líquido inerte, usando uma máquina adequada.

Preferivelmente, os comprimidos cada contêm de cerca de 1 mg a 1 g do ingrediente ativo; e as drágias e cápsulas cada contêm de cerca de 1 mg a 500 mg do ingrediente ativo .

10 Exemplos dos modos de administração dos compostos da fórmula (I) para uso farmacêutico são os seguintes:

Tabela 1

Suspensão para Injeção (I. M.)	
	mg/ml
composto da fórmula (I)	10
metil celulose	5.0
Tween 80	0.5
benzil álcool	9.0
cloreto de benzalcônio	1.0
A água para injeção é adicionada para fazer 1.0 ml	

Tabela 2

Comprimidos	
	mg/comprimido
Composto da fórmula (I)	25
metil celulose	415
Tween 80	14.0
benzil álcool	43.5
cloreto de benzalcônio	2.5
total 500mg	

Tabela 3

Cápsulas	
	mg/cápsula
composto da fórmula (I)	25
lactose pó	573.5
estereato de magnésio	1.5
total 600mg	

15 Tabela 4

Aerosol	
	por recipiente
composto da fórmula (I)	24 mg
lecitina, NF Liq. Conc.	1.2 mg
triclóride fluorometano, NF	4.025 g
diclorodifluorometano, NF	12.15 g

Os compostos da fórmula (I) podem ser usados, combinados com quaisquer outros medicamentos usados não só para a diabetes do tipo II - doenças ou sintomas associadas mas

também para a remediação/prevenção/retardamento do início da diabetes tipo II. OS medicamentos adicionais podem ser administrados por qualquer rota de administração e dose geralmente empregadas na técnica, simultaneamente com ou
5 separadamente do composto da fórmula (I).

No caso onde o composto da fórmula (I) é usado junto com um ou vários outros medicamentos, então uma composição farmacêutica compreendendo o composto da fórmula (I) e os medicamentos adicionais é preferida. Dessa forma, a
10 composição farmacêutica da invenção pode compreender não somente o composto da fórmula (I), mas também um ou mais ingredientes ativos. Exemplos dos ingredientes ativos que podem ser combinados com os compostos da fórmula (I) são mencionados abaixo, os quais, no entanto, não são limitantes.
15 Estes podem ser administrados separadamente ou podem ser administrados simultaneamente como contidos na mesma composição farmacêutica.

(a) outros ativadores de glucoquinase,

(b) bis-guanidas (ex., buformina, metde ormina,
20 fenformina,),

(c) agonistas de PPAR (ex., triglitazona, pioglitazona, nosiglitazona),

(d) insulina,

(e) somatostatina,

(f) inibidores de α -glucosidase (ex., boglibose,
25 miglitol, acarbose),

(g) promotores de secreção de insulina (ex., acetohexamida, calbutamida, cloropropamida, glibemida, glicazida, glimerpida, glipidida, gliquidina, glisoxepida,
30 gliburida, glihexamida, glipinamida, fenbutamida, trazamida, tolbutamida, tolciclamida, nateglinida, repaglinida), e

(h) inibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidase IV).

A taxa de peso do composto da fórmula (I) para o segundo ingrediente ativo pode variar dentro de uma ampla faixa, e
35 depende da quantidade efetiva do ingrediente ativo individual. Dessa forma, por exemplo, quando o composto da

fórmula (I) é combinado com um agonista de PPAR, então a taxa de peso do composto da fórmula (I) para o agonista de PPAR pode ser geralmente de cerca de 1000/1 a 1/1000, preferivelmente de cerca de 200/1 a 1/200. A combinação do composto da fórmula (I) e outro ingrediente ativo podem estar dentro da escala acima mencionada. Em qualquer case, uma quantidade efetiva dos ingredientes individuais devem estar na combinação.

A potência de ativação da glucoquinase dos compostos da fórmula (I) da invenção e a potência da redução da glicose do sangue baseadas nisso podem ser confirmadas, por exemplo, de acordo com os experimentos farmacêuticos mencionados abaixo.

Experiência Farmacêutica 1 (efeito da ativação da glucoquinase)

A potência de ativação da glucoquinase dos compostos da fórmula (I) da invenção e um método de teste para isso são descritos abaixo.

O excelente efeito de ativação da glucoquinase dos compostos da fórmula (I) pode ser determinado por um método descrito nas referências (por exemplo, Diabetes, Vol. 45, pp. 1671-1677, 1996), ou de acordo com isso.

A atividade da glucoquinase pode ser determinada não pela medição direta da glicose-6-fosfato, mas pela medição do nível de Tio-NADH, o qual é produzido quando uma enzima repórter, glicose-6-fosfato dehidrogenase produz fosfogluconolactona a partir da glicose-6-fosfato, e baseada no nível, o grau da ativação da glucoquinase pelo composto testado pode ser determinado.

Neste experimento, foi usada uma GK de fígado humano recombinante, a qual foi expressa pela E. coli como uma proteína de fusão FLAG e foi purificada pelo GEL ANTIFLAG M2 AFFINITY (Sigma).

Usando uma placa de 96 poços de fundo plano, o experimento foi realizado a 30°C. 69 µl de um tampão do experimento (25 mM de tampão Hepes/pH = 7.2, 2 mM de MgCl₂, 1 mM ATP, 0.5 mM TNAD, 1 mM de ditiotreitól) foi colocado na

placa, e 1 μ l de uma solução de DMSO do composto ou DMSO sozinho como um controle foi adicionada a esta. Depois, 20 μ l de uma mistura de enzima (FLAG-GK, 20U/ml G6PDH) resfriada em gelo foi adicionada a isso, e 10 μ l de um substrato, 25 mM de glicose foi adicionado, e a reação foi iniciada (concentração final de glicose = 2.5 mM).

Após o início da reação, o aumento na absorbância a 405 nm foi medido por 12 minutos em intervalos de 30 segundos, e o aumento para os primeiros 5 minutos foi usado para avaliar o composto testado. A FLAG-GK foi adicionada para que o aumento da absorbância após 5 minutos na presença de 1 % DMSO poderia ser de 0.04 a 0.06.

O nível de OD do controle DMSO foi ajustado como 100%; e o nível de OD do composto de teste em diferentes concentrações foi determinado. A partir do nível de OD em cada concentração, Emax (%) e EC50 (μ M) foram computados e usados como o índice da potência de ativação da GK do composto.

A potência de ativação da GK dos compostos da invenção foi medida de acordo com o método acima, e os resultados são mostrados na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5

Composto N°.	Emax (%)	EC50 (μ M)
Exemplo 1	1105	0.09
Exemplo 4	1263	0.15
Exemplo 7	1210	0.06
Exemplo 20	964	0.04
Exemplo 23	1086	0.06
Exemplo 24	1074	0.04
Exemplo 25	1212	0.05
Exemplo 26	1219	0.07

Dessa forma, os compostos da invenção têm uma excelente potência de ativação da GK indicada pela Emax e EC50, como na Tabela acima.

A potência de redução da glicose do sangue dos compostos da invenção e um método de teste para isso são descritos abaixo.

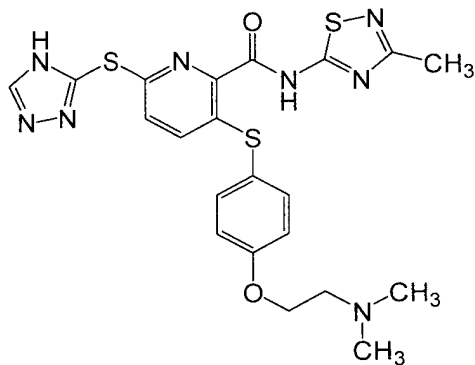
Experiência farmacêutica 2 (teste de potência com cachorros)

Antes da administração da droga, o sangue foi coletado de beagles machos (peso corporal, 9.6 a 13.8 kg) que foram mantidos longe da comida durante a noite, através da sua veia cefálica. Depois disso, um composto de teste suspenso em 0.5% de solução de metil celulose foi oralmente administrado a eles (composto do Exemplo 1, 0.25, 0.5 e 1 mg/kg, compostos do Exemplo 4, 25 e composto B, 1 mg/kg). Para um grupo de controle, 0.5% de solução de metil celulose foi oralmente administrada. 0.5 ou 1 hora depois da administração da droga, o sangue foi coletado do cachorro em intervalos de 1 hora. O plasma foi separado do sangue assim coletado, e o nível de glicose do plasma foi medido usando Determina GL-E (Kyowa Medics).

