

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 994 781**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2020** **PCT/KR2020/013003**
87 Fecha y número de publicación internacional: **01.04.2021** **WO21060890**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2020** **E 20868510 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2024** **EP 4008718**

54 Título: **Derivado heteroarilamidopiridinol y composición farmacéutica que lo contiene como principio activo para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias**

30 Prioridad:

24.09.2019 KR 20190117253

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.01.2025

73 Titular/es:

INNOVO THERAPEUTICS INC. (100.00%)
507, 38, Mapo-daero, Mapo-gu
Seoul 04174, KR

72 Inventor/es:

JEONG, BYEONG-SEON;
KIM, JUNG-AE y
NAM, TAE-GYU

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 994 781 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado heteroarilamidopiridinol y composición farmacéutica que lo contiene como principio activo para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias

Antecedentes de la invención

5 1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a un derivado heteroarilamidopiridinol y a una composición farmacéutica que comprende el mismo como principio activo para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias como la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reumatoide.

2. Descripción de la técnica relacionada

- 10 La inmunidad es uno de los sistemas de autoprotección de un organismo vivo contra todos los polímeros extraños que invaden o se inyectan en los tejidos vivos. Todos los individuos normales no reaccionan negativamente ante los antígenos que los constituyen, mientras que tienen la capacidad de reconocer y reaccionar ante los antígenos que no los constituyen y eliminarlos. Sin embargo, si el sistema inmunitario del huésped no distingue los antígenos extraños de los propios e induce una respuesta inmunitaria anormal, las
- 15 células inmunitarias del organismo atacan a sus propios componentes celulares y causan diversas enfermedades, que se denominan enfermedades autoinmunitarias.

- Las enfermedades autoinmunitarias se deben a diversas causas, tales como la herencia, el estrés, las hormonas, los metales pesados, los alimentos, las infecciones y los pesticidas, y se dan en alrededor del 5 al 8 % de la población mundial. Algunos ejemplos de enfermedades autoinmunitarias son la enfermedad
- 20 inflamatoria intestinal, el autismo, el asma, la diabetes de tipo 1, la artritis reumatoide, la polimialgia reumática, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la psoriasis, el eczema, la esclerodermia, el vitíligo, la esclerosis múltiple, la demencia inducida por IL-17, la neuritis periférica, la uveítis, el síndrome del ojo seco, el rechazo de trasplantes de órganos y el cáncer. En la actualidad, se utilizan fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores como agentes terapéuticos para la enfermedad autoinmunitaria, pero algunos pacientes son
- 25 resistentes a estos fármacos, lo que dificulta el tratamiento.

- El documento EP2987786 describe un derivado del amidopiridinol que puede inhibir el crecimiento angiogénico y que puede ser útil como medicamento para prevenir o tratar enfermedades asociadas con la angiogénesis, enfermedades inflamatorias intestinales o para inhibir el crecimiento y la metástasis del cáncer. Los
- 30 documentos WO2016089060, WO2019087129 y US20150322012 describen compuestos que tienen un núcleo bicíclico unido a un heteroarilo monocíclico y que son útiles contra enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide o la enfermedad inflamatoria intestinal.

- Entre las enfermedades autoinmunitarias, la enfermedad inflamatoria intestinal es una enfermedad inflamatoria del tubo digestivo de curso crónico y recurrente, que se clasifica en dos enfermedades: la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Aún no se conoce la causa exacta de la enfermedad, pero se debe a una respuesta
- 35 inmunitaria inadecuada a las bacterias del tracto intestinal en una persona con predisposición genética. La activación continua o inapropiada del sistema inmunitario entérico, tal como los neutrófilos y macrófagos, que son células inmunitarias innatas, así como los linfocitos, que son células inmunitarias adquiridas, acaba provocando la destrucción y ulceración de la mucosa. En la mucosa del tracto intestinal se producen y secretan diversas citocinas inflamatorias en estado de inflamación y, entre ellas, el TNF- α (factor de necrosis tumoral- α)
- 40 se expresa en gran medida en la luz intestinal y las células epiteliales de los pacientes con colitis ulcerosa. Según estudios recientes, se sabe que el TNF- α desempeña un papel importante en la patogénesis de la colitis ulcerosa.

- Se sabe que el infliximab, un anticuerpo anti-TNF- α , es eficaz no sólo en el tratamiento de los forúnculos, sino también en el tratamiento de la enfermedad de Crohn no tratada previamente. Sin embargo, este tratamiento
- 45 es caro y provoca efectos secundarios como reacciones a líquidos o complicaciones infecciosas en algunos pacientes. Se ha confirmado la eficacia terapéutica del tofacitinib (Xeljanz®), un inhibidor de la Janus cinasa (JAK), en la colitis ulcerosa, pero su ineficacia en la enfermedad de Crohn. En otras palabras, todavía no existen agentes terapéuticos orales fiables para la enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que es necesario desarrollar un tratamiento oral eficaz y de bajo coste para la enfermedad.

- Entre las enfermedades autoinmunitarias, la artritis reumatoide es una enfermedad lo suficientemente común como para representar alrededor del 1 % de la población adulta, y es una enfermedad que resulta en la destrucción de las articulaciones y deformidad de las articulaciones en la mayoría de los pacientes, eventualmente resultando en discapacidad. En la fisiopatología de la artritis reumatoide, se señala que la
- 50 enfermedad se produce por la activación de células T autorreactivas específicas de los neopeptidos formados por los antígenos de la articulación, tales como el colágeno o el proteoglicano, debido a una inflamación crónica tras una respuesta inflamatoria acorde a una infección vírica o bacteriana. La correlación entre la artritis reumatoide y los linfocitos T, así como los linfocitos B y las células sinoviales, es bien conocida. Algunas
- 55

citocinas importantes asociadas a la artritis reumatoide son el TNF- α , la IL-1 y la IL-6. Aumentan la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales para incrementar la afluencia de leucocitos a la articulación, y promueven la secreción de metaloproteinasa de matriz en las células sinoviales y los condrocitos para inducir la destrucción del tejido. Entre los fármacos de nuevo desarrollo para el tratamiento de la artritis reumatoide, los preparados de anticuerpos anti-TNF- α son los más representativos, y entre ellos, etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®) y adalimumab (Humira®) son los fármacos más utilizados.

Sin embargo, estos fármacos son caros y la inconveniencia de su administración es un obstáculo en el tratamiento. En el caso del tofacitinib, desarrollado recientemente como tratamiento para la artritis reumatoide que puede administrarse por vía oral, se notificó diverticulitis como infección "grave" en una serie de ensayos clínicos dirigidos a pacientes con artritis reumatoide. En concreto, dado que en los ensayos clínicos se notificó la perforación de un divertículo, uno de los casos de perforación gastrointestinal, tanto la sección de "precauciones" como la de "reacciones adversas" fueron actualizadas por la FDA en diciembre de 2015. Hasta la fecha, no se ha desarrollado un agente terapéutico oral seguro y eficaz como fármaco dirigido al TNF- α o al receptor del TNF, que se ha revelado como la diana terapéutica más eficaz para la artritis reumatoide. Por lo tanto, se solicita el desarrollo de un agente terapéutico oral para la artritis reumatoide eficaz, de bajo coste, seguro y altamente efectivo dirigido a la misma.

