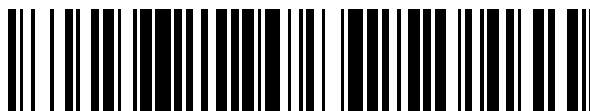


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 694**

51 Int. Cl.:

A61K 31/166 (2006.01)

C07C 323/42 (2006.01)

C07D 213/83 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 239/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05719200 .7**

96 Fecha de presentación: **16.02.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1716851**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2006**

54 Título: **Tioamidas y sus sales e inhibidores de la producción de citoquinas que contienen ambos**

30 Prioridad:
17.02.2004 JP 2004040444

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.06.2012

73 Titular/es:
**ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.
3-15, EDOBORI 1-CHOME, NISHI-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 550-0002, JP**

72 Inventor/es:
**KATO, Fuminori;
KIMURA, Hirohiko;
TAMAI, Kiyoshi;
YAMAMOTO, Kazuhiro;
SANO, Mitsuo;
MORI, Shinya;
OKADA, Takashi;
UEKI, Toshihiko y
AZUMA, Kumiko**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

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

ES 2 383 694 T3

DESCRIPCIÓN

Tioamidas y Sus Sales e Inhibidores de la Producción de Citoquinas que Contienen Ambos

5 **Campo Técnico**

La presente invención se refiere a compuestos de tioamida o sales de los mismos, útiles como medicamentos preventivos o terapéuticos para enfermedades acompañadas de hiperactivación de funciones inmunitarias.

10 **Técnica Anterior**

En las reacciones inmunitarias en el organismo, las citoquinas producidas a partir de diversos inmunocitos controlan la dirección de las respuestas inmunitarias. En esta regulación de las respuestas inmunitarias, son los linfocitos T los que juegan un papel central, y se clasifican en subgrupos Th1 y Th2 dependiendo del tipo de las citoquinas que producen. Se sabe que las células de tipo Th1 producen principalmente por ejemplo interleuquina 2 (IL-2) e interferón γ (IFN- γ) y están relacionadas con la inmunidad celular tal como la protección contra infecciones por virus y bacterias, por ejemplo. Se sabe que las células tipo Th2 producen principalmente por ejemplo interleuquina 4 (IL-4), interleuquina 5 (IL-5), interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 10 (IL-10) e interleuquina 13 (IL-13) y están relacionadas con la inmunidad humoral tal como la protección contra infecciones parasíticas y la producción de anticuerpos a partir de células B. Sin embargo, se ha precisado que si el control de tal mecanismo biofiláctico causa problemas funcionales o se deteriora por alguna razón, se puede producir la hiperactivación o el desequilibrio de la función inmunitaria, induciendo o deteriorando de este modo diversas enfermedades.

La respuesta inmunitaria de tipo Th2 induce o activa, debido a su hiperactivación, reacciones alérgicas inflamatorias, tales como la alergia de tipo inmediato en la que están implicados principalmente los anticuerpos IgE o los mastocitos, y la alergia de tipo retardado en la que están implicados los eosinófilos, y está profundamente relacionada con la inducción o el deterioro de diversas enfermedades alérgicas tales como la alergia alimentaria la urticaria, el choque anafiláctico, el síndrome hipereosinófilo, el asma, la rinitis alérgica, la dermatitis atópica y la conjuntivitis alérgica. Además, la hiperactivación anómala de la reacción inmunitaria de tipo Th2 está profundamente relacionada también con las enfermedades autoinmunes sistémicas en un estado fisiopatológico en el que se hiperactivan la producción de anticuerpos o la inmunidad humoral, tales como el lupus eritematoso generalizado. Se considera que es importante controlar la respuesta inmunitaria de tipo Th2 con el fin de tratar o prevenir tales enfermedades alérgicas. Por otro lado, la respuesta inmunitaria de tipo Th1 induce o activa respuestas inmunitarias celulares, debido a su hiperactivación, y está profundamente relacionada con la inducción o el deterioro de enfermedades autoinmunes órgano específicas tales como la artritis reumatoide crónica, la diabetes de tipo I, la tiroiditis de Hashimoto, la miastenia gravis y la esclerosis múltiple. Además, la respuesta inmunitaria celular de tipo Th1 está profundamente relacionada también con el rechazo del injerto que acompaña a los trasplantes de órganos. Se considera que es importante controlar la respuesta inmunitaria de tipo Th1 con el fin de prevenir o tratar tales enfermedades autoinmunes o el rechazo del injerto después del trasplante.

El documento de patente 1 describe compuestos de amida eficaces como inhibidores de la producción de citoquinas, las cuales, sin embargo, no incluyen compuestos de tioamida.
Documento de patente 1: WO02/51397

45 **Descripción de la invención**

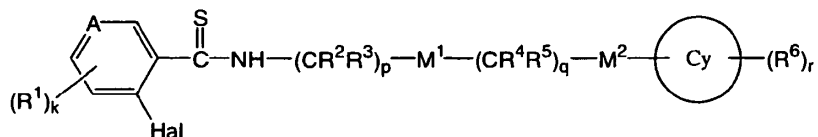
Problemas a Resolver por la Invención

En la actualidad, es difícil tratar tales graves enfermedades inmunológicas o alérgicas regulando de forma específica la respuesta inmunitaria de tipo Th1 o Th2, y los agentes inmunosupresores que suprimen fuertemente la producción de citoquinas tanto de tipo Th1 como Th2, tales como la ciclosporina y el FK506, además de los esteroides, se utilizan principalmente como medicamentos terapéuticos para tales enfermedades. Sin embargo, varios efectos secundarios como la disfunción de la corteza suprarrenal, la diabetes, la úlcera péptica y el glaucoma han sido problemáticos en lo que respecta a los esteroides, y efectos secundarios graves tales como el daño al riñón y el sistema nervioso central han sido problemáticos en lo que respecta a la ciclosporina y FK506, y se ha deseado el desarrollo de un nuevo tipo de inhibidores de la producción de citoquinas que sean diferentes de los anteriores agentes.

Medios para la resolución de los problemas

Los autores de la presente invención han realizado extensos estudios para encontrar inhibidores de la producción de citoquinas excelentes y, como resultado, han encontrado que los compuestos tioamida específicos tienen efectos inhibidores de la producción de citoquinas, y la presente invención se ha completado sobre la base de este descubrimiento.

A saber, la presente invención se refiere a un compuesto de tioamida representado por la fórmula (I) o una sal del mismo:



donde A es un átomo de nitrógeno, N-óxido, C-NO₂ o C-CN; Hal es un átomo de halógeno; M¹ es un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenilo que puede estar sustituido, un grupo alquinilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquenilo que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo amino que puede estar sustituido, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO o SO₂; M² es un grupo amino que puede estar sustituido, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un enlace sencillo; R¹ es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alcoxi que puede estar sustituido, un grupo alquiltio que puede estar sustituido, un grupo amino que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido; cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo ciano o un grupo alquilo carbonilo; R⁶ es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenilo que puede estar sustituido, un grupo alquinilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquenilo que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo amino que puede estar sustituido o B-Q (donde B es un grupo carbonilo, un grupo carboniloxi, un grupo oxicarbonilo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO o SO₂; y Q es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenilo que puede estar sustituido, un grupo alquinilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquenilo que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido o un grupo amino que puede estar sustituido); Cy es un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo arilo o un grupo heterocíclico; cada uno de k, p y q es independientemente un número entero de 0 a 3; y r es un número entero de 0 a 5, y un inhibidor de la producción de citoquinas que lo contiene como ingrediente activo.

Los compuestos de la fórmula (I) suprimen la producción de citoquinas de tipo Th2, con lo que son útiles como medicamentos preventivos o terapéuticos para diversas enfermedades alérgicas tales como la urticaria, la alergia alimentaria, el choque anafiláctico, el síndrome hipereosinofílico, el asma, la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica y la dermatitis atópica, y enfermedades autoinmunes generalizadas en las que se hiperactiva la producción de anticuerpos o la inmunidad humoral, tales como el lupus eritematoso generalizado. Además, suprimen la producción de citoquinas de tipo Th1, con lo que son útiles como medicamentos preventivos o terapéuticos para enfermedades autoinmunes órgano específica tales como la artritis reumatoide crónica, la diabetes de tipo I, la tiroiditis de Hashimoto, la miastenia gravis y la esclerosis múltiple, y el rechazo de injertos que acompaña a los trasplantes de órganos.

La sal del compuesto de la fórmula anterior (I) puede ser cualquier sal farmacéuticamente aceptable, y puede, por ejemplo, ser una sal de un ácido mineral tal como un hidrocloreto, un sulfato o un nitrato; una sal de ácido orgánico tal como un p-toluenosulfonato, un propanosulfonato o un metanosulfonato; una sal de metal alcalino tal como una sal de potasio o una sal de sodio; una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio, o una sal de amina orgánica tal como una sal de trietanolamina o una sal de tris(hidroxitometil)aminometano.

Algunos de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales tienen agua cristalina. Algunos de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales tienen polimorfismo.

Cada átomo de halógeno en la fórmula (I) puede ser un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Cada uno del radical alquilo, que está incluido en la definición de los sustituyentes en la fórmula (I), y el radical alquilo en cada uno del sustituyente secundario y el sustituyente terciario como se describen más adelante, puede ser generalmente uno que tiene un número de carbonos de 1 a 20, y puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, decilo o nonadecilo, e incluye isómeros estructurales alifáticos lineales o ramificados.

Cada uno del radical alquenilo, que se incluye en la definición de los sustituyentes en la fórmula (I), y el radical alquenilo en cada uno del sustituyentes secundario y el sustituyente terciario como se describe más adelante, puede ser generalmente uno que tiene un número de carbonos de 2 a 20, y puede ser, por ejemplo, vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, decenilo o nonadecenilo, e incluye isómeros estructurales alifáticos lineales o ramificados.

El sustituyente secundario del grupo amino que puede estar sustituido, que está incluido en la definición del sustituyente en la fórmula (I), puede ser, por ejemplo, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquenilo, alquinoxilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcoxi, cicloalquinoxilo, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alqueniloxycarbonilo, alquencilcarbonilo, alquinoxiloxycarbonilo, alquencilcarbonilo, cicloalcoxycarbonilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquenoiloxycarbonilo, cicloalquenoilcarbonilo, arilo, ariloxi, ariloxycarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilo, heterociciloxi, heterociciloxycarbonilo, heterocicililcarbonilo, aminocarbonilo, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, alquinoxilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquenoilsulfonilo, arilsulfonilo, heterocicilsulfonilo o aminosulfonilo. El número de tales sustituyentes secundarios puede ser uno o dos o más, y tales sustituyentes secundarios pueden ser iguales o diferentes. Además, los dos sustituyentes secundarios pueden formar un anillo que contiene o no contiene un heteroátomo.