Tabela 6

Exemplo N°.	dose (mg/kg)	Redução (%) na Glicose do Plasma AUC
Exemplo 1	0.25	7.9
	0.5	10.6
	1	15.7
Exemplo 4	1	26.8
Exemplo 25	1	42.1
Composto B	1	7.4

O composto B que foi usado neste teste comparativo tem a seguinte estrutura:



Este composto é descrito na WO2004/081001.

A partir dos resultados acima, os compostos da invenção tem um excelente efeito farmacológico.

Experimento 3 (teste comparativo em solubilidade)

1 ml do solvente (JP-1, água, 200mM de tampão fosfato) foi adicionado a 1 mg da amostra, e a solução foi agitada a 1,000 rpm por 75 min.

Depois da agitação, a solução foi centrifugada e a concentração da sua solução supernatante foi medida por HPLC.

O solvente usado neste teste foi preparado como descrito abaixo.

5 JP-1: ácido hidrolórico (7.0ml) e a água foi adicionada ao cloreto de sódio (2.0g), e total de 1,000ml (f: cerca de 1.2).

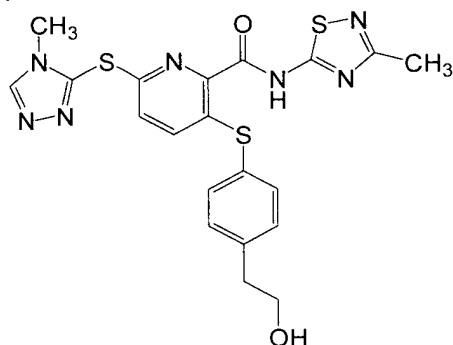
200mM de tampão fosfato(f 7,4): 200mM de K₂HPO₄aq. e o KH₂PO₄aq. foram misturados para ajustar o f para 7.4.

10 O resultado da solubilidade (µg/ml) foi descrito abaixo.

Tabela 7

Composto	Solubilidade em JP-1	Solubilidade em 200mM tampão fosfato	Solubilidade em Água
Composto A	6.2	3.4	2.4
Exemplo 1	>1000	17.5	15.2
Exemplo 4	>1000	47.3	47.4
Exemplo 7	>1000	307.8	582.9
Exemplo 20	>1000	86.8	126.9
Exemplo 23	>1000	122.4	208.1
Exemplo 24	>1000	298.2	230.3
Exemplo 25	>1000	13.8	16.4
Exemplo 26	>1000	239.4	175.6

O composto A que foi usado neste teste comparativo tem a seguinte estrutura:



15 Este composto é descrito na WO2004/081001.

A partir dos resultados acima, os compostos da presente invenção foram largamente aprimorados na solubilidade e tem superioridade como drogas farmacêuticas.

EXEMPLOS

20 A invenção é descrita mais concretamente com referência aos seguintes Exemplos de Preparo, Exemplos e Exemplos de

Referência, pelos quais, no entanto, a invenção não deve ser limitada de maneira nenhuma.

Exemplo de Preparação 1:

10 partes do composto do Exemplo 1, 15 partes do óxido
5 de magnésio pesado e 75 partes de lactose são uniformemente
misturadas para resultar em uma preparação em pó ou
particulada de no máximo 350 μm em tamanho. A preparação é
encapsulada para preparar cépsulas.

Exemplo de Preparação 2:

10 45 partes do composto do Exemplo 1, 15 partes de goma,
16 partes de lactose, 21 partes de celulose cristalina, 3
partes de polivinil álcool e 30 partes de água destilada são
uniformemente misturadas, e então trituradas, granuladas e
secas, e depois disso peneiradas para preparar grânulos tendo
15 um tamanho de 1410 a 177 μm em diâmetro.

Exemplo de Preparação 3:

Os grânulos são preparados da mesma maneira como no
Exemplo de Preparação 2. 3 partes de estearato de cálcio são
adicionadas à 96 partes dos grânulos, e moldadas sob
20 compressão para produzir comprimidos tendo um diâmetro de 10
mm.

Exemplo de Preparação 4:

10 partes de celulose cristalina e 3 partes de estearato
de cálcio são adicionadas a 90 partes dos grânulos obtidos de
25 acordo com o método do Exemplo de Preparação 2, e moldados
sob compressão para formar comprimidos tendo um diâmetro de 8
mm. Estes são revestidos com uma suspensão de mistura de
gelatina de xarope e carbonato de cálcio precipitado para
preparar comprimidos revestidos por açúcar.

30 Na cromatografia em camada fina nos Exemplos, Silicagel
60F245 (Merck) foi usado na placa, e um detector de UV foi
usado para detecção. Para a coluna de sílica gel, foi usado
Wakogel™ C-300 (Wako Pure Chemical); e para a coluna de
sílica gel de fase reversa, foi usado LC-SORB™ SP-B-ODS
35 (Chemco) ou YMC-GEL™ ODS-AQ 120-S50 (Yamamura Chemical
Laboratory).

O significado das abreviações nos Exemplos seguintes é mostrado abaixo.

i-Bu: grupo isobutil

n-Bu: grupo n-butil

5 t-Bu: grupo t-butil

Me: grupo metil

Et: grupo etil

F: grupo fenil

i-Pr: grupo isopropil

10 n-Pr: grupo n-propil

CDCl₃: clorofórmio pesado

CD₃OD: metanol pesado

DMSO-d₆: dimetilsulfóxido pesado

Os significados das abreviações nos seguintes espectros de ressonância magnética nuclear são mostrados abaixo.

s: singlete

d: dublete

dd: dublete-dublete

t : triplete

20 m : multiplete

br: largo

brs: singlete largo

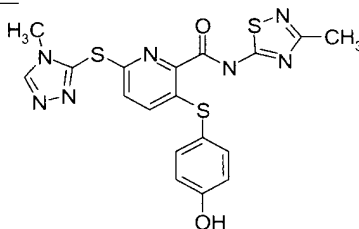
q: quartete

J : acoplamento constante

25 Hz: hertz

Exemplo de Referência:

Produção de 3-[(4-hidroxifenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



30

Etapa 1:

Produção de 3,6-dicloro-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridina-2-carboxamida:

12 g de 5-amina-3-metil-1,2,4-tiadiazole, 21.1 g de N-hidrato de hidroxibenzotriazol e 29.8 g de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminapropil)-3-etilcarbodiimida foram adicionadas a uma solução de clorofórmio (500 ml) de 21 g de 3,6-dicloro-2-ácido piridinacarboxílico, e agitadas a temperatura ambiente por 1 hora e então agitadas durante a noite a 50°C. O líquido da reação foi diluído com clorofórmio, depois lavado com 0.2 N de uma solução de ácido hidrocloreto, água e água salina saturada. Depois disso foi seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o acetato de etila foi adicionado ao resíduo resultante para cristalização para obter 22.7 g do composto intitulado como um sólido branco.

Etapa 2:

Produção de 6-cloro-3-[(4-hidroxifenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridina-2-carboxamida:

12 g de 4-hidroxitide enol e 16 g de carbonato de potássio foram adicionadas a uma solução de dimetilformamida (150 ml) de 15 g de 3,6-dicloro-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridina-2-carboxamida, e agitadas a 50°C por 1.5 horas. A temperatura ambiente, clorofórmio e água foram adicionados a isso, e seu pH foi controlado para 3 com uma solução aquosa de 2N de ácido hidrocloreto adicionada a isso. Este foi extraído com clorofórmio, a camada orgânica foi lavada com água salina saturada, e seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, 300 ml de t-butil metil éter foi adicionado ao resíduo, e o sólido resultante foi extraído através da filtração para obter 14.1 g do composto intitulado como um sólido amarelo.