Las células T, que desempeñan un papel central en el sistema inmunitario, un sistema de defensa biológica contra diversos patógenos, existen como diversos tipos de células diferenciadas. Las células Th1 están involucradas en la inmunidad mediada por células, las células Th2 están involucradas en la inmunidad humoral, las células Th17 están involucradas en enfermedades infecciosas e inflamatorias, y las células Treg son responsables de mantener la homeostasis suprimiendo la inmunidad. Sin embargo, se sabe que la enfermedad autoinmunitaria se produce cuando las actividades de las células Th1 y Th17 están anormalmente aumentadas, y la enfermedad inmunitaria se produce cuando la actividad de las células Th2 está anormalmente aumentada debido a una reacción de hipersensibilidad. Dado que las células Treg que pueden regular la actividad de estas células tienen la propiedad de controlar la respuesta inflamatoria suprimiendo las funciones de las células inmunitarias anormalmente activadas, se ha informado de muchos experimentos para tratar enfermedades inmunitarias mediante la acción de aumentar la actividad de las células Treg. En el caso de las enfermedades autoinmunitarias que no están controladas por las células Treg, se ha destacado el desarrollo de agentes terapéuticos para las enfermedades autoinmunitarias dirigidos a la inhibición de las activaciones de las células Th1 y Th17. Además de tratar las enfermedades inmunitarias inhibiendo la activación de las células T, se están desarrollando terapias que controlan la cantidad de citocinas secretadas por las células inmunitarias y terapias que utilizan anticuerpos dirigidos contra las citocinas secretadas por las células inmunitarias. Sin embargo, entre ellos, el procedimiento que utiliza anticuerpos presenta problemas, ya que el coste de fabricación es elevado y la administración resulta incómoda. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un nuevo agente compuesto de bajo peso molecular para el tratamiento de enfermedades inmunitarias que pueda administrarse por vía oral con excelentes efectos terapéuticos y preventivos en diversas enfermedades autoinmunitarias.

Sumario de la invención

La invención se expone en el juego de reivindicaciones adjunto.

Efecto ventajoso

El derivado heteroarilamidopiridinol de la presente invención presenta un excelente efecto de inhibición de la adhesión de monocitos inducida por TNF- α o IL-6 a células epiteliales intestinales y se ha demostrado que tiene un efecto terapéutico sobre la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reumatoide in vivo. De este modo, el derivado heteroarilamidopiridinol puede utilizarse ventajosamente para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, en concreto, la enfermedad inflamatoria intestinal o la artritis reumatoide.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un conjunto de diagramas que muestran los resultados de la medición del efecto de recuperación del daño de la mucosa intestinal según el tratamiento del compuesto de la presente invención en un modelo animal de enfermedad inflamatoria intestinal inducida por TNBS en el ejemplo experimental 3. Figura 1A: gráfico que muestra el grado de daño de la mucosa del colon y su recuperación mediante puntuación, Figura 1B: imágenes del tejido del colon teñidas con hematoxilina y eosina.

La figura 2A es un diagrama esquemático que muestra el tiempo de administración del fármaco para medir el efecto farmacológico del compuesto de la presente invención en el modelo animal de enteritis crónica inducida por DSS del ejemplo experimental 4.

La figura 2B es un gráfico que muestra los cambios en el peso corporal según el tratamiento del compuesto de la presente invención en el modelo animal de enteritis crónica inducida por DSS del ejemplo experimental 4.

La figura 2C es un diagrama que muestra los cambios morfológicos del colon según el tratamiento del compuesto de la presente invención en el modelo animal de enteritis crónica inducida por DSS del ejemplo experimental 4.

5 La figura 2D es un gráfico que muestra los cambios en el peso intestinal según el tratamiento del compuesto de la presente invención en el modelo animal de enteritis crónica inducida por DSS del ejemplo experimental 4.

La figura 3A es un diagrama esquemático que muestra el tiempo de administración del fármaco para medir el efecto farmacológico del compuesto de la presente invención en el modelo animal de enteritis aguda inducida por DSS del ejemplo experimental 4.

10 La figura 3B es un gráfico que muestra los cambios en el peso corporal según el tratamiento del compuesto de la presente invención en el modelo animal de enteritis aguda inducida por DSS del ejemplo experimental 4.

15 La figura 3C es un diagrama que muestra los cambios morfológicos del colon según el tratamiento del compuesto de la presente invención en el modelo animal de enteritis aguda inducida por DSS del ejemplo experimental 4.

La figura 3D es un gráfico que muestra los cambios en el peso intestinal según el tratamiento del compuesto de la presente invención en el modelo animal de enteritis aguda inducida por DSS del ejemplo experimental 4.

20 La figura 4 es un conjunto de diagramas que muestran el grado de daño de la mucosa intestinal mediante la realización de tinción con hematoxilina-eosina en el tejido intestinal tras observar la forma del colon de ratón en el experimento de medición de la eficacia dependiente de la concentración del ejemplo experimental 4. Figura 4A: gráfico que muestra los resultados de la puntuación y la comparación del grado de daño de la mucosa del colon, Figura 4B: imágenes del tejido del colon teñidas con hematoxilina y eosina tras la observación morfológica.

25 La figura 5A es un gráfico que muestra la puntuación de artritis según el tratamiento del compuesto de la presente invención en el modelo animal reumatoide del ejemplo experimental 5.

La figura 5B es un gráfico que muestra los cambios del grosor de la pata de ratón según el tratamiento del compuesto de la presente invención en el modelo animal reumatoide del ejemplo experimental 5.

30 La figura 5C es un gráfico que muestra los cambios del peso corporal del ratón según el tratamiento del compuesto de la presente invención en el modelo animal reumatoide del ejemplo experimental 5.

La figura 6 es un conjunto de imágenes fotográficas que muestran el cambio semanal en el grado de artritis según el tratamiento del compuesto de la presente invención en el modelo animal reumatoide del ejemplo experimental 5.

35 La figura 7 es un conjunto de imágenes que muestran el grado de recuperación del tejido articular según el tratamiento del compuesto de la presente invención mediante tinción con hematoxilina y eosina y tinción con safranina O en el modelo animal reumatoide del ejemplo experimental 5 en términos de puntuaciones. Figura 7A: tinción con hematoxilina y eosina e imágenes teñidas con safranina O, Figura 7B: gráfico que muestra el grado de recuperación del tejido articular convertido en puntuaciones.

40 La figura 8A es un conjunto de gráficos que muestran los resultados del análisis del número total de células inmunitarias en el bazo según el tratamiento del compuesto de la presente invención en el modelo animal reumatoide del ejemplo experimental 5.

La figura 8B es un conjunto de gráficos que muestran los resultados de analizar el número de células inflamatorias en el bazo según el tratamiento del compuesto de la presente invención en el modelo animal reumatoide del ejemplo experimental 5.

45 La figura 8C es un conjunto de gráficos que muestran los resultados de analizar el número de células inflamatorias en el ganglio linfático drenante según el tratamiento del compuesto de la presente invención en el modelo animal reumatoide del ejemplo experimental 5.

Descripción de las realizaciones preferidas

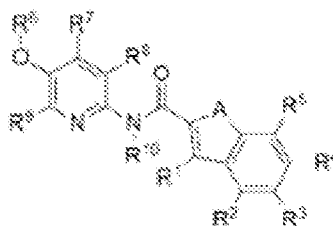
A continuación se describe en detalle la presente invención.

50 Las realizaciones de esta invención pueden modificarse de otras formas, y el alcance de la presente invención no se limita a las realizaciones descritas a continuación. Es bien entendido por aquellos en el arte que tiene el conocimiento medio en este campo que las realizaciones de la presente invención se dan para explicar la

presente invención con mayor precisión. Además, la "inclusión" de un elemento en toda la memoria descriptiva no excluye otros elementos, sino que puede incluir otros elementos, a menos que se indique específicamente lo contrario.