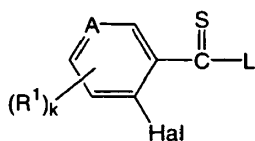
Cada uno de los sustituyentes, excepto halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro y carboxilo entre los sustituyentes secundarios anteriores adicionales puede estar sustituido con sustituyentes terciarios tales como halógeno, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, carboxilo, amino, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo, alcoxi, alquenilo, alquinoxilo, cicloalquinoxilo, cicloalquinoxilo, ariloxi, heterociciloxi, alquiltio, alquenoiltio, alquinoxiltio, cicloalquiltio, cicloalquenoiltio, ariltio, heterociciltio, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, alquinoxilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquenoilsulfonilo, arilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, alquilcarbonilo, alquencilcarbonilo, alquinoxilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquenoilcarbonilo, arilcarbonilo, heterocicililcarbonilo, alquiloiloxycarbonilo, alquenoiloxycarbonilo, alquinoxiloxycarbonilo, cicloalquiloiloxycarbonilo, cicloalquenoiloxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heterocicililoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquenoilaminocarbonilo, alquinoxilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, cicloalquenoilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicililaminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquenoilaminosulfonilo, alquinoxilaminosulfonilo, cicloalquilaminosulfonilo, cicloalquenoilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicililaminosulfonilo, alquilamino, dialquilamino, alquenoilamino, alquinoxilamino, cicloalquilamino, cicloalquenoilamino, arilamino, heterocicililamino, alquilcarbonilamino, alquenoilcarbonilamino, alquinoxilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, cicloalquenoilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicililcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenoilsulfonilamino, alquinoxilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, cicloalquenoilsulfonilamino, arilsulfonilamino o heterocicilsulfonilamino. El número de tales sustituyentes terciarios puede ser uno o dos o más, y cuando el número es dos o más, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Además, cuando el sustituyente secundario es un grupo amino sustituido con dos sustituyentes terciarios, tales sustituyentes terciarios pueden formar juntos un anillo que contiene o no contiene un heteroátomo.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales pueden tener estereoisómeros tales como isómeros geométricos e isómeros ópticos, y la presente invención abarca estos isómeros y sus mezclas.

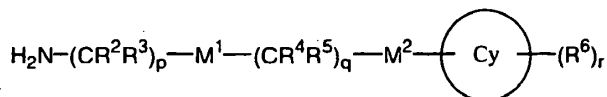
Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden ser producidos mediante los métodos siguientes.

[Método de Preparación 1]

Un método que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II):



(donde A, R¹, Hal y k son los mismos que se han definido anteriormente, y L es un grupo eliminable) con un compuesto representado por la fórmula (III):



(donde M¹, H², R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, CY, p, q, r son los mismos que se ha definido anteriormente). El grupo eliminable representado anteriormente como L puede ser un átomo de halógeno, un grupo alcoxi o similares.

La reacción del Método de Preparación 1 se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente apropiado. El disolvente específico utilizado puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo alifático tal como pentano, hexano, heptano, éter de petróleo, ligroína o bencina de petróleo; un éter tal como éter dietílico, éter dipropílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano o dioxano; un nitrilo tal como acetonitrilo o propionitrilo; un amido de ácido tal como dimetilformamida o dimetilacetamida; un sulfóxido tal como dimetilsulfoxido; una sulfona tal como sulfolano; una amida fosfato tal como hexametilfosforamida; o un hidrocarburo

halogenado tal como cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono o 1,2-dicloroetano, o una mezcla disolvente de los mismos.

5 En el Método de Preparación 1, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base en algunos casos. La base específica utilizada puede ser, por ejemplo, una base orgánica tal como trietilamina, piridina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno o N,N-dimetilanilina; un metal alcalino tal como litio, sodio o potasio; un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de litio, carbonato de sodio o carbonato de potasio; un hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio; un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; o n-butil litio, diisopropilamido de litio o amido de sodio.

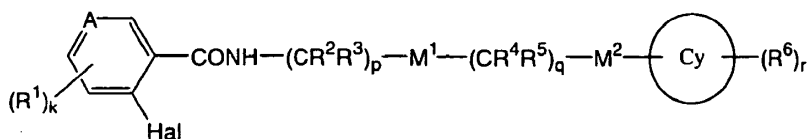
15 La reacción del Método de Preparación 1 se lleva a cabo usualmente a una temperatura de reacción de -70 a 150°C, preferiblemente a una temperatura de reacción de -10 a 100°C. El tiempo de reacción es usualmente de 0,1 a 48 horas.

En el Método de Preparación 1, el compuesto de fórmula (III) se puede utilizar en una cantidad de 0,8 a 2 equivalentes, preferiblemente de 1 a 1,5 equivalentes, por 1 mol del compuesto de fórmula (II) anterior.

20 En el Método de Preparación 1, se pueden combinar entre sí opcionalmente diversas condiciones de reacción. Adicionalmente, tales diversas condiciones de reacción incluyen condiciones de reacción en un intervalo habitual y condiciones de reacción en un intervalo preferido, y estas también se pueden seleccionar y combinar entre sí opcionalmente.

[Método de Preparación 2]

25 Un método que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (IV):



30 (donde A, R^1 , Hal, k, M^1 , M^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Cy, p, q y r se definen como antes) con un agente tiocarbonilante.

El agente tiocarbonilante que se va a utilizar en la reacción del Método de Preparación 2 es el reactivo de Lawson, pentasulfuro de difósforo o similares.

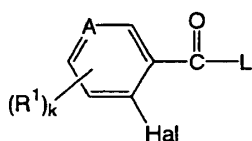
35 La reacción del Método de Preparación 2 se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente apropiado. El disolvente específico utilizado puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo alifático tal como pentano, hexano, heptano, éter de petróleo, ligroína o bencina de petróleo; un éter tal como éter dietílico, éter dipropílico, éter dibutílico, tetrahydrofurano o dioxano; o disulfuro de carbono, o una mezcla disolvente de los mismos.

40 La reacción del Método de Preparación 2 se lleva a cabo usualmente a una temperatura de reacción de -20 a 150°C, preferiblemente a una temperatura de reacción de 0 a 110°C. El tiempo de reacción es usualmente de 0,1 a 48 horas.

45 En el Método de Preparación 2, el agente tiocarbonilante se puede utilizar en una cantidad de 0,4 a 2 equivalentes, por 1 mol del compuesto de la fórmula (IV) anterior.

50 En el Método de Preparación 2, se pueden combinar entre sí opcionalmente diversas condiciones de reacción. Adicionalmente, tales diversas condiciones de reacción incluyen condiciones de reacción en un intervalo habitual y condiciones de reacción en un intervalo preferido, y estas también se pueden seleccionar y combinar entre sí opcionalmente.

El compuesto de fórmula (IV) o una sal del mismo se pueden producir haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V):



(donde A, Hal, R¹, k y L se definen como antes), en lugar del compuesto de fórmula (II), con el compuesto de fórmula (III) del Método de Preparación 1.

5 Los compuestos de la fórmula (I) anterior obtenidos mediante cada uno de los Métodos de Preparación 1 y 2 anteriores y los métodos de acuerdo con los mismos, se pueden aislar y purificar por medio de un método conocido tal como concentración, concentración a presión reducida, destilación, destilación fraccionada, redistribución, extracción con disolvente, cristalización, recristalización o cromatografía. En un caso en el que el compuesto de la fórmula (I) anterior se obtiene en forma libre, se puede formar una sal por medio de un método convencional.

Adicionalmente, el compuesto de la fórmula (I) anterior o una sal del mismo o un estereoisómero del mismo tiene un efecto inhibitor de la producción de citoquinas por sí mismo o en forma de mezcla.

15 Efectos de la Invención

La presente invención proporciona un inhibidor de la producción de citoquinas útil como medicamento preventivo o terapéutico para enfermedades acompañadas por hiperactivación de las funciones inmunitarias.

20 Mejor Modo de Llevar a Cabo la Invención

Las realizaciones preferibles de los compuestos de la fórmula (I) anterior o sus sales se describen más abajo.

(1) Compuestos de la fórmula (I) anterior o sus sales donde A es un átomo de nitrógeno, C-NO₂ o C-CN; Hal a es un átomo de halógeno; M¹ es un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alqueno que puede estar sustituido, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido o un grupo arilo que puede estar sustituido; R¹ es un átomo de halógeno o un grupo nitro; cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que puede estar sustituido; R⁶ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo amino que puede estar sustituido o B-Q (donde B es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y Q es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido o un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido); y Cy es un grupo cicloalquilo, un grupo o un grupo heterocíclico.

(2) Compuestos de la fórmula (I) anterior o sus sales donde p y q son 0.

(3) Compuestos de la fórmula (I) anterior o sus sales donde A es C-NO₂.

(4) Los compuestos de acuerdo con el apartado (1) o sus sales donde A es C-NO₂.

(5) Los compuestos de acuerdo con el apartado (4) o sus sales donde M¹ es un grupo alquilo que puede estar sustituido o un grupo arilo que puede estar sustituido.

(6) Los compuestos de acuerdo con el apartado (4) o sus sales donde M² es un grupo amino que puede estar sustituido, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

(7) Los compuestos de acuerdo con el apartado (4) o sus sales donde Cy es un grupo heterocíclico.

Otros ejemplos específicos de los compuestos se enumeran más abajo en la Tabla 1.