Etapa 3:

Produção de 3-[(4-hidroxifenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida:

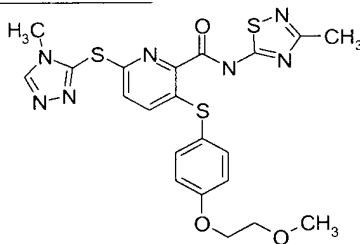
20 g de 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol e 19 g de t-butóxido de potássio foram adicionadas a uma solução de dimetilacetamida (130 ml) de 13 g de 6-cloro-3-[(4-hidroxifenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridina-2-carboxamida, e agitadas sob calor a 160°C por 8 horas. A temperatura ambiente, clorofórmio e água foram adicionados a esta, e seu pH foi controlado para 3 com solução aquosa de 1N de ácido hidrocloreto adicionada a esta. Esta foi extraída com clorofórmio, e a camada orgânica foi lavada com água salina saturada, e seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado através da cromatografia de coluna de sílica gel (solvente de desenvolvimento: clorofórmio/metanol) para obter 10.0 g do composto intitulado com um sólido amarelo.

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 2.54 (3H, s), 3.64 (3H, s), 6.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, s), 8.85 (1H, s), 13.0 (1H, br).

ESI-MS(m/e): 458[M+H]⁺.

Exemplo de Referência 2:

Produção de 3-[[4-(2-metoxietoxi)fenil]tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



0.43 ml de 1-bromo-2-metoxietano e 4.99 g de carbonato de cério foram adicionados a uma solução de dimetilformamida (20 ml) de 2 g de 3-[(4-hidroxifenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida obtida no Exemplo de Referência (Etapa 3), e agitada a 60°C por 1 hora. A temperatura ambiente, a solução aquosa saturada de cloreto de amônia foi adicionada a

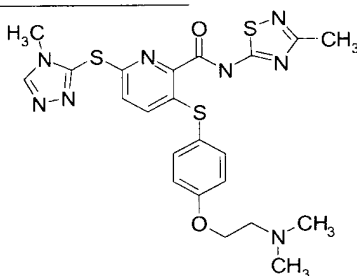
esta, extraída com clorofórmio, e a camada orgânica foi lavada com água salina saturada. Esta foi seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado através da cromatografia de coluna de silica gel (solvente de desenvolvimento: clorofórmio/metanol) e cristalizado a partir do etanol para obter 1.43 g do composto intitulado como um sólido amarelo.

¹HNMR (CDCl₃) δ: 2.61 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.78 (2H, t, J=4.5 Hz), 4.17 (2H, t, J=4.5 Hz), 7.02 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.41 (1H, s).

ESI-MS(m/e): 516[M+H]⁺.

Exemplo 1:

Produção de 3-({4-[2-(dimetilamina)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



Etapa 1:

Produção de N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-[[4-(2-oxoetoxi)fenil]tio]piridina-2-carboxamida:

0.42 ml de bromoacetaldeído dietilacetal e 1.07 g de carbonato de cério foram adicionados a uma solução de dimetilformamida (10 ml) de 0.5 g de 3-[(4-hidroxifenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida obtido no Exemplo de Referência (Etapa 3), e agitadas a 90°C por 6 horas. Uma solução aquosa saturada de cloreto de amônia foi adicionado a temperatura ambiente, extraída com clorofórmio, e a camada orgânica foi lavada com água salina saturada. Esta foi seca com sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi evaporado

sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através da cromatografia de coluna de sílica gel (solvente de desenvolvimento: clorofórmio/metanol) para obter 0.48 g de a sólido amarelo.

5 1 ml de água e 5 ml de trifluoroácido acético foram adicionados a 0.48 g do sólido amarelo obtido, e agitados a temperatura ambiente por 15 minutos. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, depois o clorofórmio e água salina saturada foram adicionados ao resíduo, e neutralizados com
10 bicarbonato de sódio aquoso. A camada orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado através da cromatografia de coluna de sílica gel (solvente de desenvolvimento: clorofórmio/metanol) para obter 0.35 g do
15 composto intitulado como um sólido amarelo.

Etapa 2:

Produção de 3-({4-[2-(dimetilamina)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida:

20 0.25 ml de um solução de 2M de dimetilamina/tetrahidrofurano e 0.21 mg de triacetoxiborohidrato de sódio foram adicionados a uma solução de tetrahidrofurano de 166 mg de N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-{{4-
25 (2-oxoetoxi)fenil}tio}piridina-2-carboxamida obtida na Etapa 1, e agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. Clorofórmio e água salina saturada foram adicionados, e extraídos com clorofórmio. A camada orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob
30 pressão reduzida, e o resíduo foi purificado através da cromatografia líquida de pressão mediana de fase reversa (ODS-AS-360-CC (por YMC), fase móvel: água/acetonitrila/0.1% trifluoroácido acético). O solvente da fração resultante foi evaporado sob pressão reduzida para obter 190 mg do composto
35 intitulado como seus trifluoroacetato. O sal obtido foi neutralizado, extraído com clorofórmio, e a camada orgânica

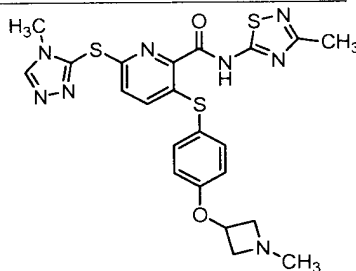
foi lavada com água salina saturada. Este foi seco com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado através da cromatografia de partição em camada fina (NH-PLC05 por Fuji Silicia Chemical, clorofórmio/metanol = 95/5) para obter 115 mg do composto intitulado como um sólido amarelo.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.36 (6H, s), 2.61 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.11 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 7.01 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.41 (1H, s).

ESI-MS(m/e): 529 $[M+H]^+$.

Exemplo 2:

Produção de 3-({4-[(1-metilazetidin-3-il)oxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



Etapa 1:

Produção de tert-butil 3-[(metilsulfonil)oxi]azetidina-1-carboxilato:

102 μl de trietilamina e 57 μl de metanosulfonil cloreto foram adicionados a uma solução de clorofórmio (1 ml) de 107 mg de tert-butil 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato, e agitados a temperatura ambiente por 30 minutos. A temperatura ambiente, acetato de etila e uma solução aquosa de cloreto de amônia foram adicionados, e extraídos com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e solução aquosa saturada de hidrogencarbonato de sódio, e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 150 mg de um produto cru do composto intitulado como um óleo incolor.

Etapa 2:

Produção de 3-([4-(azetidin-3-iloxi)fenil]tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida:

287 mg de carbonato de cézio foram adicionados a uma
5 solução de dimetilformamida (600 µl) de 150 mg de tert-butil
3-[(metilsulfonil)oxi]azetidine-1-carboxilato obtido na Etapa
1 e 100 mg de 3-[(4-hidroxifenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-
tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]
piridina-2-carboxamida obtido no Exemplo de Referência (Etapa
10 3), e agitados a 90°C por 4 horas. A temperatura ambiente,
uma solução aquosa saturada de cloreto de amônia foi
adicionada, extraída com clorofórmio, e a camada orgânica foi
seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado
sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado através da
15 cromatografia líquida de pressão mediana de fase reversa
(ODS-AS-360-CC (by YMC), fase móvel: água/acetonitrila/0.1 %
trifluoroácido acético). O solvente da fração resultante foi
evaporado para obter 99 mg de um sólido amarelo. 1 ml de uma
solução de 4N de cloreto de hidrogênio/dioxano foi adicionada
20 a 99 mg do sólido obtido, e agitada a temperatura ambiente
por 30 minutos. O solvente foi evaporado sob pressão
reduzida, e clorofórmio e uma solução aquosa de 1N de
hidróxido de sódio foram adicionados ao resíduo para fazer
com que esta tenha pH = 9. Depois, esta foi extraída com
25 clorofórmio, e a camada orgânica foi seca com sulfato de
magnésio anidro. O solvente foi evaporado para obter 67 mg do
composto intitulado como um sólido amarelo.