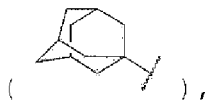
- 5 En un aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula 1, un solvato del mismo, un hidrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Fórmula 1]



(En la fórmula 1,

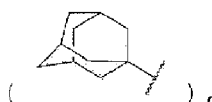
- 10 A es NR^a, O o S, en la que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₅ ramificado o de cadena lineal;
 R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₅ ramificado o de cadena lineal o alcoxi C₁₋₅ ramificado o de cadena lineal, en los que el alquilo y el alcoxi pueden estar independientemente sustituidos con uno o más halógenos;
 15 R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₅ de cadena lineal o ramificada, -(CH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_nR^b o -C(=O)R^c, en el que el alquilo puede estar sustituido con uno o más halógenos, y m y n son números enteros independientes de 0 a 5,
 R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo C₃₋₁₀ o arilo C₆₋₁₀,
 R^c es adamantanilo



- 20 heterocicloalquilo de 3 - 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, arilo de C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5 - 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que el arilo y el heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos con al menos uno seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₅ ramificado o de cadena lineal y alcoxi C₁₋₅ ramificado o de cadena lineal;
 25 R⁷, R⁸, y R⁹ son independientemente alquilo C₁₋₅ de cadena lineal o ramificada; y
 R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₅ de cadena lineal o ramificada).

En una realización, en la fórmula 1 anterior, A es NR^a, O o S, donde R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₃ ramificado o de cadena lineal;

- 30 R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃ ramificado o de cadena lineal, o alcoxi C₁₋₃ ramificado o de cadena lineal, en los que el alquilo y el alcoxi pueden estar independientemente sustituidos con uno o más halógenos;
 R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada, -(CH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_nR^b, o -C(=O)R^c, en el que el alquilo puede estar sustituido con uno o más halógenos, y m y n son números enteros independientes de 0 a 3,
 35 R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo C₃₋₈ o fenilo,
 R^c es adamantanilo



- 5 heterocicloalquilo de 3 - 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, fenilo, o heteroarilo de 5 - 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que el fenilo y el heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos con al menos uno seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃ ramificado o de cadena lineal y alcoxi C₁₋₃ ramificado o de cadena lineal;

R⁷, R⁸, y R⁹ son independientemente alquilo C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada.

En una realización, en la fórmula 1 anterior, A es NR^a, O o S, en la que R^a es hidrógeno o metilo;

- 10 R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son independientemente hidrógeno, -Cl, -Br, -F, metilo, metoxi, -CF₃ u -OCF₃;

R⁶ es hidrógeno, metilo, -(CH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_nR^b, o -C(=O)R^c, en el que m es 1, y n es 0 o 1,

R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo,

R^c es adamantanilo



- 15), heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, fenilo, o heteroarilo de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que el fenilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos independientemente con al menos uno seleccionado del grupo que consiste en halógeno, y alcoxi C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada;

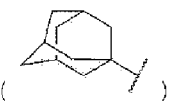
- 20 R⁷, R⁸, y R⁹ son metilo; y

R¹⁰ es hidrógeno o metilo.

En una realización, en la fórmula 1 anterior, R⁶ es hidrógeno, metilo, -(CH₂)C(=O)NHR^b, o -C(=O)R^c,

R^b es hidrógeno, isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo o bencilo,

R^c es adamantanilo



25

morfolinilo, fenilo o piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo pueden estar independientemente sustituidos con al menos uno seleccionado del grupo que consiste en F, Cl y metoxi.

Ejemplos del compuesto representado por la fórmula 1 según la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

- 30 <27> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida; <28> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida; <29> 7-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida; <30> 6-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida; <31> 6-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida; <32> 5-fluoro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida; <33> 5-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida;
- 35 <34> 5-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida; <35> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-metil-1H-indole-2-carboxamida; <36> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-indole-2-carboxamida;
- <37> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxamida; <38> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida; <39> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxamida; <40> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1H-indol-2-carboxamida; <41> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzofurano-2-carboxamida; <42> 5-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzofurano-2-carboxamida; <43> 5-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-
- 40

2-il)benzofurano-2-carboxamida; <44> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-7-metoxi-benzofurano-2-carboxamida; <45> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-metilbenzofurano-2-carboxamida; <46> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida; <47> 3-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- 5 <48> 3-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida; <49> 3-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida; <50> 3-cloro-6-fluoro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida; <51> 3,6-dicloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida; <52> 3-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida; <53> 3-cloro-6-fluoro-N-(5-metoxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida; <54> 3-cloro-6-fluoro-N-(5-metoxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-N-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida; <55> 3-cloro-6-fluoro-N-(5-(2-(isopropilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 10 <56> 3-cloro-N-(5-(2-(ciclopropilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida; <57> 3-cloro-N-(5-(2-(ciclohexilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida; <58> N-(5-(2-(bencilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida; <59> 3-cloro-6-fluoro-N-(3,4,6-trimetil-5-(2-oxo-2-(fenilamino)etoxi)piridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida; <60> benzoato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo; <61> 4-fluorobenzoato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo; <62> 3-metoxibenzoato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo; <63> 4-metoxibenzoato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo; <64> 5-fluoropicolinato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo; <65> 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-il 6-fluoronicotinato; <66> 5-cloropicolinato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo; <67> 6-cloropicolinato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo; <68> (3r,5r,7r)-adamantano-1-carboxilato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo; <69> morfina-4-carboxilato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo.
- 15
- 20
- 25

El compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención puede utilizarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en la que la sal es preferentemente una sal de adición ácida formada por ácidos libres farmacéuticamente aceptables. La sal de adición ácida en la presente memoria puede obtenerse a partir de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nitroso y ácido fosforoso; ácidos orgánicos no tóxicos como el mono/dicarboxilato alifático, el alcanato sustituido por fenilo, el hidroxialcanoato, el alcandioato, los ácidos aromáticos y los ácidos sulfónicos alifáticos/aromáticos; o ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido benzoico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido maleico, el ácido glucónico, el ácido metanosulfónico, el ácido 4-toluenosulfónico, el ácido tartárico y el ácido fumárico. Las sales farmacéuticamente no tóxicas se ejemplifican por sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, fosfato monohidrógeno, fosfato dihidrógeno, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutilato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, cabacato, fumarato, maliato, butil-1,4-dioato, hexano-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, clorobencenosulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutilato, citrato, lactato, hidroxibutilato, glicolato, malato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato y mandelato.

La sal de adición ácida según la presente divulgación puede prepararse por el procedimiento convencional conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el derivado representado por la fórmula 1 se disuelve en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetona, cloruro de metileno y acetonitrilo, al que se añade ácido orgánico o ácido inorgánico para inducir la precipitación. A continuación, el precipitado se filtra y se seca para obtener la sal. O bien, el disolvente y el exceso de ácido se destilan a presión reducida y se secan para obtener la sal. O el precipitado se cristaliza en un disolvente orgánico para obtener el mismo.

Una sal metálica farmacéuticamente aceptable puede prepararse utilizando una base. La sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo se obtiene mediante los siguientes procedimientos: disolución del compuesto en una solución excesiva de hidróxido de metal alcalino o de hidróxido de metal alcalinotérreo; filtración de la sal del compuesto no soluble; evaporación de la solución restante y secado de la misma. En este momento, la sal metálica se prepara preferentemente en la forma farmacéuticamente adecuada de sal sódica, potásica o cálcica. La sal correspondiente se prepara mediante la reacción de una sal de metal alcalino o alcalinotérreo con una sal de plata adecuada (por ejemplo, nitrato de plata).