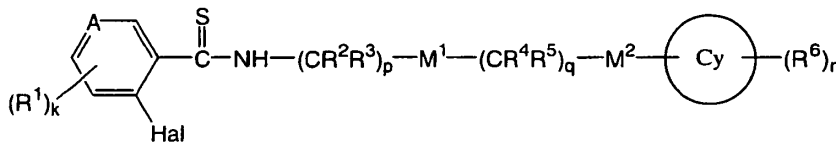










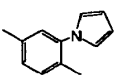
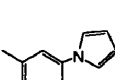

















TABLA 1

A	Hal	(R ¹) _k	(CR ² R ³) _p	-M ¹ -	(CR ⁴ R ⁵) _q	M ²	Cy	(R ⁶) _r
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	O	2-Piridilo	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	6-Piperidino, 4-CF ₃





ES 2 383 694 T3

A	Hal	(R ¹) _k	(CR ² R ³) _p	-M ¹ -	(CR ⁴ R ⁵) _q	M ²	Cy	(R ⁶) _r
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	6-Tiomorfolino, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	S	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	NH	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	S	2-Piridilo	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	4-CF ₃ , 6-Dimetilamino
C-NO ₂	F	k=0	p=0		q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	6-(2-Propiloxi), 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0		q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	3-F, 4-F	p=0		q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	4-NO ₂	p=0		q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	Pirimidin-2-ilo	4-Metoxi, 6-Metoxi
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	O	Pirimidin-2-ilo	4-Metoxi, 6-Metoxi
N	Cl	6-Cl	p=0		q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	6-Dimetilamino, 4-CF ₃
N	Cl	6-Cl	p=0		q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-CN	Cl	k=0	p=0		q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃














ES 2 383 694 T3



A	Hal	(R ¹) _k	(CR ² R ³) _p	-M ¹ -	(CR ⁴ R ⁵) _q	M ²	Cy	(R ⁶) _r
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	O	2-Piridilo	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		q=0	O	2-Piridilo	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	S	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	NH	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	NH	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		CH ₂	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		CH ₂	O	2-Piridilo	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		CH ₂	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	CH ₂		CH ₂	O	2-Piridilo	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	CH ₂		CH ₂	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		CH ₂	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		CH ₂	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	CH ₂		CH ₂	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		q=0	O	2-Piridilo	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₂ -	q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₂ -	q=0	O	2-Piridilo	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₂ -	q=0	S	2-Piridilo	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	CH ₂		CH ₂	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃

ES 2 383 694 T3

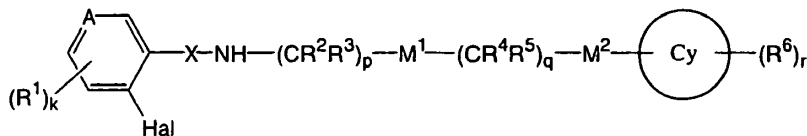
A	Hal	(R ¹) _k	(CR ² R ³) _p	-M ¹ -	(CR ⁴ R ⁵) _q	M ²	Cy	(R ⁶) _r
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	6-Etoxi, 4-CF ₃
N	Cl	k=0	p=0		q=0	Enlace sencillo	1-Adamantilo	r=0
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	6-Metoxi, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	6-Pirrolidinilo, 4-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	6-Pirrolidinilo, 4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	6-(1H-Pirrol-1-ilo), 4-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	6-(1H-Pirrol-1-ilo), 4-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	3-(1H-Pirrol-1-ilo), 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	3-(1H-Pirrol-1-ilo), 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	NH	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃ , 6-Cl
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	NH	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃ , 6-Cl
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	NH	2-Piridilo	6-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	NH	2-Piridilo	5-Cl, 3-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	Fenilo	3-CF ₃ , 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	Fenilo	3-CF ₃ , 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	4-CF ₃ , 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	4-CF ₃ , 5-CF ₃
N	Cl	6-Cl	p=0		q=0	NH	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
N	F	6-Cl	p=0		q=0	NH	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-Cl
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-Cl
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	NH	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0		q=0	NH	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃

ES 2 383 694 T3

A	Hal	(R ¹) _k	(CR ² R ³) _p	-M ¹ -	(CR ⁴ R ⁵) _q	M ²	Cy	(R ⁶) _r
								
C-NO ₂	F	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	Fenilo	3-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q=0	O	Fenilo	3-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	NH	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0		q=0	NH	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
N	Cl	6-Cl	p=0		q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
N	Cl	6-Cl	p=0		q=0	O	2-Piridilo	6-Cl, 4-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	CH ₂		CH ₂	O	2-Piridilo	3-Dimetilamino, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0		q=0	S	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	S	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	p=0		q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0		q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k=0	CH ₂		q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
N	Cl	6-Cl	p=0		q=0	O	2-Piridilo	3-Cl, 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	Enlace sencillo	Fenilo	3-CF ₃ , 5-CF ₃
C-NO ₂	F	k=0	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂	Enlace sencillo	Fenilo	3-CF ₃ , 5-CF ₃

A	Hal	(R ¹) _k	(CR ² R ³) _p	-M ¹ -	(CR ⁴ R ⁵) _q	M ²	Cy	(R ⁶) _r
C-NO ₂	Cl	k=0	p=0	-(CH ₂) ₃ -	q = 0	NH	2-piridilo	3-piperidino, 5-FC ₃
C-NO ₂	F	k = 0	p = 0	-(CH ₂) ₃ -	q = 0	NH	2-piridilo	3-piperidino, 5-FC ₃
C-NO ₂	Cl	k = 0	p = 0	CH ₂	q = 0	Enlace simple	Fenilo	4-CF ₃
C-NO ₂	F	k = 0	p = 0	CH ₂	q = 0	Enlace simple	Fenilo	4-CF ₃
C-NO ₂	Cl	k = 0	p = 0	-(CH ₂) ₃ -	q = 0	O	2-piridilo	6-metiltio, 4 - CF ₃
C-NO ₂	F	k = 0	p = 0	-(CH ₂) ₃ -	q = 0	O	2-piridilo	6-metiltio, 4 - CF ₃
C-NO ₂	F	k = 0	p = 0	-(CH ₂) ₄ -	q = 0	S	2-piridilo	6-dimetilamino, 4-CF ₃
C-NO ₂	F	k = 0	p = 0	-(CH ₂) ₃ -	q = 0	O	2-piridilo	6-ciclopentiloxi, 4-CF ₃
C-NO ₂	F	k = 0	p = 0		q = 0	O	2-pirimidinilo	4-metoxi, 6-metoxi
C-NO ₂	F	k = 0	CH ₂		CH ₂	O	2-piridilo	3-dimetilamino, 5-FC ₃

Los compuestos representados por la fórmula (VI) anterior:



5

[donde X es SO₂ o CO; A es un átomo de nitrógeno, N-óxido, C-NO₂ o C-CN; Hal es un átomo de halógeno; M¹ es un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenilo que puede estar sustituido, un grupo alquinilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquenilo que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo amino que puede estar sustituido, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO o SO₂; M² es un grupo amino que puede estar sustituido, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un enlace sencillo; R¹ es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alcoxi que puede estar sustituido, un grupo alquiltio que puede estar sustituido, un grupo amino que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo ciano o un grupo alquilocarbonilo; R⁶ es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenilo que puede estar sustituido, un grupo alquinilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquenilo que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo amino que puede estar sustituido o B-Q (donde B es un grupo carbonilo, un grupo carboniloxi, un grupo oxicarbonilo, un átomo de oxígeno, un azufre átomo, SO o SO₂; y Q es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenilo que puede estar sustituido, un grupo alquinilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquenilo que puede estar sustituido, un arilo grupo que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido o un grupo amino que puede estar sustituido); Cy es un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo arilo o un grupo heterocíclico; cada uno de k, p y q es independientemente un número entero de 0 a 3; y r es un número entero de 0 a 5; siempre que (1) cuando A es C-NO₂ o C-CN, y p es 0, M¹ es un grupo alquilo que puede estar sustituido, un

25

grupo alqueno que puede estar sustituido, un grupo alquino que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalqueno que puede estar sustituido, un grupo amino que puede estar sustituido, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO o SO₂, y (2) se excluye N-(1-adamantil)metil-2-cloro-5-nitrobenzamida] o sus sales también tienen efectos inhibidores de la producción de citoquinas como los compuestos de la fórmula (I) anterior o sus sales. Las realizaciones preferidas de los compuestos se describen a continuación.

(1) Compuestos de la fórmula (VI) o sus sales donde X es SO₂; A es C-NO₂; Hal es un átomo de halógeno; M¹ es un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alqueno que puede estar sustituido, un grupo alquino que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalqueno que puede estar sustituido, un grupo amino que puede estar sustituido, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO o SO₂; R¹ es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alcoxi que puede estar sustituido, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo amino que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; Cy es un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalqueno, un grupo arilo o un grupo heterocíclico; y k es un número entero de 0 a 3 (siempre que cuando Hal es un átomo de cloro, (R¹)_k no es un átomo de cloro en la posición orto con respecto a X o un grupo nitro en la posición meta con respecto a X).

(2) Compuestos de acuerdo con el apartado (1) o sus sales donde M¹ es un grupo alquilo, y k es 0 (siempre que se excluya 2-cloro-5-nitro-N-(2-fenoxietil)benzenosulfonamida).

(3) Compuestos de acuerdo con el apartado (1) o sus sales donde M¹ es un grupo alquilo, Cy es un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalqueno, un grupo arilo o un grupo heterocíclico (excepto un grupo indolilo, un grupo adamantilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 4-piridilo, un grupo tetrahidro-2-furanilo, un grupo 2-furanilo y un grupo 1,3-benzodioxolil-5-ilo), y k es 0.

(4) Compuestos de la fórmula (VI) o sus sales donde X es SO₂, y A es C-NC (siempre que se excluya N-(2-furanilmetil)-4-amino-2-cloro-5-cianobenzenosulfonamida).

(5) Compuestos de la fórmula (VI) o sus sales donde X es SO₂, y A es un átomo de nitrógeno (siempre que se excluya 4-cloro-N-[(1-etil-2-pirrolidinil) metil]-3-piridinsulfonamida).

(6) Los compuestos de la fórmula (VI) o sus sales donde X es CO, A es C-NO₂, M¹ es un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alqueno que puede estar sustituido, un grupo alquino que puede estar sustituido o un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, Cy es un grupo cicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heterocíclico, y p y q son 0.

(7) Los compuestos de acuerdo con el apartado (6) o sus sales donde Cy es un grupo fenilo o un grupo heterocíclico monocíclico de 6 miembros.

(8) Los compuestos de la fórmula (VI) o sus sales donde X es CO, A es un átomo de nitrógeno, y p y q son 0.