Etapa 3:

Produção de 3-([4-[(1-metilazetidin-3-il)oxi]fenil]tio)-
30 N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-
triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida:

0.20 ml de uma solução aquosa 37% de formaldeído e 0.10
ml de uma solução 0.3 M de cloreto de zinco-sódio
cianotrihidroborato/metanol (J. Org. Chem. 1985, 50, 1927-
35 1932) foram adicionados a uma solução de metanol (0.40 ml) de
13 mg de 3-([4-(azetidin-3-iloxi)fenil]tio)-N-(3-metil-1,2,4-

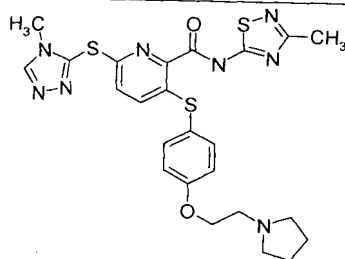
tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]
 piridina-2-carboxamida obtida na Etapa 2, e agitada a
 temperatura ambiente por 30 minutos. A solução aquosa
 saturada de hidrogencarbonato de sódio e água salina saturada
 5 foi adicionada, e extraída com clorofórmio. A camada orgânica
 foi seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi
 evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado
 através da cromatografia de partição em camada fina (NH-PLC05
 (by Fuji Silicia Chemical), clorofórmio/metanol = 95/5) para
 10 obter 12 mg do composto intitulado como um sólido amarelo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (3.0H, s), 2.61 (3.0H, s), 3.19-
 3.25 (2.0H, m), 3.74 (3.0H, s), 3.87-3.94 (2.0H, m), 4.77-
 4.84 (1.0H, m), 6.86 (2.0H, d, $J=8.2$ Hz), 7.05 (1.0H, d,
 $J=8.6$ Hz), 7.13 (1.0H, d, $J=8.6$ Hz), 7.45 (2.0H, d, $J=8.2$
 15 Hz), 8.44 (1.0H, s).

ESI-MS(m/e): 527[M+H] $^+$.

Exemplo 3:

Produção de N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-
metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-{[4-(2-pirrolidin-1-
 20 iletoxi)fenil]tio}piridina-2-carboxamida



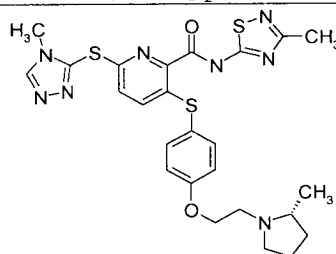
Usando a pirrolidina, o composto intitulado foi obtido
 com um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo
 1 (Etapa 2) ou de acordo com o método ou combinando-o com um
 25 método ordinário.

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85 (4H, m), 2.61 (3H, s), 2.69 (4H,
 m), 2.97 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.18 (2H, t, $J=5.8$
 Hz), 7.01 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.12
 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.40 (1H, s).

30 ESI-MS(m/e): 555[M+H] $^+$.

Exemplo 4:

Produção de 3-[(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)tio-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



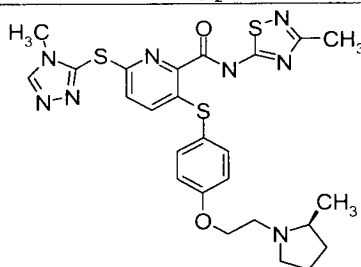
- 5 Usando (R)-2-metilpirrolidina hidrocloreto, o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 1 (Etapa 2) ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.18 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.49 (1H, m),
10 1.80 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.97 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.52 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.26 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.18 (2H, m), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.41 (1H, s).

15 ESI-MS(m/e): 569[M+H]⁺.

Exemplo 5:

Produção de 3-[(4-{2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)tio-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



20

Usando (S)-2-metilpirrolidina hidrocloreto, o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 1 (Etapa 2) ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

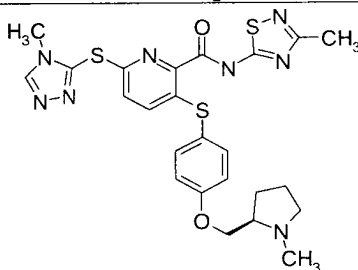
25 ¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.15 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.46 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.83 (1H, m), 1.96 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.44

(1H, m), 2.58 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.26 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.15 (2H, m), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.41 (1H, s).

5 ESI-MS(m/e): 569[M+H]⁺.

Exemplo 6:

Produção de 3-[(4-{[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}fenil)tio-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



10

Usando t-butil (2R)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato (Boc-D-prolinol), o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 2 ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

15

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.82 (3H, m), 2.05 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.72 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.94 (1H, m), 4.05 (1H, m), 7.01 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.41 (1H, s).

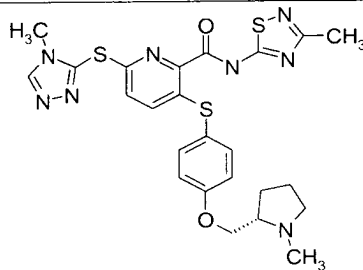
20

ESI-MS(m/e): 555[M+H]⁺.

Exemplo 7:

Produção de 3-[(4-{[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida

25



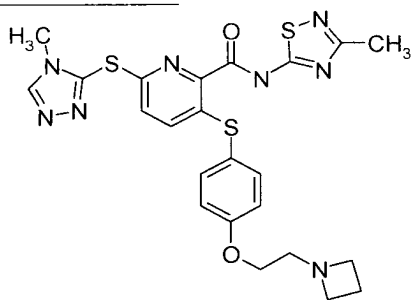
Usando t-butil (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato (Boc-L-prolinol), o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 2 ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82 (3H, m), 2.05 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.72 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.94 (1H, m), 4.03 (1H, m), 7.01 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.41 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 8:

Produção de 3-([4-(2-azetidin-1-iletoxi)fenil]tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



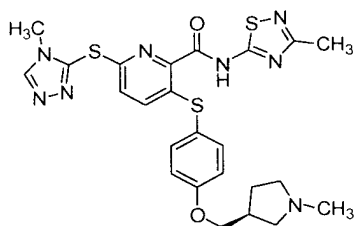
Usando azetidina, o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 1 (Etapa 2) ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.13 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.84 (2H, m), 3.33 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.99 (2H, m), 6.99 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.40 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 541 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 9:

Produção de 3-([4-((3S)-1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]fenil)tio-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



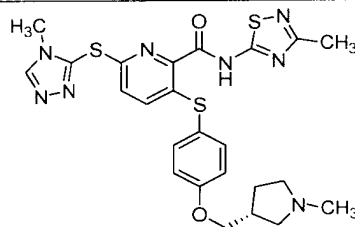
Começando a partir do tert-butil (3S)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato, o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 2.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.59-1.70 (1.0H, m), 2.05-2.18 (1.0H, m), 2.41 (3.0H, s), 2.53-2.59 (2.0H, m), 2.62 (3.0H, s), 2.64-2.78 (3.0H, m), 3.73 (3.0H, s), 3.92-3.95 (2.0H, m), 6.98 (2.0H, d, J=8.2 Hz), 7.05 (1.0H, dd, J=8.8, 0.6 Hz), 7.12 (1.0H, dd, J=8.8, 0.6 Hz), 7.44 (2.0H, d, J=8.2 Hz), 8.40 (1.0H, s).

ESI-MS (m/e): 555 [M+H]⁺.

Exemplo 10:

Produção de 3-[(4-{[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoxi}fenil)tio-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



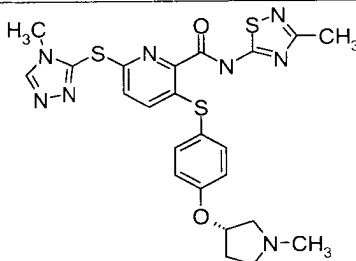
Começando a partir do tert-butil (3R)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato, o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo no mesmo método como no Exemplo 2.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.61-1.71 (1.0H, m), 2.07-2.18 (1.0H, m), 2.42 (3.0H, s), 2.54-2.61 (2.0H, m), 2.62 (3.0H, s), 2.66-2.80 (3.0H, m), 3.73 (3.0H, s), 3.92-3.96 (2.0H, m), 6.98 (2.0H, d, J=8.4 Hz), 7.05 (1.0H, d, J=8.8 Hz), 7.12 (1.0H, d, J=8.8 Hz), 7.44 (2.0H, d, J=8.4 Hz), 8.41 (1.0H, s).

ESI-MS (m/e): 555 [M+H]⁺.