Además, la presente invención incluye no sólo el compuesto representado por la fórmula 1, sino también una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un solvato, o un hidrato posiblemente producido a partir del mismo.

El término "hidrato" se refiere a un compuesto o una sal del mismo de la presente invención que contiene una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por una fuerza intermolecular no covalente. El hidrato del compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención puede contener una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por una fuerza intermolecular no covalente. El hidrato puede contener 1 equivalente o más de agua, preferentemente de 1 a 5 equivalentes de agua. El hidrato puede prepararse cristalizando el compuesto representado por la fórmula 1, el isómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo a partir de agua o de un disolvente que contenga agua.

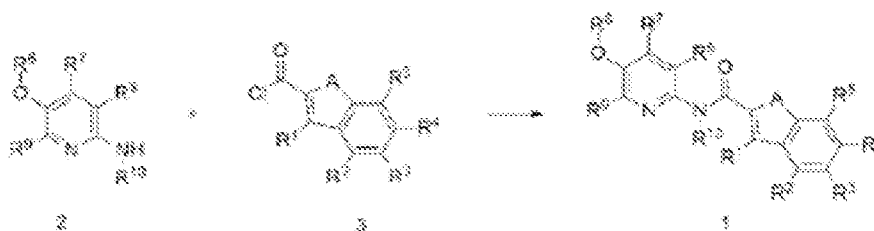
El término "solvato" se refiere a un compuesto o una sal del mismo de la presente invención que contiene una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por una fuerza intermolecular no covalente. Los disolventes preferidos para ello incluyen disolventes volátiles, no tóxicos y/o adecuados para su administración al ser humano.

El término "isómero" se refiere a un compuesto o una sal del mismo que tiene la misma fórmula química o molecular, pero estructural o estéricamente diferente. Tales isómeros incluyen isómeros estructurales como tautómeros, isómeros R o S que tienen un centro de carbono asimétrico, estereoisómeros como isómeros geométricos (trans, cis) e isómeros ópticos (enantiómeros).

El compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención puede prepararse según el procedimiento de preparación mostrado en la fórmula 1 de reacción o fórmula 2 de reacción a continuación, pero esto es sólo un ejemplo, y no está limitado a ello, y cada etapa de preparación puede realizarse utilizando un procedimiento bien conocido por los expertos en la técnica.

El compuesto representado por la fórmula 1 según la presente invención puede prepararse mediante un procedimiento de preparación de un compuesto representado por la fórmula 1 que comprende una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula 1 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula 2 con un compuesto representado por la fórmula 3, como se muestra en la fórmula 1 de reacción a continuación:

[Fórmula 1 de reacción]



(En la fórmula 1 de reacción,

A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son como se definen en la fórmula 1).

Como se muestra en la fórmula 1 de reacción, la amina del compuesto representado por la fórmula 2 y el Cl del compuesto representado por la fórmula 3 reaccionan de preparación de un compuesto representado por la Fórmula 1 en el que se forma un enlace amida. La etapa anterior puede realizarse utilizando un procedimiento bien conocido por los expertos en la técnica, y el compuesto puede prepararse según una realización de la presente invención, pero esto es sólo un ejemplo y no está limitado a ello.

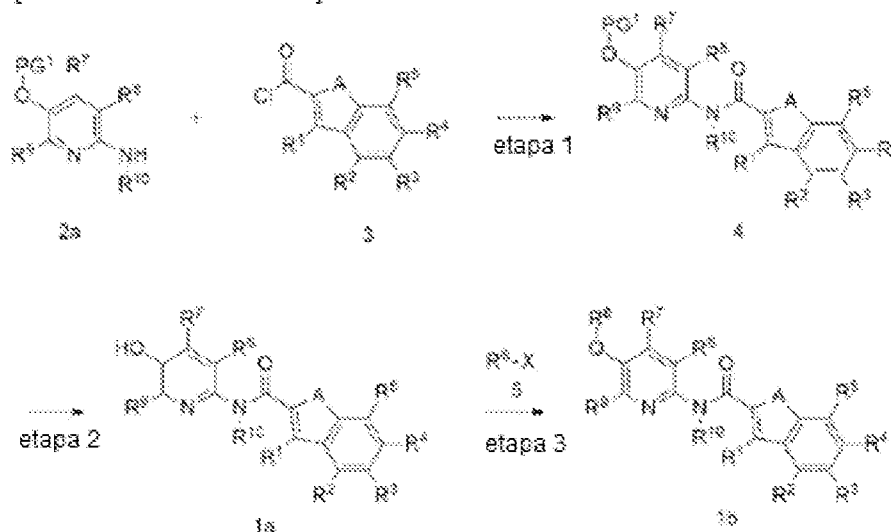
El compuesto representado por la fórmula 1 según la presente invención puede prepararse mediante un procedimiento de preparación de un compuesto representado por la fórmula 1 que comprende las siguientes etapas, como se muestra en la fórmula 2 de reacción a continuación:

preparar un compuesto representado por la fórmula 4 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula 2a con un compuesto representado por la fórmula 3 (etapa 1);

preparar un compuesto representado por la fórmula 1a desprotegiendo el compuesto representado por la fórmula 4 obtenido en la etapa 1 anterior (etapa 2); y

preparar un compuesto representado por la fórmula 1b haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 1a obtenido en la etapa 2 anterior con un compuesto representado por la fórmula 5 (etapa 3):

[Fórmula 2 de reacción]



(En la fórmula 2 de reacción,

A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son como se definen en la fórmula 1 excepto cuando R⁶ es hidrógeno;

5 el compuesto representado por la fórmula 1a es un derivado de la fórmula 1 en el que R⁶ es hidrógeno;

el compuesto representado por la fórmula 1b es un derivado de la fórmula 1 excepto cuando R⁶ es hidrógeno;

PG¹ es un grupo protector de alcohol seleccionado del grupo que consiste en acetilo (Ac), benzoilo (Bz), bencilo (Bn), metil tiometil éter, MEM (β-metoxietil trimetil éter), DMT (dimetoxitrilo, [bis-(4-metoxifenil)fenilmetil]), MOM (metoximetil éter), MMT (metoxitrilo [(4-metoxifenil)difenilmetilo]), PMP (p-metoxibencil éter), Piv (pivaloilo), THP (tetrahidropirano), THE (tetrahidrofurano) y Tritel (trifenilmetilo, Tr); y

X es halógeno.

15 Como se muestra en la etapa 1 de la fórmula 2 de reacción, la amina del compuesto representado por la fórmula 2a y el Cl del compuesto representado por la fórmula 3 reaccionan para preparar un compuesto representado por la fórmula 4 en el que se forma un enlace amida. La etapa anterior puede realizarse utilizando un procedimiento bien conocido por los expertos en la técnica, y el compuesto puede prepararse según una realización de la presente invención, pero esto es sólo un ejemplo y no está limitado a ello.

20 La etapa 2 de la fórmula 2 de reacción es una etapa de preparación de un compuesto de alcohol representado por la fórmula 1a mediante la eliminación de un grupo protector de alcohol del compuesto representado por la fórmula 4. La etapa puede realizarse según un procedimiento conocido capaz de eliminar el grupo protector del alcohol, y los expertos en la técnica pueden seleccionar fácilmente y proceder en qué condiciones puede realizarse la reacción de eliminación según el tipo de grupo protector. El compuesto puede prepararse según una realización de la presente invención, pero esto es sólo un ejemplo y no está limitado a ello.