(9) Los compuestos de la fórmula (VI) o sus sales donde X es CO, A es un átomo de nitrógeno, M¹ es un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, M² es un grupo amino que puede estar sustituido, un átomo de oxígeno o un enlace sencillo, Cy es un grupo cicloalquilo o un grupo heterocíclico, y p y q son 0.

(10) Los compuestos de acuerdo con el apartado (9) o sus sales donde Cy es un grupo adamantilo o un grupo heterocíclico monocíclico de 6 miembros.

(11) Los compuestos de acuerdo con el apartado (9) o sus sales donde Cy es un grupo heterocíclico monocíclico de 6 miembros.

Los compuestos de las fórmulas (I) y (VI) anteriores o sus sales son compuestos que presentan actividad inhibidora de la producción de citoquinas, y son útiles como medicamentos preventivos o terapéuticos para enfermedades acompañadas de hiperactivación de las funciones inmunitarias que se enumeran a continuación.

(1) Al menos un tipo de enfermedades alérgicas seleccionadas entre urticaria, alergia alimentaria, choque anafiláctico, síndrome hipereosinofílico, el asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica.

(2) Enfermedades autoinmunes sistémicas en las que se hiperactivan la producción de anticuerpos o la inmunidad humoral.

(3) Al menos un tipo de enfermedades autoinmunes órgano específicas seleccionadas entre artritis reumatoide crónica, diabetes de tipo I, tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis y esclerosis múltiple.

(4) Rechazo del injerto que acompaña a los trasplantes de órganos.

Los compuestos de la fórmula (I) se utilizan generalmente en forma de una preparación farmacéutica común (tal como un método como se define en la Duodécima Edición de la Farmacopea Japonesa). La preparación farmacéutica se prepara mediante el uso de un diluyente o excipiente comúnmente utilizado como agente volumétrico, un expansor, un agente aglutinante, un agente que confiere humedad, un disgregante, un tensioactivo o un lubricante. En cuanto a la preparación farmacéutica, se pueden seleccionar diversas formas dependiendo del propósito del tratamiento, y se pueden mencionar como ejemplos un comprimido, una píldora, un polvo, un espolvoreable, un gránulo, una cápsula, un supositorio, una solución, una suspensión, una emulsión, un inyectable (tal como una solución o una suspensión), una pulverización, un aerosol, una crema, una pomada, una loción o un agente transdérmico (un parche, una matriz o una cinta).

Para formar el medicamento en un comprimido, se pueden utilizar ampliamente los vehículos convencionalmente conocidos en este campo, y pueden ser, por ejemplo, excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; agentes aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, una solución de glucosa, una solución de almidón, una solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona; disgregantes tales como almidón seco, alginato de sodio, un polvo de agar, un polvo de laminaria, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos y polioxietilensorbitán, laurilsulfato sódico, estearato de monoglicerilo, almidón y lactosa; inhibidores de disgregación tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao y aceite hidrogenado; potenciadores de la absorción tales como una base de amonio cuaternario y laurilsulfato de sodio, humectantes tales como glicerina y almidón, adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y silicatos coloidales, y lubricantes tales como talco purificado, un estearato, un polvo de ácido bórico y polietileno glicol. Además, un comprimido puede ser un comprimido que tenga un revestimiento común aplicado al mismo, según requiera el caso, tal como un comprimido recubierto de azúcar, un comprimido recubierto con gelatina, un comprimido con recubrimiento entérico o un comprimido recubierto con película, o un comprimido con doble capa o un comprimido multicapa.

Para formar el medicamento en una píldora, se pueden utilizar ampliamente vehículos convencionalmente conocidos en este campo, y pueden ser, por ejemplo, excipientes tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; agentes aglutinantes tales como acacia en polvo, tragacanto en polvo, gelatina y etanol y disgregantes tales como agar de laminaria.

Para formar el medicamento en un supositorio, se pueden utilizar ampliamente portadores convencionalmente conocidos, y pueden ser, por ejemplo, polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina y glicéridos semisintéticos.

Para preparar un inyectable, se esteriliza una solución, emulsión o una suspensión, y es preferiblemente isotónica con respecto a la sangre, y para formar el medicamento en una solución, una emulsión o una suspensión, se pueden utilizar todos los diluyentes que se utilizan comúnmente en este campo, y pueden ser, por ejemplo, agua, una solución acuosa de ácido láctico, alcohol etílico, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado y ésteres de ácidos grasos y polioxietilensorbitán. En este caso, se pueden incorporar a la preparación farmacéutica cloruro de sodio, glucosa o glicerina en una cantidad adecuada para preparar una solución isotónica, y se puede añadir a la misma un agente solubilizante común, tampón, agente analgésico o similar. Además, según requiera el caso, se puede incorporar a la preparación farmacéutica un colorante, un conservante, una fragancia, un agente aromatizante, un agente edulcorante u otro agente farmacéutico.

La cantidad del compuesto de fórmula (I) no está particularmente limitada y, opcionalmente, se pueden seleccionar entre una amplia gama, pero es normalmente de 1 a 70% en peso, preferiblemente de 5 a 50% en peso en toda la composición.

El método de administración de los compuestos de la fórmula (I) no está particularmente limitado, y se administran por vía oral o parenteral mediante un método que depende de la forma de la preparación, la edad, el sexo y otras condiciones del paciente y el grado de la enfermedad. Por ejemplo, para la administración oral, como forma preferida se pueden mencionar, por ejemplo, un comprimido, una píldora, una solución, una suspensión, una emulsión, un gránulo o una cápsula. Para la administración parenteral, el medicamento puede ser administrado, por ejemplo, en forma de un agente tópico, un inyectable, un agente transdérmico, gotas nasales, un inhalante o un supositorio. En el caso de un inyectable, se prefiere que el medicamento se administre intravenosamente por sí solo o en forma de una mezcla con un líquido de reposición convencional, tal como glucosa o aminoácidos, o según requiera el caso, se administrar por sí solo por vía intramuscular, intracutánea, subcutánea o intraperitoneal. Además, en el caso de un supositorio, se prefiere que el medicamento se administre en el recto.

La dosis del compuesto de fórmula (I) se selecciona opcionalmente dependiendo, por ejemplo, de las instrucciones de uso, la edad, el sexo u otras condiciones del paciente y el grado de enfermedad, y por lo general la cantidad del compuesto de la fórmula anterior (I) como un ingrediente activo es preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal por día, y el medicamento se puede administrar una vez o varias veces al día. Además, se prefiere que el ingrediente activo esté contenido en una cantidad de 1 a 1.000 mg en la forma de administración unitaria.

Ejemplos

Ahora, se describirán los ejemplos (Ejemplos de Preparación y Ejemplos de Ensayo) de la presente invención, sin embargo, la presente invención se limita de ninguna manera a los mismos.

Ejemplo de Preparación 1**Preparación de N-(4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-2-cloro-5-nitrotiobenzamida****5 (Compuesto Núm. 1)**

Una solución de 410 mg de N-(4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-2-cloro-5-nitrotiobenzamida y 452 mg del reactivo de Lawson en 10 ml de tolueno se agitó durante la noche calentando a reflujo. Una vez completada la reacción, la solución se dejó enfriar, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, y la materia insoluble se separó mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna para dar 312 mg de N-(4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-2-cloro-5-nitrotiobenzamida (Compuesto Núm. 1) que tenía un punto de fusión de 186-187°C.

15 Los siguientes compuestos pueden ser producidos en la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1.

Compuesto Núm. 2: N-(4-(6-cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-2-cloro-5-nitrotiobenzamida (p.f. 186-187°C)

20 Compuesto Núm. 3: N-(3-(6-piperidino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrotiobenzamida (aceite)

Compuesto Núm. 4: N-(3-(6-tiomorfolino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrotiobenzamida (p.f. 132-133°C)

25 Compuesto Núm. 5: N-(4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiltio)fenil)-2-cloro-5-nitrotiobenzamida (p.f. 72-73°C)

Compuesto Núm. 6: N-(4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridilamino)fenil)-2-cloro-5-nitrotiobenzamida (p.f. 199-200°C)

Compuesto Núm. 7: N-(4-(6-cloro-4-trifluorometil-2-piridiltio)fenil)-2-cloro-5-nitrotiobenzamida (p.f. 183-186°C)

30 Compuesto Núm. 8: N-(3-(6-dimetilamino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrotiobenzamida (p.f. 102-103°C)

Compuesto Núm. 9: N-(4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-2-fluoro-5-nitrotiobenzamida (p.f. 167-168°C)

35 Compuesto Núm. 10: N-(3-(6-isopropoxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrotiobenzamida (aceite)

Compuesto Núm. 11: N-(4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-fluorofenil)-2-cloro-5-nitrotiobenzamida (p.f. 193°C)

40 Compuesto Núm. 12: N-(4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-fluorofenil)-2-fluoro-5-nitrotiobenzamida (p.f. 146-147°C)

Compuesto Núm. 13: N-(4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-4,6-diclorotionicotinamida (p.f. 175-176°C)

45 Compuesto Núm. 14: N-(4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxifenil)-2,3,4-trifluoro-5-nitrotiobenzamida (p.f. 124-126°C)

Compuesto Núm. 15: N-(4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxifenil)-2-fluoro-4,5-dinitrobenzamida (p.f. 167-169°C)

50 Compuesto Núm. 16: N-(3-(6-dimetilamino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrotiobenzamida (p.f. 130-133°C)

Compuesto Núm. 17: N-(4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-3-(1H-pirrol-1-il)fenil)-2-cloro-5-cianotiobenzamida (p.f. 229-230°C)

55 Compuesto Núm. 18: N-(3-(4,6-dimetoxi-2-pirimidiniloxi)propil)-2-cloro-5-nitrotiobenzamida (p.f. 119-120°C)

Compuesto Núm. 19: N-(4-(4,6-dimetoxi-2-pirimidiniloxi)fenil)-2-cloro-5-nitrotiobenzamida (p.f. 220-222°C)

Ejemplo de Preparación de Referencia 1**60 Preparación de N-(2-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)etil)-2-cloro-5-nitrobenzamida**

Una solución de 600 mg de N-(2-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)etil)ftalimida y 85 mg de monohidrato de hidrazina en 8 ml de metanol se agitó a aproximadamente 55-60°C durante aproximadamente 6 horas. La solución se dejó

enfriar y luego se agitó con 16 ml de éter. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se disolvió en 6 ml de acetonitrilo, y, después de la adición sucesiva de 190 mg de trietilamina y 350 mg de cloruro de 2-cloro-5-nitrobenzoilo, se agitó durante aproximadamente 1 hora. Después de la reacción, se añadió agua, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar 350 mg de N-(2-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)etil)-2-cloro-5-nitrobenzamida que tenía un punto de fusión de 126-127°C.