Exemplo 11:

Produção de 3-[(4-{[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}fenil)tio-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



5

Usando (3R)-1-Boc-3-pirrolidinol, o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 2 ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

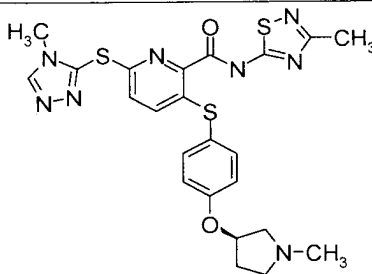
10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.04 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.46 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.85 (3H, m), 3.74 (3H, s), 4.86 (1H, m), 6.94 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.41 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 541 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Exemplo 12:

Produção de 3-[(4-{[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}fenil)tio-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



20

Usando (3S)-1-Boc-3-pirrolidinol, o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 2 ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

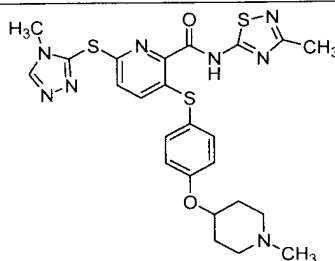
25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.04 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.46 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.85 (3H, m), 3.74 (3H, s),

4.86 (1H, m), 6.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.41 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 541 [M+H]⁺.

Exemplo 13:

5 Produção de 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



Etapa 1:

10 Produção de t-butil 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidina-1-carboxilato:

200 mg de t-butil 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato foi dissolvido em clorofórmio, e 157 µl de cloreto de metanosulfonil e 1.9 ml de trietilamina foram adicionados e agitados a temperatura ambiente por 30 minutos. Solução aquosa saturada de cloreto de amônia foi adicionada a isso, extraída com clorofórmio e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter 325 mg do composto intitulado como um sólido amarelo.

20 Etapa 2:

Produção de 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida:

Usando 12 mg de t-butil 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidina-1-carboxilato obtido na Etapa 1, 9.5 mg do composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 2 (Etapas 2, 3) ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

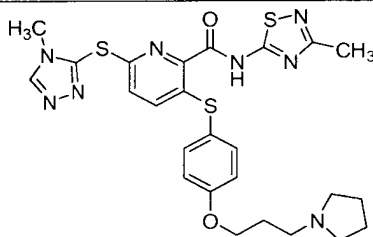
1H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84-1.92 (2.0H, m), 2.01-2.08 (2.0H, m), 2.29-2.35 (2.0H, m), 2.33 (3.0H, s), 2.61 (3.0H, s), 2.68-2.76 (2.0H, m), 3.73 (3.0H, s), 4.35-4.42 (1.0H, m),

6.99 (2.0H, d, J=8.8 Hz), 7.07 (1.0H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (1.0H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (2.0H, d, J=8.8 Hz), 8.41 (1.0H, s).

ESI-MS (m/e): 555.2 [M+H]⁺.

5 Exemplo 14:

Produção de N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-[[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]tio]piridina-2-carboxamida



10 Etapa 1:

Produção de 1-(3-bromopropil)pirrolidina hidrobrometo:

1.833 g de 3-pirrolidin-1-ilpropan-1-ol foi dissolvida em 8.4 ml de 5.1 M solução de brometo de hidrogênio/ácido acético, e agitada durante a noite a 100°C. O solvente foi evaporado, o resíduo resultante foi suspenso em acetato de etila, e o sólido formado foi retirado através da filtração, lavado com acetato de etila e seco sob pressão reduzida. O processo acima foi repetido três vezes para obter 2.92 g do composto intitulado como um sólido branco.

20 Etapa 2:

Produção de N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-[[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]tio]piridina-2-carboxamida:

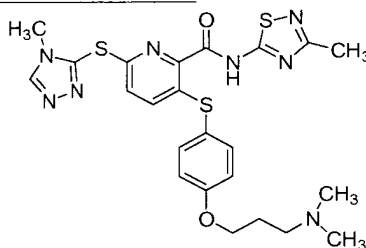
Usando 19 mg de 3-[(4-hidroxifenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida obtido no Exemplo de Referência (Etapa 3) e 13 mg de 1-(3-bromopropil)pirrolidina hidrobrometo obtido na Etapa 1, 4 mg do composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo de Referência 2 ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.79-1.84 (4.0H, m), 2.01-2.08 (2.0H, m), 2.54-2.58 (4.0H, m), 2.61 (3.0H, s), 2.66 (2.0H, t, J=7.6 Hz), 3.73 (3.0H, s), 4.08 (2.0H, t, J=6.3 Hz), 6.97-7.00 (2.0H, m), 7.05 (1.0H, d, J=8.8 Hz), 7.12 (1.0H, d, J=8.8 Hz), 7.42-7.46 (2.0H, m), 8.40 (1.0H, s).

ESI-MS (m/e): 569 [M+H]⁺.

Exemplo 15:

Produção de 3-({4-[3-(dimetilamina)propoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



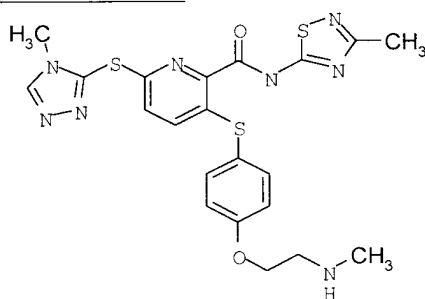
Usando 2.59 g de 3-(dimetilamina)propan-1-ol, 3.4 mg do composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 14 ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.96-2.03 (2.0H, m), 2.27 (6.0H, s), 2.48 (2.0H, t, J=7.3 Hz), 2.61 (3.0H, s), 3.73 (3.0H, s), 4.06 (2.0H, t, J=6.6 Hz), 6.97-7.01 (2.0H, m), 7.05 (1.0H, d, J=8.8 Hz), 7.12 (1.0H, d, J=8.8 Hz), 7.42-7.46 (2.0H, m), 8.40 (1.0H, s).

ESI-MS (m/e): 543.2 [M+H]⁺.

Exemplo 16:

Produção de 3-({4-[2-(metilamina)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



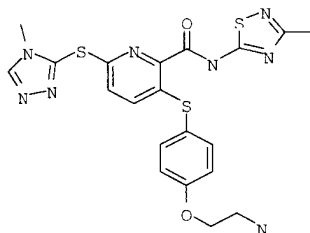
Usando metilamina (2.0M de uma solução de tetrahidrofurano), o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 2 (Etapa 3) ou de acordo com o método ou combinando-o com outro

¹HNMR (CDCl₃) δ: 2.53 (3.0H, s), 2.61 (3.0H, s), 3.02 (2.0H, t, J=5.1 Hz), 3.73 (3.0H, s), 4.12 (2.0H, t, J=5.1 Hz), 7.00 (2.0H, d, J=8.6 Hz), 7.05 (1.0H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (1.0H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (2.0H, d, J=8.6 Hz), 8.40 (1.0H, s).

ESI-MS(m/e): 515[M+H]⁺.

Exemplo 17:

Produção de 3-([4-(2-aminaetoxi)fenil]tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



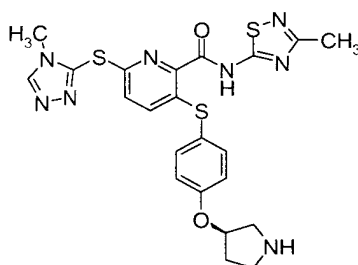
Usando acetato de amônia, o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 2 (Etapa 3) ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

¹HNMR (DMSO-d₆) δ: 2.53 (3.0H, s), 3.24 (2.0H, t, J=5.3 Hz), 3.62 (3.0H, s), 4.21 (2.0H, t, J=5.3 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.08-7.13 (3H, m), 7.51 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.82 (1H, s).

ESI-MS(m/e): 501[M+H]⁺.