25 La etapa 3 del esquema 2 es una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula 1b haciendo reaccionar hidroxilo del compuesto representado por la fórmula 1a con haluro del compuesto representado por la fórmula 4. La etapa anterior puede realizarse utilizando un procedimiento bien conocido por los expertos en la técnica, y el compuesto puede prepararse según una realización de la presente invención, pero esto es sólo un ejemplo y no está limitado a ello.

30 En otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula 1, un solvato del mismo, un hidrato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.

El compuesto puede inhibir la adhesión de monocitos a células epiteliales intestinales por TNF-α o IL-6.

La enfermedad autoinmunitaria puede ser al menos una seleccionada del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria intestinal, asma, diabetes tipo 1, artritis reumatoide, polimialgia reumática, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, eczema, esclerosis, vitiligo, esclerosis múltiple, demencia inducida por IL-17, neuritis periférica, uveítis, polimiositis/dermatomiositis, citopenia autoinmune, miocarditis autoinmune, dermatitis atópica, cirrosis primaria, síndrome del ojo seco, fibromialgia, síndrome de Goodpasture, meningitis autoinmune, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, alopecia areata, hepatitis autoinmune, parotiditis autoinmune, epidermolisis bullosa distrófica, epididimitis, glomerulonefritis, enfermedad de Graves, enfermedad celíaca, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Hashimoto, anemia hemolítica, miastenia grave, esclerosis lateral amiotrófica, pénfigo vulgar, fiebre reumática, sarcoidosis, esclerosis cutánea, espondiloartrosis, tiroiditis, vasculitis, vitiligo, mixedema, anemia perniciosa, síndrome antifosfolípido, rechazo tardío y crónico del trasplante de órganos sólidos y enfermedad de injerto contra huésped.

La enfermedad inflamatoria intestinal puede ser cualquiera seleccionada del grupo que consiste en enteritis, colitis, enteritis ulcerosa, enfermedad de Crohn, citoma de Crohn, síndrome del intestino irritable, úlcera rectal hemorrágica, reservoritis, úlcera péptica, enfermedad de Behcet intestinal y gastritis.

En la composición farmacéutica según la presente invención, el compuesto representado por la fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse por vía oral o parenteral, preferentemente parenteral, y utilizarse en formas generales de formulación farmacéutica. Es decir, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede prepararse para administración oral o parenteral mezclándolo con diluyentes o excipientes de uso general, tales como cargas, extensores, aglutinantes, agentes humectantes, agentes desintegradores y tensioactivos. Las formulaciones sólidas para administración oral son comprimidos, píldoras, polvos, gránulos y cápsulas. Estas formulaciones sólidas se preparan mezclando uno o más compuestos con uno o más excipientes adecuados, tales como almidón, carbonato cálcico, sacarosa o lactosa, gelatina, etc. Además de los excipientes simples, pueden utilizarse lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, talco, etc. Las formulaciones líquidas para administración oral son suspensiones, soluciones, emulsiones y jarabes, y las formulaciones mencionadas pueden contener diversos excipientes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y conservantes, además de diluyentes simples generalmente utilizados, tales como agua y parafina líquida. Las formulaciones para administración parenteral son soluciones acuosas esterilizadas, excipientes insolubles en agua, suspensiones y emulsiones. Los excipientes y suspensiones insolubles en agua pueden contener, además del compuesto o compuestos activos, propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal como el de oliva, éster inyectable como el etilolato, etc.

La composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo puede administrarse por vía parenteral y la administración parenteral incluye inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular o inyección intratorácica.

En una realización, para preparar el compuesto representado por la fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una formulación para administración parenteral, el compuesto representado por la fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se mezcla con un estabilizador o un agente tampón en agua para producir una solución o suspensión, que luego se formula como ampollas o viales. La presente composición puede esterilizarse y contener además conservantes, estabilizadores, polvos humectables o emulsionantes, sales y/o tampones para la regulación de la presión osmótica, y otros materiales terapéuticamente útiles, y la composición puede formularse por el procedimiento convencional de mezclado, granulación o recubrimiento.

Las formulaciones para administración oral se ejemplifican mediante comprimidos, píldoras, cápsulas duras/blandas, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, gránulos, elixires y pastillas, etc. Estas formulaciones pueden incluir diluyentes (por ejemplo: lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina) y lubricantes (por ejemplo: sílice, talco, estearato y su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol) además del principio activo. Los comprimidos pueden incluir agentes aglutinantes como silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona, y si es necesario pueden incluirse adicionalmente agentes desintegradores tales como almidón, agarosa, ácido algínico o su sal sódica o mezclas azeotrópicas y/o absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

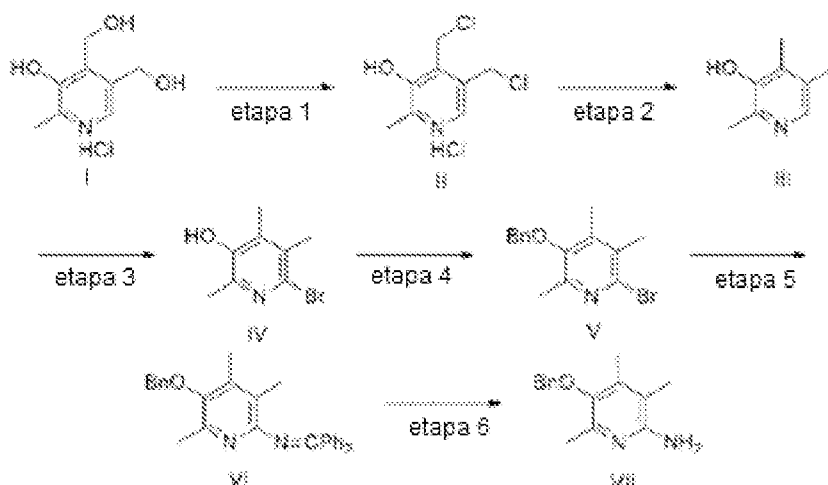
La presente divulgación incluye un alimento funcional saludable que comprende un compuesto representado por la fórmula 1, un solvato del mismo, un hidrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo para la prevención o mejora de la enfermedad autoinmunitaria (no forma parte de la invención).

También se describe un procedimiento para prevenir o tratar enfermedades autoinmunitarias, que comprende una etapa de administración de una composición farmacéutica o un alimento funcional saludable que comprende un compuesto representado por la fórmula 1, un solvato del mismo, un hidrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo a un sujeto necesitado (no forma parte de la invención).

En otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona la composición farmacéutica anterior que comprende un compuesto representado por la fórmula 1, un solvato del mismo, un hidrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.

- 5 En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle mediante los siguientes ejemplos y ejemplos experimentales.

<Ejemplo preparativo 1> Preparación de 5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-amina



Etapas 1: Síntesis de clorhidrato de 4,5-bis(clorometil)-2-metilpiridin-3-ol (Fórmula II)

- 10 Se agregaron SOCl_2 (15 ml) y DMF (0,38 ml) al clorhidrato de piridoxina (Fórmula I) (10 g), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a la que se agregó Et_2O (140 ml), y la mezcla se agitó enfriada con hielo durante 1 hora. El sólido precipitado en la solución de reacción se filtró a presión reducida, y el sólido filtrado se lavó con Et_2O y se secó para dar el compuesto diana II (11,3 g) como sólido de color blanco.