Ejemplo de Preparación de Referencia 2

Preparación de N-(4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-4-cloronicotinamida

Una solución de 150 mg de 4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)anilina y 116 mg de trietilamina en 5 ml de tetrahidrofurano se agitó con 100 mg de hidroccloruro de cloruro de 4-cloronicotinoilo durante unos 50 minutos, y después de la adición de agua, los cristales precipitados se recuperaron mediante filtración. Los cristales recuperados se lavaron con éter y se secaron a 106 mg de N-(4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-4-cloronicotinamida que tenía un punto de fusión de 178-180°C (descomp.).

Ejemplos específicos de los compuestos de la fórmula anterior (VI), que puede ser producido de acuerdo con los Ejemplos de Referencia 1 y 2 y el Método de Preparación 1, se muestran más abajo en la Tabla 2.

TABLA 2

Compuesto	Propiedades físicas
N-(4-Trifluorometilbencil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 181°C
(R)-2-(2-Cloro-5-nitrobenzoilamino)-2-(4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)acetato de metilo	p.f. 184-186°C
(S)-2-(2-Cloro-5-nitrobenzoilamino)-2-(4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)acetato de metilo	p.f. 184-185°C
N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)ciclohexil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 232-233°C
N-(2-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)etil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 172-174°C
N-(1-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridil)-4-piperidinilmetil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 183-184°C
N-(2-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)etil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 126-127°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)bencil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 169°C
N-(1-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridil)-4-piperidinil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 193°C
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 147°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi) butil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 103°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-buten-1-il)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 157°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-butin-1-il)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 163°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)ciclohexilmetil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	Sólido
N-(3-(1-Adamantilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 83-85°C

ES 2 383 694 T3

Compuesto	Propiedades físicas
N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-buten-1-il)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 134-138°C
N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-buten-1-il)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 173-176°C
N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)ciclohexilmetil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 148-151°C
N-(2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)etil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 149-152°C
N-(3-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 144-145°C
N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi) butil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 114-115°C
N-(1-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridil)-4-piperidinilmetil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 189-191°C
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiltio)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 140-142°C
N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi) bencil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 170-174°C
N-(2-(6-Morfolino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)etil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 190-193°C
cis-N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-buten-1-il)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 142-146°C
N-(3-(6-(4-Metilpiperazino)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 128-130°C
N-(2-(2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)etoxi)etil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 79-82°C
N-(2-(6-(4-Metilpiperazino)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)etil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 126-128°C
N-(3-(6-Dimetilamino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 126-128°C
N-(2-(6-Dimetilamino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)etil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 126-128°C
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridilsulfinil)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 133-137°C
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridilsulfonil)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 140-142°C
N-(3-(6-Morfolino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 155-156°C
N-(4-(6-Morfolino-4-trifluorometil-2-piridiloxi) butil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 132-136°C
N-(4-(6-Dimetilamino-4-trifluorometil-2-piridiloxi) butil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 106-107°C
N-(4-(6-(4-Metilpiperazino)-4-trifluorometil-2-piridiloxi) butil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 146-148°C
N-(2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridilamino)etil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 210-212°C
N-(3-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 137-138°C

Compuesto	Propiedades físicas
2-cloro-5-nitrobenzamida	
N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridilamino) butil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 150-152°C
N-(2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)etilaminocarbonilmetil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 167-169°C
N-(2-(2-(6-cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)etiltio)etil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 97-98°C
N-(2-(2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)etilsulfinil)etil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 118-120°C
N-(2-(2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)etilsulfonyl)etil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 104-107°C
N-(3-(2-Cloro-4-trifluorometilfenoxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 141-143°C
N-(3-(6-Amino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 110-113°C
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 133-135°C
N-(3-(6-Metilamino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 154-157°C
N-(2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiltio)etil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 161-163°C
N-(3-(6-Metoxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 115-117°C
N-(3-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiltio)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 131-132°C
N-(2-(6-Metoxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)etil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 137-139°C
N-(5-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)pentil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 102-103°C
N-(3-(6-(2-Propilamino)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 111-113°C
N-(3-(6-(1-Butilamino)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 91-93°C
N-(3-(6-Acetilamino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 153-154°C
N-(4-(6-Metoxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi) butil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 117-120°C
N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiltio) butil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 136-137°C
N-(3-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-4,5-dinitrobenzamida	p.f. 159°C
N-(3-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-4-amino-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 175-178°C
N-(3-(6-Fenilamino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	Sólido amorfo
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 143-144°C

ES 2 383 694 T3

Compuesto	Propiedades físicas
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 93-94°C
N-(3-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 82-84°C
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridilamino)-2,2-dimetilpropil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 65-69°C
N-(3-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-4-metilamino-5-nitrobenzamida	p.f. 156-158°C
N-(3-(3-Trifluorometil-2-piridilsulfinilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(3-(6-cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 100-102°C
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 126-127°C
N-(3-(6-Metoxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 96-98°C
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(3-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridilamino)-2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 46-50°C
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiltio)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 132-134°C
N-(3-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiltio)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 80-81°C
N-(3-(6-Etoxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 58-60°C
N-(3-(6-Isopropoxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-4-cloronicotinamida	p.f. 178-180°C (descomp.)
N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-4-cloronicotinamida	p.f. 217-218°C (descomp.)
N-(4-(1-Adamantil)-2-metilfenil)-4-cloronicotinamida	sólido amorfo
N-(3-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-4-cloronicotinamida	p.f. 86-87°C
N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)butil)-4-cloronicotinamida	p.f. 118-119°C
N-(3-(2-Cloro-4-trifluorometilfenoxi)propil)-4-cloronicotinamida	p.f. 140-143°C
N-(3-(6-Metilamino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-4-cloronicotinamida	p.f. 117-118°C
N-(3-(6-Amino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-4-cloronicotinamida	p.f. 101-102°C
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridilamino)propil)-	p.f. 112-113°C

ES 2 383 694 T3

Compuesto	Propiedades físicas
4-cloronicotinamida	
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-2,4-dicloronicotinamida	p.f. 226-227°C
N-(3-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2,4-dicloronicotinamida	p.f. 96°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-2,4-dicloro-6-metilnicotinamida	p.f. 210-213°C
N-(5-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)pentil)-4-cloronicotinamida	p.f. 60-61°C
N-(3-(6-Acetilamino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-4-cloronicotinamida	p.f. 140-142°C
N-(3-(6-(1-butilamino)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-4-cloronicotinamida	p.f. 82-83°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-4-cloro-1,3-dimetilpirazol[3,4-b]piridin-5-carboxamida	p.f. 85-88°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-4,6-dicloronicotinamida	p.f. 209-211°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-4,6-dicloro-5-metilnicotinamida	p.f. 184°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-4-cloroquinolin-3-carboxamida	p.f. 216°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-4-cloro-2,6-dimetilnicotinamida	p.f. 221-223°C
N-(3-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-4,6-dicloronicotinamida	p.f. 96-97°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-4-cloronicotinamida-1-óxido	p.f. 218-219°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-3-metilfenil)-4-cloronicotinamida	p.f. 167-170°C (descomp.)
N-(4-(6-cloro-4-trifluorometil-2-piridiltio)fenil)-4-cloronicotinamida	p.f. 186-190°C (descomp.)
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridilamino)fenil)-4-cloronicotinamida	p.f. 180-182°C (descomp.)
N-(4-(3,5-Dicloro-2-piridiloxi)fenil)-4-cloronicotinamida	p.f. 165-168°C (descomp.)
N-(2-(2-Adamantiloxi)-5-piridil)-4-cloronicotinamida	Sólido amorfo
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-3,5-dimetilfenil)-4-cloronicotinamida	p.f. 188-192°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-3-(1-pirrolil)fenil)-4-cloronicotinamida	p.f. 138-140°C
N-(4-(1-Adamantiloxi)fenil)-4-cloro-nicotinamida	p.f. 85-88°C
N-(3-(5-bromo-2-pirimidinilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 178-180°C
N-(3-(5-bromo-2-pirimidinilamino)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 157-159°C
N-(3-(4-Trifluorometil-2-pirimidinilamino)propil)-2-	p.f. 141-143°C

Compuesto	Propiedades físicas
cloro-5-nitrobenzamida	
cis-N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-buten-1-il)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 102-103°C
cis-N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-buten-1-il)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 103-104°C
N-(4-1-Adamantilamino)fenil)-4-cloronicotinamida	p.f. 138-140°C
N-(3-(6-Dimetilamino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 80-82°C
N-(3-(6-Dimetilamino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2,4-dicloro-5-nitrobenzamida	p.f. 126-127°C
N-(3-(6-Dimetilamino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-cianobenzamida	p.f. 112-133°C
N-(3-(6-Dimetilamino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-4-cloronicotinamida	p.f. 107°C
N-(3-(6-Dimetilamino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-4-amino-5-nitrobenzamida	p.f. 162-163°C
N-(3-(6-Dimetilamino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-4-metoxi-5-nitrobenzamida	p.f. 133-134°C
N-(3-(6-(1-Pirrolidino)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 114-115°C
N-(3-(6-(1H-Pirrol-1-il)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 115-118°C
N-(3-(6-(1-Pirrolidino)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 150-151°C
N-(3-(6-(1H-Pirrol-1-il)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 118-120°C
N-(3-(6-(1-Pirrolidino)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-cianobenzamida	p.f. 145-147°C
N-(3-(6-(1H-Pirrol-1-il)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-cianobenzamida	p.f. 157-159°C
N-(3-(6-(1-Pirrolidino)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-4-cloronicotinamida	p.f. 106-107°C
N-(3-(6-(1H-Pirrol-1-il)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-4-cloronicotinamida	p.f. 112-113°C
N-(3-(4-Trifluorometil-2-pirimidinilamino)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 110-111°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-buten-1-il)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 151-154°C
N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-buten-1-il)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 146-149°C
N-(4-(4,6-Bistrifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-4-cloronicotinamida	p.f. 207-216°C (descomp.)
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-4-cloronicotinamida	p.f. 178-179°C
N-(3-(3-(1H-Pirrol-1-il)-5-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 140-143°C
N-(3-(3-(1H-Pirrol-1-il)-5-trifluorometil-2-	p.f. 108°C