Exemplo 18:

Produção de N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-([4-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]fenil]tio)pyridin-2-carboxamida



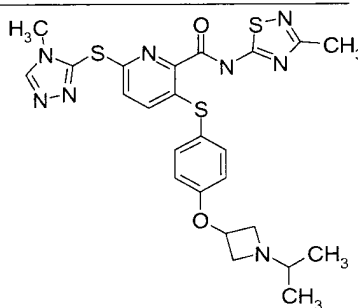
Usando (3S)-1-Boc-3-pirrolidinol, o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 2 (Etapas 1, 2) ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.96-2.05 (1.0H, m), 2.10-2.21 (1.0H, m), 2.61 (3.0H, s), 2.81-3.62 (4.0H, m), 3.73 (3.0H, s), 4.85-4.91 (1.0H, m), 6.95 (1.8H, d, J=8.8 Hz), 7.06 (1.0H, d, J=8.7 Hz), 7.14 (1.0H, d, J=8.7 Hz), 7.44 (2.0H, d, J=8.8 Hz), 8.40 (1.0H, s).

ESI-MS(m/e): 527 [M+H]⁺.

Exemplo 19:

Produção de 3-({4-[(1-isopropilazetidín-3-il)oxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



Começando a partir do 3-{{4-(azetidín-3-iloxi)fenil}tio}-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida obtido no Exemplo 2 (Etapa 2) e usando acetona, o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo no mesmo método como no Exemplo 2 (Etapa 3) ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

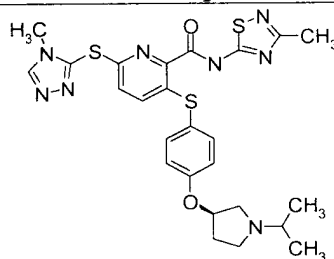
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.02 (6.0H, d, J=6.3 Hz), 2.44-2.52 (1.0H, m), 2.62 (3.0H, s), 3.15-3.21 (2.0H, m), 3.73 (3.0H,

s), 3.86-3.92 (2.0H, m), 4.79-4.86 (1.0H, m), 6.87 (2.0H, d, J=8.3 Hz), 7.03 (1.0H, d, J=8.7 Hz), 7.14 (1.0H, d, J=8.7 Hz), 7.44 (2.0H, d, J=8.3 Hz), 8.40 (1.0H, s), 10.79-11.23 (1.0H, m).

5 ESI-MS(m/e): 555[M+H]⁺.

Exemplo 20:

Produção de 3-[(4-{[(3R)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



10

Começando a partir do N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-({4-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]fenil}tio)piridina-2-carboxamida obtido no Exemplo 27, o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 19 ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

15

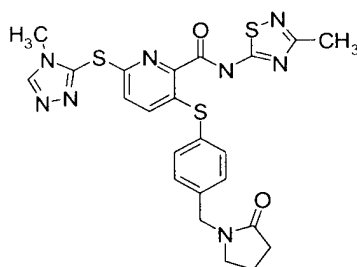
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.15-1.23 (6.0H, m), 1.98-3.29 (7.0H, m), 2.62 (3.0H, s), 3.73 (3.0H, s), 4.85-4.92 (1.0H, m), 6.94 (2.0H, d, J=8.5 Hz), 7.05 (1.0H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (1.0H, d, J=8.8 Hz), 7.44 (2.0H, d, J=8.5 Hz), 8.40 (1.0H, s), 11.01 (1.0H, brs).

20

ESI-MS(m/e): 569[M+H]⁺.

Exemplo 21:

25 Produção de N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-({4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]fenil}tio)piridina-2-carboxamida



Etapa 1:

Produção de 1-[4-(metilsulfinil)fenil]pirrolidin-2-ona:

3 g de metil 4-aminabutirato hidrocloreto e 2.8 ml de
 5 trietilamina foram adicionadas a uma solução de clorofórmio
 de 2 g de 4-(metiltio)benzaldeído, e 8.4 g de
 triacetoxiborohidreto de sódio foram adicionadas e isso, e
 agitadas durante a noite. A solução aquosa de
 hidrogencarbonato de sódio foi adicionada, extraída com
 10 clorofórmio, e a camada orgânica foi lavada com água salina
 saturada. Esta foi seca com sulfato de sódio anidro, o
 solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo
 resultante foi purificado através da cromatografia de coluna
 de sílica gel para obter 2.88 g de 1-[4-
 15 (metiltio)fenil]pirrolidin-2-ona como um óleo incolor.

Com o resfriamento com gelo, 2.9 g de m-ácido
 cloroperbenzóico foi adicionado a uma solução de clorofórmio
 (30 ml) de 2.88 g do óleo obtido, e agitada por 2 horas. Este
 foi diluído com clorofórmio, e lavado com uma solução aquosa
 20 de 1N de hidróxido de sódio e água salina saturada. Este foi
 seco com sulfato de sódio anidro, o solvente foi evaporado
 sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado
 através da cromatografia de coluna de sílica gel para obter
 3.17 g do composto intitulado como um cristal branco.

25 Etapa 2:

Produção de 6-cloro-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-3-
 ({4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]fenil}tio)piridina-2-
 carboxamida:

Com o resfriamento com gelo, 0.98 ml de 2,6-lutidina e
 30 1.16 ml de anidrido trifluoroacético foram adicionados a uma
 solução de clorofórmio (7 ml) de 500 mg de 1-[4-

(metilsulfinil)fenil]pirrolidin-2-ona obtido na Etapa 1, e agitados a temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, depois 4 ml de metanol e 4 ml de trietilamina foram adicionados ao resíduo e aquecidos sob
 5 refluxo por 30 minutos. O solvente foi evaporado, depois o resíduo foi diluído com 7 ml de dimetilformamida, e 318 mg de 3,6-dicloro-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridina-2-carboxamida obtido no Exemplo de Referência (Etapa 1) e 290 mg de carbonato de potássio foram adicionadas a este, e
 10 agitadas durante a noite a temperatura ambiente. O clorofórmio foi adicionado a isso, neutralizado com solução aquosa de 1N de ácido hidrocloreico, e lavado com água salina saturada. Este foi seco com sulfato de sódio anidro, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo
 15 resultante foi purificado através da cromatografia de coluna de sílica gel para obter 360 mg do composto intitulado como um sólido amarelo.

Etapa 3:

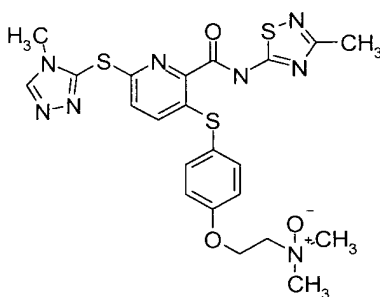
Usando 6-cloro-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-3-({4-
 20 [(2-oxopirrolidin-1-il)metil]fenil}tio)piridina-2-carboxamida, o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo de Referência (Etapa 3) ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.07 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.48 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.61 (3H, s), 3.35 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.75 (3H, s), 4.51 (2H, s, 3H), 7.04 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.51 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.43 (1H, s), 11.1 (1H, br).

30 ESI-MS (m/e): 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 22:

Produção de 3-({4-[2-(dimetilnitroril)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



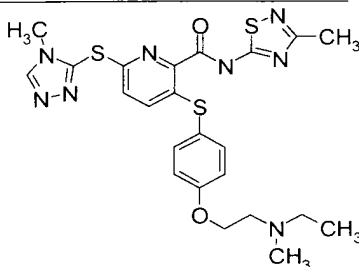
A 0°C, 9.2 mg de m-ácido cloroperbenzóico foi adicionado a uma solução de clorofórmio de 20 mg de 3-((4-[2-(dimetilamina)etoxi]fenil)tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida obtida no Exemplo 1, e agitada a 0°C por 30 minutos. A solução aquosa de sulfeto de sódio foi adicionada a isso, extraída com clorofórmio, e a camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado através da cromatografia líquida de pressão mediana de fase reversa [ODS-AS-360-CC (por YMC), fase móvel: água/acetonitrila/0.1% trifluoroácido acético]. O solvente da fração obtida foi evaporada sob pressão reduzida para obter 125 mg do composto intitulado como um sólido amarelo.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.61 (3H, s), 3.65 (6H, s), 3.75 (3H, s), 4.22 (2H, m), 4.60 (2H, m), 7.03 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.49 (1H, s).