- 15 ^1H RMN($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,42 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

Etapas 2: Síntesis de 2,4,5-trimetilpiridin-3-ol (Fórmula III)

- 20 Se agregó polvo de cinc (8,08 g) en pequeñas porciones a la suspensión de ácido acético (50 ml) del compuesto II (10 g) varias veces, y la mezcla se agitó a reflujo a 130 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido de la solución de reacción se eliminó por filtración a presión reducida. A continuación, el pH del filtrado se ajustó a 6 utilizando una solución de NaOH 10 M. El filtrado se saturó con sal y se extrajo varias veces con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=20:1$) para dar el compuesto III diana (5,2 g) como sólido de color blanco.

^1H -RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,49 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

25 Etapas 3: Síntesis de 6-bromo-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol (Fórmula IV)

- 30 Se agregó 1,3-Dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH, 2,5 g) a la suspensión de THF (30 ml) del compuesto III (2,5 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras concentrar la mezcla de reacción, el residuo se diluyó con EtOAc y agua, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ($\text{EtOAc}:\text{Hexanos}=1:4$) para dar el compuesto IV diana (3,22 g) como sólido de color amarillo pálido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 5,56 (br s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Etapas 4: Síntesis de 3-(benciloxi)-6-bromo-2,4,5-trimetilpiridina (Fórmula V)

- 35 K_2CO_3 (20,78 g) y cloruro de bencilo (5,2 ml) se agregaron secuencialmente a una solución de DMF (15 ml) del compuesto IV (6,5 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó varias veces con una pequeña cantidad de agua. La solución de EtOAc se lavó

con salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ($\text{EtOAc}:\text{Hexanos}=1:20$) para dar el compuesto diana V (8,9 g) como sólido de color blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,38-7,43 (m, 5H), 4,77 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

5 Etapa 5: Síntesis de 5-(benciloxi)-N-(difenilmetileno)-3,4,6-trimetilpiridin-2-amina (Fórmula VI)

Se agregó benzofenoneimina (1,73 ml) a una solución de tolueno (30 ml) del compuesto V (3 g), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (203 mg), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (249 mg) y NaO^tBu (1,36 g), y la mezcla se agitó a reflujo durante 12 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La solución de EtOAc se lavó varias veces con salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ($\text{EtOAc}:\text{Hexanos}=1:4$) para dar el compuesto diana VI (3,28 g) como sólido de color amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,80 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 7,17-7,48 (m, 13H), 4,69 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,91 (s, 3H).

Etapa 6: Síntesis de 5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-amina (Fórmula VII)

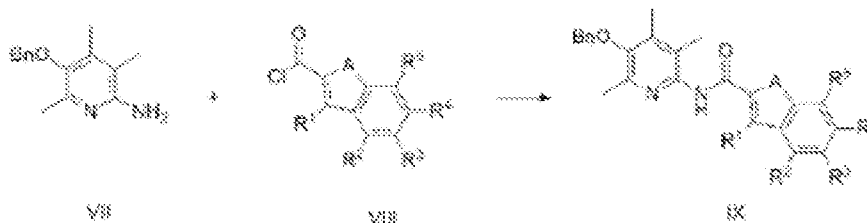
Una solución en la que se agregó cloruro de acetilo (3,2 ml) poco a poco a metanol (20 ml) bajo refrigeración por hielo se agregó a una solución mezclada de metanol (60 ml)-THF (20 ml) del compuesto VI (7,7 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras concentrar la solución de reacción a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó varias veces con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La solución de EtOAc se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=20:1$) para dar el compuesto VII diana (4,36 g) como sólido de color amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,31-7,45 (m, 5H), 4,68 (s, 2H), 4,25 (br s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

<Procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos>

Según el procedimiento de preparación de la fórmula A de reacción, se prepararon los compuestos de los ejemplos 1-26 (Compuestos IX-01 ~ IX-26). Los ejemplos 1-26 no se ajustan a la invención reivindicada.

[Fórmula A de reacción]



En la fórmula A de reacción anterior,

A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en esta memoria descriptiva.

En particular, el compuesto VIII (1,5-2,0 mmol) y Et_3N (2,0 mmol) se agregaron secuencialmente a una solución de CH_2Cl_2 (o $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 10 ml) del compuesto VII (1,0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente $\sim 60^\circ\text{C}$ hasta que el compuesto VII desapareció en TLC. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La solución de CH_2Cl_2 se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar los compuestos IX-01 a IX-26.

35 **<Ejemplo 1> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula IX-01)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,69 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,52-7,27 (m, 7H), 7,19-7,08 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

40 **<Ejemplo 2> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4, 6-trimetilpiridin-2-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula IX-02)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,32 (m, 7H), 7,15 (d, J = 0,5 Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

5 **<Ejemplo 3 Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4, 6-trimetilpiridin-2-il)-7-bromo-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula IX-03)>**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,45 (s, 2H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,33 (m, 6H), 7,21 (s, 1H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

<Ejemplo 4> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4, 6-trimetilpiridin-2-il)-6-cloro-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula IX-04)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

15 ¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 11,84 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56-7,35 (m, 7H), 7,08 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

<Ejemplo 5> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-bromo-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula IX-05)

20 El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 11,84 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 7,65 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 7,58-7,35 (m, 6H), 7,20 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

<Ejemplo 6> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4, 6-trimetilpiridin-2-il)-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula IX-06)

25 El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,52-7,37 (m, 5H), 7,30 (dd, J = 6,6, 2,8 Hz, 2H), 7,09-6,99 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

30 **<Ejemplo 7> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4, 6-trimetilpiridin-2-il)-5-bromo-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula IX-07)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,93 (s, 1H), 7,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,50-7,37 (m, 6H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,06 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,21 (d, J = 8,1 Hz, 6H).

35 **<Ejemplo 8> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4, 6-trimetilpiridin-2-il)-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula IX-08)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 10,25 (s, 1H), 9,18 (dd, J = 5,2, 2,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 11,2, 5,4 Hz, 5H), 7,19 (dd, J = 2,6 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

<Ejemplo 9> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4, 6-trimetilpiridin-2-il)-5-metil-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula IX-09)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 12,72 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55-7,35 (m, 7H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

<Ejemplo 10> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula IX-10)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 10,26 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53-7,33 (m, 7H), 7,17 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

<Ejemplo 11> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula IX-11)

- 10 El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 10,06 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,53-7,28 (m, 7H), 7,12 (d, $J = 11,8$ Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

<Ejemplo 12> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula IX-12)

- 15 El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 9,54 (s, 1H), 8,76-8,54 (m, 1H), 7,56-7,35 (m, 6H), 7,03 (dd, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 4,6, 2,4$ Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

- 20 **<Ejemplo 13> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula IX-13)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 9,72 (s, 1H), 9,24-8,76 (m, 1H), 7,54-7,33 (m, 5H), 7,23 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,98-6,89 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

- 25 **<Ejemplo 14> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula IX-14)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

- 30 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 9,57 (s, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,6, 3,9$ Hz, 5H), 7,02 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,22 (d, $J = 4,8$ Hz, 6H).