ES 2 383 694 T3

Compuesto	Propiedades físicas
piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	
N-(3-(3-(1H-Pirrol-1-il)-5-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-cianobenzamida	p.f. 158-159°C
N-(3-(3-(1H-Pirrol-1-il)-5-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-4-cloronicotinamida	p.f. 121-122°C
N-(3,5,6-Trifluoro-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 121°C
N-(3,5,6-Trifluoro-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 81-82°C
N-(3,5,6-Trifluoro-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-cianobenzamida	p.f. 121-122°C
N-(3,5,6-Trifluoro-2-piridiloxi)propil)-4-cloronicotinamida	p.f. 103-105°C
N-(3-(3,6-Dicloro-5-trifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 172-174°C
N-(3-(3,6-dicloro-5-trifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 115-117°C
N-(3-(6-Trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 108-111°C
N-(3-(6-Trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 86-87°C
N-(3-(6-Trifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(3-(6-Trifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(3-(3,6-Dicloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 145-147°C
N-(3-(5-Cloro-3-trifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 151-152°C
N-(3-(5-Cloro-3-trifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 105-107°C
N-(3-(3,6-Dicloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 133-135°C
N-(3-(6-Isopropoxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-cianobenzamida	p.f. 55-56 ° C
N-(3-(6-(1-Propiloxi)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(3-(6-(1-Butiloxi)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(3-(2-Fluoro-4-trifluorometilfeniloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 126-127°C
N-(3-(2-Fluoro-4-trifluorometilfeniloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 99°C
N-(3-Fenoxipropil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 114-115°C
N-(3-Fenoxipropil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 74-76°C
N-(3-Feniltiopropil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 113°C

Compuesto	Propiedades físicas
N-(3-Feniltiopropil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 71-72°C
N-(3-(3,5-Bistrifluorometilfenilo)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 115°C
N-(3-(3,5-Bistrifluorometilfenilo)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 104-105°C
N-(3-(6-Tiomorfolino-4-trifluorometil-2-piridilo)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 132-134°C
N-(3-(6-Tiomorfolino-4-trifluorometil-2-piridilo)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 128-130°C
N-(3-(6-Tiomorfolino-4-trifluorometil-2-piridilo)propil)-2-cloro-5-cianobenzamida	p.f. 143-144°C
N-(3-(6-Tiomorfolino-4-trifluorometil-2-piridilo)propil)-4-cloronicotinamida	p.f. 113-115°C
N-(3-(6-Piperidino-4-trifluorometil-2-piridilo)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 142-144°C
N-(3-(6-Piperidino-4-trifluorometil-2-piridilo)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 99-100°C
N-(3-(6-Piperidino-4-trifluorometil-2-piridilo)propil)-2-cloro-5-cianobenzamida	p.f. 129-130°C
N-(3-(6-piperidino-4-trifluorometil-2-piridilo)propil)-4-cloronicotinamida	p.f. 88-90°C
N-(3-(5-Cloro-3-trifluorometil-2-piridilo)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 141-143°C
N-(3-(5-Cloro-3-trifluorometil-2-piridilo)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 100-102°C
N-(3-(4,5-Bistrifluorometil-2-piridilo)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 130-131°C
N-(3-(4,5-Bistrifluorometil-2-piridilo)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 78-80°C
N-(3-(4,5-Bistrifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 117-120°C
N-(3-(4,5-Bistrifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 140-143°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridilamino)fenil)-4,6-dicloronicotinamida	p.f. 188-191°C
N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridilo)fenil)-4,6-dicloronicotinamida	p.f. 208-210°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridilo)-2-fluorofenil)-4,6-dicloronicotinamida	p.f. 171-173°C
N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridilo)-2-fluorofenil)-4,6-dicloronicotinamida	p.f. 203-204°C
N-(3-(8-Quinolililo)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 143-145°C
N-(4-(4,6-Dimetoxi-2-pirimidinilo)-2-butin-1-il)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 149-151°C
N-(3-(2-Quinolililo)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 128-129°C

Compuesto	Propiedades físicas
N-(3-(8-Quinoliloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 123-126°C
N-(3-(2-Tiazoliltio)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 82-83°C
N-(3-(1-Metil-5-tetrazoliltio)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	Sólido amorfo
N-(3-(3,5-Dicloro-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 130-132°C
N-(3-(3,5-Dicloro-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 130-132°C
N-(3-(5-Bromo-2-pirimidiniloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 145-146°C
N-(3-(5-Bromo-2-pirimidiniloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 133-135°C
N-(3-(2-Pirimidiniltio)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 97-98°C
N-(3-(2-Pirimidiniltio)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 105-106°C
N-(4-(3,5-Bistrifluorometilfenoxi)-2-butin-1-il)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 98-99°C
N-(3-(2-Pirimidiniloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 112-113°C
N-(4-(4-Feniltiazol-2-iltio)-2-butin-1-il)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	Sólido amorfo
N-(3-(2-Pirimidinilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 170-172°C
N-(3-(2-Benzotiazoliltio)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 120-121°C
N-(3-(2-Benzotiazoliltio)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 67-68°C
N-(3-(6-Dimetilamino-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	Aceite
N-(3-(6-(1-Pirrolidino)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	Aceite
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridilamino)ciclohexil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 177-178°C
N-(3-(2,6-Dicloro-4-trifluorometilfeniloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 155°C
N-(3-(2,6-Dicloro-4-trifluorometilfeniloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 116-117°C
N-(3-(3-Trifluorometilfeniloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 92-93°C
N-(3-(3-Trifluorometilfeniloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 75°C
N-(3-(4-Ciano-3-trifluorometilfeniloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 154-155°C
N-(3-(4-Ciano-3-trifluorometilfeniloxi)propil)-2-	p.f. 123-124°C

ES 2 383 694 T3

Compuesto	Propiedades físicas
fluoro-5-nitrobenzamida	
N-(3-(3,4-Diclorofeniloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 121°C
N-(3-(3,4-Diclorofeniloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 134-135°C
N-(3-(6-(2,2,2-Trifluoroetiloxi)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 107-108°C
N-(3-(6-(2,2,2-Trifluoroetiloxi)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 106-107°C
N-(3-(6-Isopropoxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 73-74°C
N-(3-(6-Etoxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 55-56 °C
N-(3-(6-(1-Propiloxi)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 105-106°C
N-(3-(6-(1-Butiloxi)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 92-93°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-butin-1-il) -4,6-dicloronicotinamida	p.f. 166-167°C
cis-N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-buten-1-il) -4,6-dicloronicotinamida	p.f. 119-120°C
N-(4-(2,6-Dimetoxi-4-pirimidiniloxi)-2-butin-1-il)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 167-169°C
N-(3-(3,5-Bistrifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 146-149°C
N-(3-(3,5-Bistrifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 117-118°C
N-(3-(2,6-Bistrifluorometil-4-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 134-135°C
N-(3-(2,6-Bistrifluorometil-4-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 87-89°C
N-(3-(3,5-Dicloro-2-piridilamino)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 125-127°C
N-(3-(3,5-Dicloro-2-piridilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 133-135°C
N-(3-(6-(2-Metoxietiloxi)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 105-106°C
N-(3-(6-(2-Metoxietiloxi)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 84-88°C
N-(3-(6-(2,2-Dimetoxietiloxi)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 97-99°C
N-(3-(6-(2,2-Dimetoxietiloxi)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 66-68°C
N-(3-(1-Metil-5-tetrazoliloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 104-107°C
N-(3-(1-Benzotriazoliloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 116-118°C

ES 2 383 694 T3

Compuesto	Propiedades físicas
N-(3-(4-Etoxicarbonilfeniloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 118-119°C
N-(3-(4-Etoxicarbonil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 154-155°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-3-metilfenil)-4,6-dicloronicotinamida	p.f. 196-198°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridilmetoxi)fenil)-4,6-dicloronicotinamida	p.f. 171-173°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiltio)fenil)-4,6-dicloronicotinamida	p.f. 213-215°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-butin-1-il)-4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 178-180°C
cis-N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-buten-1-il)-4-amino-2,3-difluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 103-105°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-3-(1H-pirrol-1-il)fenil)-4,6-dicloronicotinamida	p.f. 171-172°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-4,6-dibromonicotinamida	p.f. 220-222°C
cis-N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-buten-1-il)-2,3,4-trifluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 88-89°C
N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-butin-1-il)-2,3,4-trifluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 132°C
cis-N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-buten-1-il)-4,6-dicloronicotinamida	p.f. 119°C
N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-butin-1-il)-4,6-dicloronicotinamida	p.f. 147-148°C
cis-N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-buten-1-il)-2-cloro-4,5-dinitrobenzamida	p.f. 94-96°C
N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-butin-1-il)-2-cloro-4,5-dinitrobenzamida	p.f. 174°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)butil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 99-100°C
N-(2-(3,5-Bistrifluorometilbenciloxi)etil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 121-122°C
N-(2-(3-Trifluorometilbenciloxi)etil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 52-53°C
N-(2-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)etil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 123-124°C
N-(2-(2-Fluoro-4-trifluorometilbenciloxi)etil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 133-134°C
cis-N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-buten-1-il)-4-amino-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 150-152°C
N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-butin-1-il)-4-amino-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 183-184°C
N-(3-(6-Propoxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 78-81°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-butin-1-	p.f. 104-105°C

ES 2 383 694 T3

Compuesto	Propiedades físicas
il)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	
cis-N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-buten-1-il)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 101-102°C
cis-N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-buten-1-il)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 89°C
N-(4-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-butin-1-il)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 106-107°C
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiltio)propil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 83-84°C
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 132°C
N-(3-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiltio)propil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 85°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-3-metilfenil)-4,6-dibromonicotinamida	p.f. 198-199°C
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridilamino)-2,2-dimetilpropil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 58-60°C
N-(3-(6-Furfuriloxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 92-93°C
N-(3-(6-Etoxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 58-60°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-3-(1-pirrolil)fenil)-4,6-dibromonicotinamida	p.f. 164°C
N-(3-(6-(2,2-Dimetoxietiloxi)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 86-88°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridilamino)butil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 114°C
N-(3-(6-(2-Metoxietiloxi)-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 60-61°C
N-(2-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridilamino)etil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 109-112°C
N-(2-(2-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)etil)etil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 72°C
N-(2-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiltio)etil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 159°C
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-4,6-dicloronicotinamida	p.f. 181-183°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-butin-1-il)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 122-123°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-butin-1-il)-2-fluoro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 123-126°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenil)-4-cloronicotinsulfonamida	p.f. 214-217°C
N-(4-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-butin-1-il)-4-cloronicotinsulfonamida	p.f. 136°C
N-(3-(3-Dimetilamino-5-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 122-123°C