ESI-MS (m/e): 545 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 23:

Produção de 3-[(4-{2-[etil(metil)amina]etoxi}fenil)tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



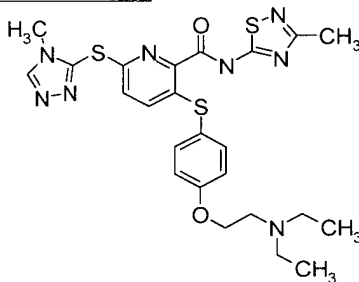
Usando N-etilmetilamina, o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 1 (Etapa 2) ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.58 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 2.61 (3H, s), 2.85 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.13 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.41 (1H, s).

10 $\text{ESI-MS}(m/e)$: 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 24:

Produção de 3-({4-[2-(dietilamina)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



15

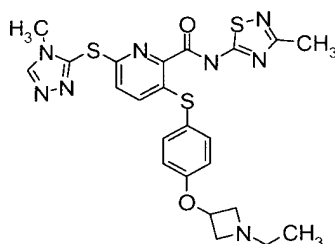
Usando dietilamina, o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 1 (Etapa 2) ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 2.61 (3H, s), 2.67 (4H, q, $J=7.0$ Hz), 2.92 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.10 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.41 (1H, s).

25 $\text{ESI-MS}(m/e)$: 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 25:

Produção de 3-({4-[(1-etilazetidín-3-il)oxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



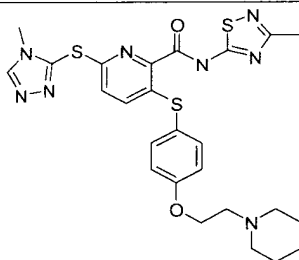
Começando a partir do 3-[[4-(azetidin-3-
iloxi)fenil]tio}-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-
metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida obtida
5 no Exemplo 2 (Etapa 2) e usando acetaldeído, o composto
intitulado foi obtido como um sólido amarelo no mesmo método
como no Exemplo 2 (Etapa 3) ou de acordo com o método ou
combinando-o com outro método ordinário.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.01 (3.0H, t, J=7.1 Hz), 2.57 (2.0H,
10 q, J=7.1 Hz), 2.62 (3.0H, s), 3.09-3.14 (2.0H, m), 3.73
(3.0H, s), 3.81-3.87 (2.0H, m), 4.79-4.86 (1.0H, m), 6.86
(2.1H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (1.0H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (1.0H, d,
J=8.8 Hz), 7.44 (2.0H, d, J=8.4 Hz), 8.40 (1.0H, s).

ESI-MS(m/e): 541[M+H].

15 Exemplo 26:

Produção de N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-
metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-[[4-(2-piperidin-1-
iletoxi)fenil]tio]piridina-2-carboxamida



20 Usando piperidina, o composto intitulado foi obtido como
um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 1
(Etapa 2) ou de acordo com o método ou combinando-o com outro
método ordinário.

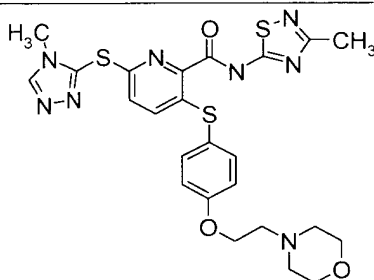
¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.46 (2H, m), 1.63 (4H, m), 2.53 (4H,
25 m), 2.61 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.73 (3H, s), 4.15
(2H, t, J=5.8 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.8

Hz), 7.12 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.41 (1H, s).

ESI-MS(m/e): 569[M+H]⁺.

Exemplo 27:

5 Produção de N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-[[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]tio]piridina-2-carboxamida



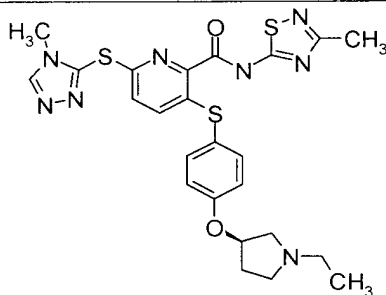
Usando morfolina, o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 1 (Etapa 2) ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

¹HNMR (CDCl₃) δ: 2.60 (4H, m), 2.61 (3H, s), 2.84 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.74 (3H, s), 3.76 (4H, m), 4.15 (2H, t, J=5.4 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.41 (1H, s).

ESI-MS(m/e): 571[M+H]⁺.

Exemplo 28:

20 Produção de 3-[(4-[(3R)-1-etilpirrolidin-3-il]oxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



Começando a partir do N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-[(4-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]fenil)tio]piridina-2-carboxamida obtida no

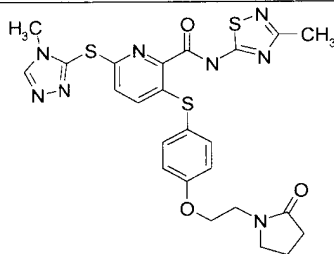
Exemplo 18, o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 25 ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17 (3.0H, t, J=7.2 Hz), 1.98-2.08
 (1.0H, m), 2.31-2.41 (1.0H, m), 2.53-2.64 (3.0H, m), 2.61
 (3.0H, s), 2.83-2.97 (3.0H, m), 3.73 (3.0H, s), 4.86 (1.0H,
 s), 6.94 (2.0H, d, J=8.5 Hz), 7.05 (1.0H, d, J=8.8 Hz), 7.13
 (1.0H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (2.0H, d, J=8.5 Hz), 8.40 (1.0H,
 10 s).

ESI-MS (m/e) : 555 [M+H]⁺.

Exemplo 29:

Produção de N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-({4-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]fenil}tio)piridina-2-carboxamida



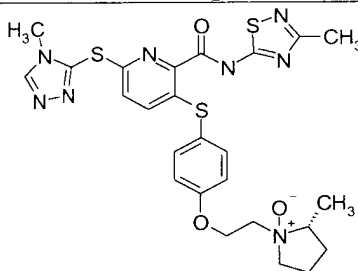
9 mg de metil 4-aminabutirato hidrocloreto e 9 µl de trietilamina foram adicionadas a uma solução de clorofórmio (0.3 ml) de 16 mg de N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-{[4-(2-oxoetoxi)fenil]tio}-pirídina-2-carboxamida obtida no Exemplo 1 (Etapa 1), e depois 27 mg de triacetoxiborohidreto de sódio foram adicionadas, e agitadas durante a noite. A água salina saturada foi adicionada a isto, extraída com clorofórmio, e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado através da cromatografia líquida de pressão mediana de fase reversa [ODS-AS-360-CC (por YMC), fase móvel: água/acetonitrila/0.1 % trifluoroácido acético]. O solvente da fração obtida foi evaporado sob pressão reduzida para obter 108 mg do composto intitulado como um sólido amarelo.

¹HNMR (CDCl₃) δ: 2.05 (2H, m), 2.41 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.60 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.16 (2H, m), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.41 (1H, s), 11.0 (1H, br).

ESI-MS(m/e): 569[M+H]⁺.

Exemplo 30:

Produção de 3-[(4-{2-[(2R)-2-metil-1-oxidopirrolidin-1-il]etoxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida



Usando 3-[(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]etoxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida obtida no Exemplo 4, o composto intitulado foi obtido como um sólido amarelo pálido no mesmo método como no Exemplo 22 ou de acordo com o método ou combinando-o com outro método ordinário.

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.56 (3H, d, J=6.5 Hz), 2.04-2.20 (2H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.61 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.70-3.80 (3H, m), 4.30-4.48 (3H, m), 4.86 (1H, m), 7.00-7.14 (4H, m), 7.48 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.51 (1H, s).

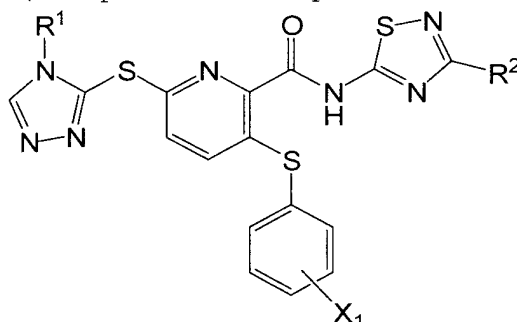
ESI-MS(m/e): 585[M+H]⁺.