ES 2 383 694 T3

Compuesto	Propiedades físicas
N-(3-(3-Dimetilamino-5-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 90-91°C
N-(3-(3-Piperidino-5-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 79-83°C
N-(3-(3-Piperidino-5-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 93-96°C
N-(3-(3-Dimetilamino-5-trifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(3-(3-Dimetilamino-5-trifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(3-(3-Piperidino-5-trifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(3-(3-Piperidino-5-trifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(3-(6-(1-Pirrolidinil)-5-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-4,6-dicloronicotinamida	p.f. 124-127°C
N-(3-(3-Ciclohexilcarbonilamino-5-trifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 207-210°C
N-(3-(3-Ciclohexilcarbonilamino-5-trifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 174-176°C
N-(4-(6-Dimetilamino-4-trifluorometil-2-piridiltio)butil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 123-124°C
N-(3-(6-Metiltio-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 106-108°C
N-(4-(6-Dimetilamino-4-trifluorometil-2-piridiltio)butil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 113-114°C
N-(3-(6-Metiltio-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 90-91°C
N-(3-(3-Ciclohexilcarbonilamino-5-trifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 186-187°C
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 134-135°C
N-(4-(6-Dimetilamino-4-trifluorometil-2-piridiltio)butil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 88-90°C
N-6-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-piridil)-4-cloronicotinamida	Sólido amorfo
N-2-(3,5-Bistrifluorometilfenoxi)-3-piridil)-4-cloronicotinamida	Sólido amorfo
N-(3-(6-Isobutoxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 97-98°C
N-(3-(6-Isobutoxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(3-(6-Tetrahidrofurfuriloxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(3-(6-Tetrahidrofurfuriloxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	Aceite

ES 2 383 694 T3

Compuesto	Propiedades físicas
N-(3-(6-(2-Dimetilaminoetoxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 84-86°C
N-(3-(6-Ciclopentiloxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 80-81°C
N-(3-(6-Ciclopentiloxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(3-(6-Ciclopentilmetoxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 90-93°C
N-(3-(6-Ciclopentilmetoxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil) - 2-fluoro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(3-(6-Furfuriloxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 137-138°C
N-(3-(6-Furfuriloxi-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 109-111°C
N-(3-(3-Cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	p.f. 106-107°C
N-(3-(6-Cloro-4-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzenosulfonamida	Aceite
N-(3-(4,6-Dimetoxi-2-pirimidiniloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 142-146°C
N-(3-(1,3-Dimetil-5-pirazoliloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(3-(2-Oxo-2H-cromen-4-iloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 185-187°C
1-(3-(2-Cloro-4-nitrobenzoilamino)propil)-1H-indol-3-carboxilato de metilo	p.f. 64-68°C
N-(3-(4,6-Dimetil-2-pirimidiniltio)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 138-140°C
N-(3-indol-1-ilpropil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 103-106°C
N-(3-Benzimidazol-1-ilpropil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(3-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 96-98°C
N-(3-(4-Metoxipirimidin-2-iloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 85-88°C
N-(3-Pirrol-1-ilpropil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 97-98°C
N-(3-Benzoxazol-2-iltiopropil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 89-90°C
N-(3-(Pirazin-2-iloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 124-125°C
N-(3-(Pirazin-2-iloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 106-107°C
N-(3-(2-Oxo-benzotiazol-3-il)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 167-169°C
N-(3-(2-Oxo-benzotiazol-3-il)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 150-152°C
N-(3-(4-Oxo-4H-quinazolin-3-il)propil)-2-cloro-5-	p.f. 176-178°C

Compuesto	Propiedades físicas
nitrobenzamida	
N-(3-(Benzotiazol-2-iloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 142-143°C
N-(3-(Benzotiazol-2-iloxi)propil)-2-fluoro-5-nitrobenzamida	p.f. 97-98°C
N-(3-(Benzotiazol-2-ilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 163-165°C
N-(3-(1-terc-Butil-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-iloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	Aceite
N-(3-(1-terc-Butil-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-ilamino)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 80-82°C
N-(3-(3,5-Dicloro-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobencenosulfonamida	p.f. 97-98°C
N-(3-Benzotiazol-2-iltiopropil)-2-cloro-5-nitrobencenosulfonamida	p.f. 116-117°C
N-(3-(5-Cloro-3-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobencenosulfonamida	p.f. 75-76°C
N-(3-(3-Trifluorometilfenoxi)propil)-2-cloro-5-nitrobencenosulfonamida	p.f. 86-88°C
N-(3-(4,5-Bistrifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobencenosulfonamida	p.f. 95-96°C
N-(3-(2-Fluoro-4-trifluorometilfenoxi)propil)-2-cloro-5-nitrobencenosulfonamida	p.f. 108-110°C
N-(3-(3,5,6-Trifluoro-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobencenosulfonamida	p.f. 104-106°C
N-(3-(2-Trifluorometil-4-cianofenoxi)propil)-2-cloro-5-nitrobencenosulfonamida	p.f. 98-99°C
N-(3-(4-Feniltiazol-2-iltio)propil)-2-cloro-5-nitrobencenosulfonamida	p.f. 141-143°C
N-(3-(3-Piperidino-5-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobencenosulfonamida	p.f. 88-90°C
N-(3-(3-Dimetilamino-5-trifluorometil-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobencenosulfonamida	p.f. 95-96°C
N-(3-(4-Feniltiazol-2-iltio)propil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 97-98°C
N-(3-(5-Clorobenzotiazol-2-iltiopropil)-2-cloro-5-nitrobenzamida	p.f. 168-170°C
N-(3-(3-Morfolino-2-piridiloxi)propil)-2-cloro-5-nitrobencenosulfonamida	p.f. 119-120°C
N-(4-(3-Dimetilamino-5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-butin-1-il)-2-cloro-5-nitrobencenosulfonamida	p.f. 75-78°C

Ejemplo de Ensayo 1 (Ensayo para la evaluación del efecto inhibitor de la producción de IL-5)

5 Células murinas de bazo se trataron con anticuerpo anti-CD3 de ratón e IL-2 para inducir la producción de citoquinas. Los compuestos de ensayo se añadieron al sistema de producción de citoquinas para evaluar su efecto inhibitor. A saber, el anticuerpo anti-CD3 de ratón ajustado a 10 a 20 mg/ml con solución salina fisiológica

5 tamponada con borato (pH 8,5) se pipeteó a una placa de cultivo de células de 96 pocillos en una cantidad de 50 µl/pocillo y se dejó reposar a 4°C durante 18 horas. La solución que no había reaccionado se separó, se llevó a cabo el lavado con solución tampón de Hank una vez, y se pipeteó IL-2 ajustada a 10 ng/ml con RPMI líquido que contenía suero bovino fetal (FCS) al 10% en una cantidad de 50 µl/pocillo. Para el grupo de control negativo, se aplicó una solución sola sin anticuerpo anti-CD3 ni IL-2. A continuación, la solución diluida de cada uno de los compuestos de ensayo (concentración: 10 ppm) se pipeteó en una cantidad de 50 l / pocillo, y una suspensión celular de 1×10^7 células / ml, preparado a partir de bazo de ratones Balb / c (hembra, de 7 a 10 semanas de edad) se pipeteó su interior en una cantidad de 100 l / pocillo. Después del cultivo en una incubadora (37°C, 5% de gas dióxido de carbono) de 40 a 48 horas, el sobrenadante del cultivo se recuperó para medir la cantidad de producción de citoquinas mediante el método ELISA.

15 Con respecto a la interleuquina 5 (IL-5) como citoquina, la medición se llevó a cabo mediante el siguiente método ELISA. En primer lugar, el anticuerpo de rata anti-IL-5 de ratón (Código Endogen Núm. MM-550C) como anticuerpo primario se diluyó con solución de tampón carbonato (pH 9,5) a 1 µg/ml, y se extendió en una placa de 96 pocillos (Iwaki, Código Núm. 3860-096) en una cantidad de 50 µl/pocillo para el revestimiento a 4°C durante la noche (16 a 24 horas). A continuación, la placa se sometió a bloqueo a 37°C durante 2 horas mediante solución salina fisiológica tamponada con fosfato que contenía FCS al 10% (pH 7,2) (solución tampón de bloqueo) (250 µl/pocillo). La placa se lavó con PBS (tampón de lavado) que contenía Tween 20 al 0,05% (Nacalai Tesque, Núm. de Código 281-51) cuatro veces, y se extendió un líquido diluido del sobrenadante del cultivo en una cantidad de 50 µl/pocillo, seguido de incubación a temperatura ambiente durante 1 hora. Para la preparación de una línea estándar, se empleó IL-5 de recombinante ratón (R&D Systems, Núm. de Código 405-ML). La placa se lavó con un tampón de lavado cuatro veces, y a esto se le añadió anticuerpo de rata anti-IL-5 de ratón marcado con biotina (Pharmingen, Núm. de Código 18062D) (50 µl/pocillo) como anticuerpo secundario diluido a 0,5 µg/ml con un tampón de bloqueo que contenía Tween 20 al 0,05%, seguido de incubación a temperatura ambiente durante 1 hora. La placa se lavó con un tampón de lavado cuatro veces, a esto se le añadió estreptavidina marcada con peroxidasa (Prozyme, Núm. de Código CJ30H001) (50 µl/pocillo) diluida 800 veces con un tampón de bloqueo que contenía Tween 20 al 0,05%, seguido de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos. La placa se lavó con un tampón de lavado cuatro veces, y a esto se le añadió una solución de sustrato TNB (SIGMA, Núm. de Código T-8665) en una cantidad de 100 µl/pocillo para el desarrollo de color durante 10 a 20 minutos. A esto se le añadió una solución 1M de ácido sulfúrico en una cantidad de 100 µl/pocillo para terminar la reacción, y la absorción (longitud de onda 450 nm) se midió por medio de un lector de microplacas (SPECTRA máx, Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.). El experimento se llevó a cabo por duplicado, y se obtuvo el promedio de la cantidad de producción de citoquina. A partir del valor medio, se obtuvo la razón inhibidora (%) a partir de la siguiente fórmula.

$$35 \quad \text{Razón Inhibidora (\%)} = \{1 - (T - N) / (P - N)\} \times 100$$

T: valor medio del grupo de compuesto de ensayo, N: valor medio del grupo de control negativo, y P: valor medio del grupo de control positivo.

40 Como resultado, los compuestos Núms. 1 a 19 y los compuestos enumerados en la Tabla 2 mostraron actividades inhibidoras de la producción de citoquinas de al menos 50%, respectivamente.

Ejemplo de Ensayo 2 (Ensayo para la evaluación del Efecto Inhibidor de la Producción de IFN-γ)

45 La determinación cuantitativa de IFN-γ en sobrenadantes de cultivo de células de bazo de ratón se lleva a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 1, empleando anticuerpo de rata anti-IFN-γ de ratón (Pharmingen, Núm. de Código 18181D) como anticuerpo primario, un anticuerpo de rata anti-IFN-γ de ratón marcado con biotina (Pharmingen, Núm. de Código 18112D) como anticuerpo secundario. Para la preparación de una línea estándar, se emplea IFN-γ recombinante de ratón (GENZYME, Núm. de Código 3485). Los razones (%) inhibidoras de la producción de IFN-γ resultantes indican que los compuestos de la presente invención tienen efecto inhibidor de la producción IFN-γ.

Ejemplo de Ensayo 3 (Ensayo para la Evaluación de la Eficacia sobre la Producción de Citoquina Inducida por Antígeno (OVA) en Ratones)

55 Se inmunizan ratones BALB/c (adquiridos de Japan SLC Inc., macho, de 5 a 8 semanas de edad) por vía intraperitoneal (o subcutánea) con 2 mg de un coadyuvante de alumbre (sulfato de aluminio y potasio, fabricado por Nacalai Tesque, Núm. 017-27) y 2 µg/ratón de una preparación de ovoalbúmina (OVA) (fabricada por SIGMA, Núm. A-5503) y, de 10 a 14 días después, se inmunizan de nuevo intraperitonealmente (o subcutáneamente) con 1 µg de OVA/2 mg de alumbre. Cuatro días después de la segunda inmunización, se inyectan 0,2 ml de OVA de 5 mg/ml en solución salina fisiológica en las cavidades abdominales de ratones para inducir la producción de citoquinas y la infiltración eosinofílica. Después de otras seis horas, los ratones se sacrificaron con dióxido de carbono gaseoso, y se inyectan 2 ml de solución salina fisiológica tamponada con fosfato (PBS) 0,01 M, pH 7,2 en las cavidades abdominales, y después de un masaje abdominal exhaustivo, se recuperan los perfusados abdominales. Los

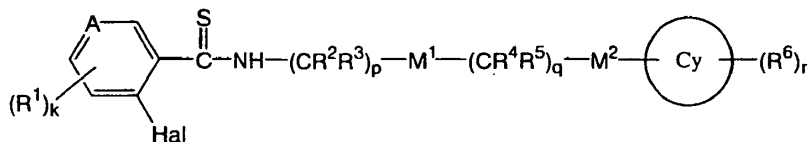
5 perfusados abdominales recuperados se centrifugan en una centrifuga de refrigeración en miniatura a 10.000 rpm a 4°C durante 10 minutos. Los sobrenadantes se recuperan y se refrigeran a -80°C hasta las mediciones. Las concentraciones de IL-5 e INF- γ se miden mediante ELISA en la misma manera que en los Ejemplos de Ensayo 1 y 2. Los compuestos de ensayo se administran por vía subcutánea u oralmente 1 hora antes de la última inducción mediante inyección intraperitoneal de OVA. La eficacia se expresa como una razón de inhibición (%) basándose en el disolvente de control. Como resultado, los compuestos de la presente invención resultan tener eficacia.

Ejemplo de Ensayo 4 (Ensayo de Evaluación de la Eficacia Sobre la Infiltración Eosinofílica Inducida por Antígeno (OVA) en Ratones)

10 Se sigue el procedimiento descrito en el Ejemplo de Ensayo 3 para recuperar los perfusados abdominales 24 horas después de la última inducción por OVA, y se refrigeran a -80°C hasta las mediciones. Los recuentos de eosinófilos en los perfusados abdominales se determinan por el análisis de la peroxidasa de eosinófilos (EPO) de Strath et al.,
15 Journal of Immunological Methods, Vol. 83, págs. 209-215, 1985, con algunas modificaciones. A saber, se mezclan 0,1 ml de Tris-HCl 0,05 M (pH 8,0) que contenía o-fenilendiamina 3 mM, Triton X-100 al 0,1% y peróxido de hidrógeno 8,8 mM como tampón de sustrato con 0,05 ml de un líquido de ensayo diluido con PBS, y al cabo de 30 minutos de reacción a temperatura ambiente, se añaden 0,05 ml de solución 4 M de ácido sulfúrico para terminar la
20 reacción enzimática. Se mide la absorción A1 a una longitud de onda de medición de 492 nm con un lector de microplacas. En paralelo, se realiza el mismo procedimiento con un tampón de sustrato que contiene además 3-amino-1,2,4-triazol (AMT) 10 mM como inhibidor de la EPO, y se mide la absorción A2. Se calcula la absorción (A1 - A2) atribuible a los eosinófilos. Los compuestos de ensayo se administran por vía subcutánea u oralmente 1 hora antes de la última inducción mediante la inyección intraperitoneal de OVA. La eficacia se expresa como una razón inhibidora (%) basándose en el control de disolvente. Como resultado, los compuestos de la presente invención resultan tener eficacia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto tioamida representado por la fórmula (I) o una sal del mismo:



5

donde A es un átomo de nitrógeno, N-óxido, C-NO₂ O C-CN; Hal es un átomo de halógeno; M¹ es un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenilo que puede estar sustituido, un grupo alquinilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquenilo que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo amino que puede estar sustituido, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO o SO₂; M² es un grupo amino que puede estar sustituido, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un enlace sencillo; R¹ es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alcoxi que puede estar sustituido, un grupo alquiltio que puede estar sustituido, un grupo amino que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico que puede ser sustituido; cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo ciano o un grupo alquilo carbonilo; R⁶ es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenilo que puede estar sustituido, un grupo alquinilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquenilo que puede estar sustituido, un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, un grupo amino que puede estar sustituido o B-Q (donde B es un grupo carbonilo, un grupo carbonilo, un grupo oxicarbonilo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO o SO₂; y Q es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenilo que puede estar sustituido, un grupo alquinilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo cicloalquenilo que puede estar sustituido, un arilo grupo que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico que puede estar sustituido o un grupo amino que puede estar sustituido); Cy es un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo arilo o un grupo heterocíclico; cada uno de k, p y q es independientemente un número entero de 0 a 3; y r es un número entero de 0 a 5.

10

15

20

25

30

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde p y q son 0, o una sal del mismo.

35

3. Un inhibidor de la producción de citoquinas que contiene el compuesto como se define en la Reivindicación 1 o una sal del mismo como un ingrediente activo.

4. El inhibidor de la producción de citoquinas de acuerdo con la Reivindicación 3, donde la citoquina una citoquinas de tipo Th1.

5. El inhibidor de la producción de citoquinas de acuerdo con la Reivindicación 3, donde la citoquina es el interferón γ.

40

6. El inhibidor de la producción de citoquinas de acuerdo con la reivindicación 3, donde la citoquina es una citoquinas de tipo Th2.

7. El inhibidor de la producción de citoquinas de acuerdo con la reivindicación 3, donde la citoquina es a interleuquina 5.

45

8. Un medicamento preventivo o terapéutico para enfermedades acompañadas por hiperactivación de las funciones inmunitarias, que contiene el compuesto como se define en la Reivindicación 1 o una sal del mismo como ingrediente activo.

50

9. El medicamento preventivo o terapéutico de acuerdo con la Reivindicación 8, donde la enfermedad acompañada por hiperactivación de las funciones inmunitarias es al menos una enfermedad alérgica seleccionada entre urticaria, alergia alimentaria, choque anafiláctico, síndrome hipereosinofílico, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica.

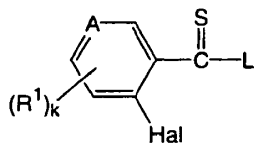
55

10. El medicamento preventivo o terapéutico de acuerdo con la Reivindicación 8, donde la enfermedad acompañada por hiperactivación de las funciones inmunitarias es una enfermedad autoinmune sistémica.

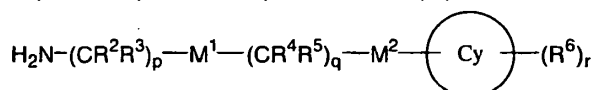
11. El medicamento preventivo o terapéutico de acuerdo con la Reivindicación 8, donde la enfermedad acompañada por hiperactivación de las funciones inmunitarias es al menos un enfermedad autoinmune órgano específica

seleccionada entre la artritis reumatoide crónica, la diabetes tipo I, la tiroiditis de Hashimoto, la miastenia gravis y la esclerosis múltiple.

- 5 12. Un procedimiento para producir el compuesto como se define en la Reivindicación 1 o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II):

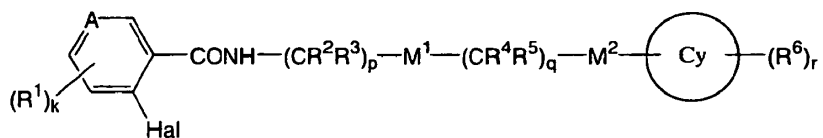


(donde A, R¹, Hal y k son los mismos que se han definido en la reivindicación 1, y L es un grupo eliminable) con un compuesto representado por la fórmula (III):



- 10 (donde M¹, H², R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Cy, p, q, r son los mismos que se han definido en la reivindicación 1).

13. Un procedimiento para producir el compuesto definido en la Reivindicación 1 o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (IV):



- 15 (donde A, R¹, Hal, k, M¹, H², R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Cy, p, q, r son los mismos que se han definido en la reivindicación 1) con un agente tiocarbonilante.