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

Os derivados de benzimidazol substituídos com ariloxi de fórmula (I) e seus sais farmacêuticamente aceitáveis da invenção tem um excelente efeito de ativação de glucoquinase, e são então úteis no campo dos medicamentos para remediação e/ou prevenção da diabetes, complicações da diabetes e obesidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, representado pela fórmula (I):

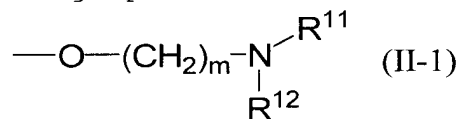


(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável salt deste,
5 **caracterizado** pelo fato de que:

R1 e R2 cada independentemente representam um grupo alquil mais baixo;

X1 representa um grupo de fórmula (II-1):



10 onde:

R11 e R12 cada independentemente representam um átomo de hidrogênio ou um grupo alquil mais baixo;

R11 e R12 junto com um átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, podem formar um anel alifático contendo de 4 a 7
15 membros de nitrogênio; ou

um átomo de carbono de (CH2)m e R11 ou R12 tomados juntos podem formar um anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio;

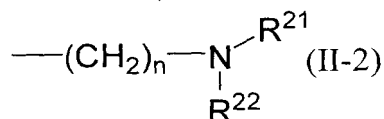
um átomo de carbono que constitui o anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio pode ser substituído
20 por um átomo de oxigênio;

tal anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio pode ser substituído por um grupo oxo;

um átomo de nitrogênio ao qual R11 e R12 estão ligados
25 pode ser adicionado com um átomo de oxigênio;

qualquer átomo de carbono(s) em (CH2)m pode ser substituído por um grupo alquil mais baixo; e

m indica um número inteiro de 1 a 3,
ou um grupo de fórmula (II-2):



onde:

5 R²¹ e R²² cada independentemente representam um átomo de hidrogênio ou um grupo alquil mais baixo; ou

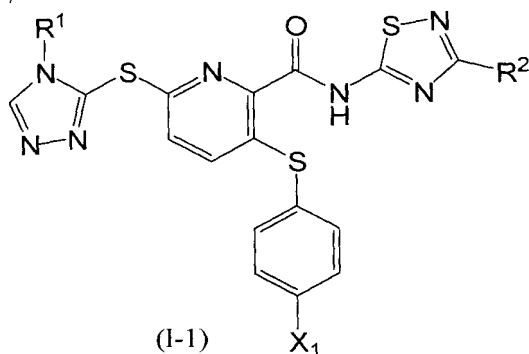
R²¹, R²² e um átomo de nitrogênio ao qual estão ligados podem formar um anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio;

10 tal anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio pode ser substituído por grupo oxo;

qualquer átomo de carbono(s) em (CH₂)_n pode ser substituído por um grupo alquil mais baixo; e

n indica um número inteiro de 0 ou 1.

15 2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a fórmula (I) é representada pela fórmula (I-1):



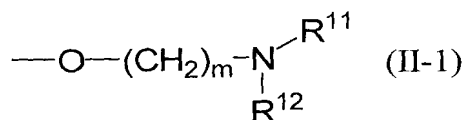
20 onde os símbolos tem os mesmos significados do que os acima;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que tanto R¹ quanto R² são grupos metil,

25 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

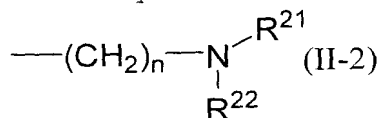
4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que X₁ é uma fórmula (II-1):



onde os símbolos têm os mesmos significados dos que os acima;

ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

- 5 5. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que X1 é uma fórmula (II-2):



onde os símbolos têm os mesmos significados dos que os acima;

- 10 ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto representado pela fórmula (I) é:

15 3-({4-[2-(dimetilamina)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-({4-[(1-metilazetidín-3-il)oxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

20 N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-{[4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]tio}piridina-2-carboxamida,

25 3-[(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-[(4-{2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

30 3-[(4-{[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-[(4-{[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoksi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

5 3-{[4-(2-azetidín-1-iletoxi)fenil]tio}-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-[(4-{[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

10 3-[(4-{[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoksi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

15 3-[(4-{[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-[(4-{[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

20 3-({4-[2-(dimetilamina)-2-oxoetil]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

25 N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-{[4-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)fenil]tio}piridina-2-carboxamida,

3-({4-[3-(dimetilamina)propoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

30 3-({4-[2-(metilamina)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

35 3-{[4-(2-aminaetoxi)fenil]tio}-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-({4-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]fenil}tio)piridina-2-carboxamida,

3-({4-[(1-isopropilazetidina-3-il)oxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-[(4-({(3R)-1-isopropilpirrolidin-3-il}oxi}fenil)tio)]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

10 N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-({4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]fenil}tio)piridina-2-carboxamida,

3-({4-[2-(dimetilnitroril)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

15 3-[(4-{2-[etil(metil)amina]etoxi}fenil)tio)]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

20 3-({4-[2-(dietilamina)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

3-({4-[(1-etilazetidina-3-il)oxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

25 N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-{[4-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]tio}piridina-2-carboxamida,

30 N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-{[4-(2-morfolina-4-iletoksi)fenil]tio}piridina-2-carboxamida,

3-[(4-({(3R)-1-etilpirrolidin-3-il}oxi}fenil)tio)]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida,

35 N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-3-({4-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]fenil}tio)piridina-2-carboxamida or

3-[(4-{2-[(2R)-2-metil-1-oxidopirrolidin-1-il]etoxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

5 7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto representado pela fórmula (I) é:

3-({4-[2-(dimetilamina)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável salt deste.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto representado pela fórmula (I) é:

15 3-[(4-{2-[etil(metil)amina]etoxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste .

20 9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto representado pela fórmula (I) é:

3-({4-[2-(dietilamina)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto representado pela fórmula (I) é:

30 3-[(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste .

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto representado pela fórmula (I) é:

3-[(4-{2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)tio-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

5 12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto representado pela fórmula (I) é:

3-({4-[(1-etilazetidín-3-il)oxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto representado pela fórmula (I) é:

15 3-[(4-{[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]metoxi}fenil)tio-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto representado pela fórmula (I) é:

3-[(4-{[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]metoxi}fenil)tio-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste .

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto representado pela fórmula (I) é:

3-({4-[2-(metilamina)etoxi]fenil}tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]piridina-2-carboxamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto representado pela fórmula (I) é:

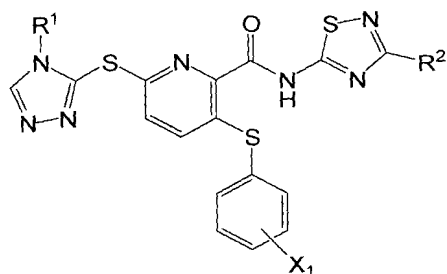
3-{[4-(2-aminaetoxi)fenil]tio}-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio] piridina-2-carboxamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

5 17. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de compreender qualquer composto de acordo com as reivindicações 1 a 16 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como ingrediente ativo.

10 18. Agente para tratamento e/ou prevenção da diabetes ou obesidade, **caracterizado** pelo fato de compreender qualquer composto de acordo com a reivindicações 1 a 16 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como ingrediente ativo.

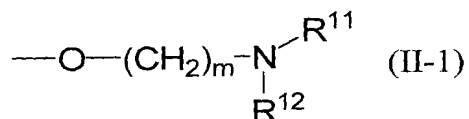
**COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E AGENTE PARA TRATAMENTO
E/OU PREVENÇÃO DA DIABETES OU OBESIDADE**

São fornecidos um composto de fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, os quais têm um efeito de
5 ativação de glucoquinase e são então úteis para o tratamento da diabetes e obesidade.



(I)

Na fórmula, R¹ e R² cada independentemente representam um grupo alquil mais baixo; X₁ representa um grupo de fórmula
10 (II-1):



(onde R¹¹ e R¹² cada independentemente representam um átomo de hidrogênio ou um grupo alquil mais baixo, ou tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, R¹¹ e
15 R¹² podem formar um anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio (um átomo de carbono constituindo o anel alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio pode ser substituídos por um átomo de oxigênio), ou tomados juntos com um átomo de carbono em (CH₂)_m, R¹¹ e R¹² podem formar um anel
20 alifático contendo de 4 a 7 membros de nitrogênio; m indica um número inteiro de 1 a 3).