<Ejemplo 15> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzofurano-2-carboxamida (Fórmula IX-15)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

- 35 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,57-7,28 (m, 8H), 4,81 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

<Ejemplo 16> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-clorobenzofurano-2-carboxamida (Fórmula IX-16)

- 40 El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,64 (s, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,50-7,36 (m, 7H), 4,81 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

<Ejemplo 17> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-bromobenzofurano-2-carboxamida (Fórmula IX-17)

- 45 [N-(5-(benziloixi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-bromobenzofurano-2-carboxamida]

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,70 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 7,50-7,38 (m, 6H), 4,81 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

<Ejemplo 18> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-7-metoxibenzofurano-2-carboxamida (Fórmula IX-18)

- 5 El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,51-7,33 (m, 5H), 7,25-7,22 (m, 2H), 6,94 (dd, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,31 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H).

10 **<Ejemplo 19> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-metilbenzofurano-2-carboxamida (Fórmula IX-19)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,56-7,27 (m, 8H), 4,81 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,27 (d, *J* = 10,2 Hz, 6H).

15 **<Ejemplo 20> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula IX-20)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,51-7,35 (m, 7H), 4,80 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

<Ejemplo 21> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula IX-21)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,85 (dt, *J* = 5,2, 3,3 Hz, 1H), 7,54-7,39 (m, 7H), 4,81 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

<Ejemplo 22> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula IX-22)

- 30 El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,89 (s, 1H), 7,97-7,82 (m, 2H), 7,56-7,38 (m, 7H), 4,81 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

<Ejemplo 23> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-cloro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula IX-23)

- 35 El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 10,27 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

40 **<Ejemplo 24> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula IX-24)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,84 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,49-7,33 (m, 5H), 7,32-7,27 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

45 **<Ejemplo 25> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3,6-diclorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula IX-25)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,97-8,61 (m, 1H), 7,84 (dd, $J = 5,2, 3,4$ Hz, 2H), 7,53-7,34 (m, 6H), 4,81 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

5 **<Ejemplo 26> Síntesis de N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula IX-26)**

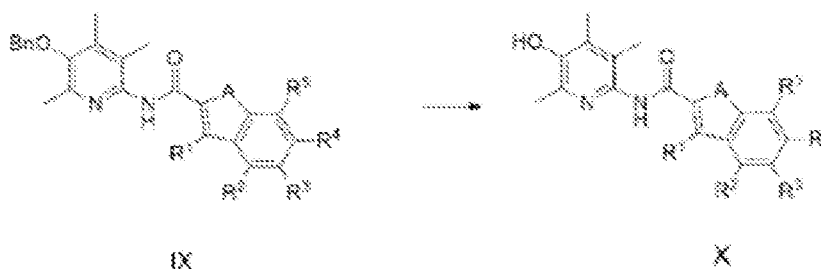
El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 1 de los ejemplos.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,77 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,53-7,33 (m, 5H), 7,12 (dd, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

<Procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos>

Según el procedimiento de preparación de la fórmula B de reacción a continuación, se prepararon los compuestos de los ejemplos 27-52 (Compuestos X-01 ~ X-26).

[Fórmula B de reacción]



15 En la fórmula B de reacción anterior,

A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en esta memoria descriptiva.

Se agregó pentametilbenceno (3,0 mmol) a un CH_2Cl_2 (10 ml) del compuesto IX (1,0 mmol), y la solución de reacción se enfrió con hielo. Se agregó lentamente una solución de CH_2Cl_2 (2,0 mmol) de BCl_3 1 M, y la mezcla de reacción se agitó con hielo frío hasta que el compuesto IX desapareció en TLC. A la solución de reacción se le agregaron 10 ml de una solución mixta 9:1 de CHCl_3 y MeOH, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar los compuestos X-01 ~ X-26.

<Ejemplo 27> Síntesis de N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula X-01)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

$^1\text{H-RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,64 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,31-7,13 (m, 1H), 7,10-6,99 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

<Ejemplo 28> Síntesis de N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula X-02)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

$^1\text{H-RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10,18 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,13 (dd, $J = 11,0, 3,9$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

<Ejemplo 29> Síntesis de 7-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula X-03)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 11,62 (s, 1H), 10,64 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 9,09-8,86 (m, 1H), 7,70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 14,5, 4,5 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

<Ejemplo 30> Síntesis de 6-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula X-04)

- 5 El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 11,83 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 7,07 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

10 **<Ejemplo 31> Síntesis de 6-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula X-05)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 11,79 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

15 **<Ejemplo 32> Síntesis de 5-fluoro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula X-06)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

- 20 ¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 11,77 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,43 (dt, J = 6,6, 3,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (td, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

<Ejemplo 33> Síntesis de 5-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula X-07)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

- 25 ¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 11,85 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,5, 7,8 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

<Ejemplo 34> Síntesis de 5-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula X-08)

- 30 El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 11,90 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

<Ejemplo 35> Síntesis de N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-metil-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula X-09)

- 35 El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 11,54 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 12,6, 4,9 Hz, 2H), 7,03 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 8,1 Hz, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

40 **<Ejemplo 36> Síntesis de N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula X-10)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 12,13 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59-7,44 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

45 **<Ejemplo 37> Síntesis de N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula X-11)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 12,08 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

5 **<Ejemplo 38> Síntesis de N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula X-12)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

10 ¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 11,42 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,71 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

<Ejemplo 39> Síntesis de N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula X-13)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

15 ¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 11,85 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,5, 7,8 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

<Ejemplo 40> Síntesis de N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1H-indol-2-carboxamida (Fórmula X-14)

20 El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 11,33 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

<Ejemplo 40> Síntesis de N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzofurano-2-carboxamida (Fórmula X-15)

25 El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 10,44 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

30 **<Ejemplo 42> Síntesis de 5-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzofurano-2-carboxamida (Fórmula X-16)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 10,75 (s, 1H), 9,28-9,04 (m, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

35 **<Ejemplo 43> Síntesis de 5-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzofurano-2-carboxamida (Fórmula X-17)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

40 ¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 10,44 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

<Ejemplo 44> Síntesis de N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-7-metoxibenzofurano-2-carboxamida (Fórmula X-18)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

45 ¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 10,53 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,40-7,22 (m, 2H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

<Ejemplo 45> Síntesis de N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-metilbenzofurano-2-carboxamida (Fórmula X-19)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10,10 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

<Ejemplo 46> Síntesis de N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula X-20)

- 10 El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

$^1\text{H-RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,33 (s, 1H), 10,17-9,79 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,04 (dd, $J = 14,2, 7,7$ Hz, 2H), 7,62-7,38 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

<Ejemplo 47> Síntesis de 3-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula X-21)

- 15 El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

$^1\text{H-RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10,26 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,13 (dd, $J = 6,2, 3,0$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 6,3, 3,0$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 6,1, 3,2$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

- 20 **<Ejemplo 48> Síntesis de 3-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula X-22)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

$^1\text{H-RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10,37 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,19-8,09 (m, 1H), 7,94-7,84 (m, 1H), 7,60 (dd, $J = 6,1, 3,1$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

- 25 **<Ejemplo 49> Síntesis de 3-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula X-23)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

- 30 $^1\text{H-RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10,16 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,3, 0,9$ Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

<Ejemplo 50> Síntesis de 3-cloro-6-fluoro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula X-24)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

- 35 $^1\text{H-RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10,40 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,10 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 9,0, 5,1$ Hz, 1H), 7,49 (td, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

<Ejemplo 51> Síntesis de 3,6-dicloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula X-25)

- 40 El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

$^1\text{H-RMN}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10,27 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

<Ejemplo 52> Síntesis de 3-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula X-26)

- 45 El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 2 de los ejemplos.

¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 10,16 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

<Ejemplo 53> Síntesis de 3-cloro-6-fluoro-N-(5-metoxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula XI-01)

- 5 Se agregó un disolvente mezclado 1:1 (2 ml) de THF y agua al compuesto X-24 (20 mg), al que se le agregaron secuencialmente K₂CO₃ (76 mg) y CH₃I (34 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂ y agua, y la capa acuosa se extrajo varias veces con CH₂Cl₂. La solución de CH₂Cl₂ se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH=40:1) para dar el compuesto XI-01 (13 mg) como sólido de color blanco.

¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 10,48 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 8,00-7,92 (m, 1H), 7,50 (td, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

<Ejemplo 54> Síntesis de 3-cloro-6-fluoro-N-(5-metoxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-N-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula XI-02)

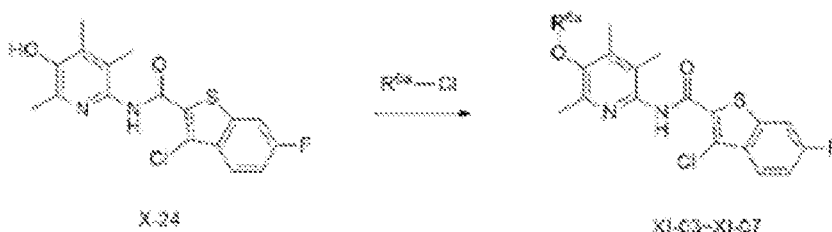
- 15 Se agregaron secuencialmente K₂CO₃ (17 mg) y CH₃I (13 µl) a una solución de DMF (1 ml) del compuesto X-24 (15 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera saturada. La solución de EtOAc se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc:Hexanos=3:7) para dar el compuesto XI-02 (10 mg) como sólido de color amarillo.
- 20 ¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 7,90 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,9, 5,1 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,24 (s, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

<Procedimiento general de preparación 3 de los ejemplos>

Según el procedimiento de preparación de la fórmula C de reacción a continuación, se prepararon los compuestos de los ejemplos 55-59 (Compuestos XI-03 ~ XI-07).

25

[Fórmula C de reacción]



En la fórmula C de reacción anterior, R^{6a} es -(CH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_nR^b, y m, n y R^b son como se definen en esta memoria descriptiva.

- 30 Se agregaron secuencialmente NaH (0,3 mmol) y N-sustituido-2-cloroacetamida (0,2 mmol) a una solución de DMF (1 ml) del compuesto X-24 (0,1 mmol), y a continuación se agitó a temperatura ambiente hasta que el compuesto X-24 desapareció en TLC. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera saturada. La solución de EtOAc se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar los compuestos XI-03 ~ XI-07.

<Ejemplo 55> Síntesis de 3-cloro-6-fluoro-N-(5-(2-(isopropilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula XI-03)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 3 de los ejemplos.

- 40 ¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 10,49 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,01 (tt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

<Ejemplo 56> Síntesis de 3-cloro-N-(5-(2-(ciclopropilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula XI-04)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 3 de los ejemplos.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,19 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,33-7,22 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 0,92-0,84 (m, 2H), 0,68-0,61 (m, 2H).

<Ejemplo 57> Síntesis de 3-cloro-N-(5-(2-(ciclohexilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula XI-05)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 3 de los ejemplos.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,25 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,92 (dt, *J* = 10,5, 7,4 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,66 (dd, *J* = 9,2, 3,8 Hz, 1H), 1,42 (ddd, *J* = 15,1, 9,0, 5,8 Hz, 2H), 1,34-1,26 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H).

<Ejemplo 58> Síntesis de N-(5-(2-(bencilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula XI-06)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 3 de los ejemplos.

¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 10,50 (s, 1H), 8,83 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,50 (td, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 4H), 7,28-7,22 (m, 1H), 4,40 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

<Ejemplo 59> Síntesis de 3-cloro-6-fluoro-N-(3,4,6-trimetil-5-(2-oxo-2-(fenilamino)etoxi) piridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Fórmula XI-07)

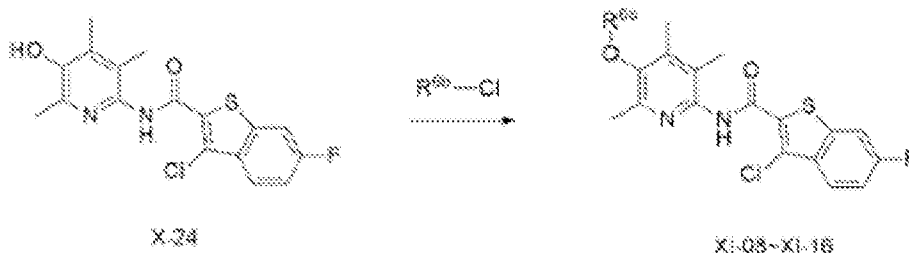
El compuesto diana se preparó según el procedimiento del procedimiento general de preparación 3 de los ejemplos.

¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 10,53 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,9, 5,1 Hz, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,52 (td, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

<Procedimiento general de preparación 4 de los ejemplos>

Según el procedimiento de preparación de la fórmula D de reacción a continuación, se prepararon los compuestos de los ejemplos 60-68 (Compuestos XI-08 ~ XI-16).

[Fórmula D de reacción]



En la fórmula D de reacción anterior, R^b es -C(=O)R^c, y R^c es como se define en esta memoria descriptiva.

Procedimiento (1): Se agregaron secuencialmente Et₃N (0,2 mmol) y cloruro ácido (0,1 mmol) a la suspensión de CH₂Cl₂ (1 ml) del compuesto X-24 (0,1 mmol), y se agitó a temperatura ambiente hasta que el compuesto X-24 desapareció en TLC. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua, solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera saturada en ese orden. La solución de CH₂Cl₂ se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar los compuestos XI-08 ~ XI-16.

Procedimiento (2): A una solución de DMF (1 ml) del compuesto X-24 (0,1 mmol) se le agregaron EDCI (0,15 mmol), HOBT (0,15 mmol) y Et₃N (0,25 mmol). Se agregó ácido carboxílico (0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el compuesto X-24 desapareció en la TLC. La mezcla de reacción

se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden. La solución de CH_2Cl_2 se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar los compuestos XI-08 ~ XI-16.

5 **<Ejemplo 60> Síntesis de benzoato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo (Fórmula XI-08)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento (1) del procedimiento general de preparación 4 de los ejemplos.

^1H -RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10,65 (s, 1H), 8,26-8,21 (m, 2H), 8,12 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 9,0, 5,1$ Hz, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,51 (td, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

10 **<Ejemplo 61> Síntesis de 4-fluorobenzoato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo (Fórmula XI-09)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento (1) del procedimiento general de preparación 4 de los ejemplos.

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 9,35 (s, 1H), 8,36-8,20 (m, 2H), 7,91 (dd, $J = 9,0, 4,9$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

<Ejemplo 62> Síntesis de 3-metoxibenzoato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo (Fórmula XI-10)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento (1) del procedimiento general de preparación 4 de los ejemplos.

20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 9,21 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 9,0, 5,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 2,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,31-7,13 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

<Ejemplo 63> Síntesis de 4-metoxibenzoato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo (Fórmula XI-11)

25 El compuesto diana se preparó según el procedimiento (1) del procedimiento general de preparación 4 de los ejemplos.

^1H -RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10,63 (s, 1H), 8,21-8,15 (m, 2H), 8,12 (dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,9, 5,1$ Hz, 1H), 7,51 (td, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

30 **<Ejemplo 64> Síntesis de 5-fluoropicolinato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo (Fórmula XI-12)**

El compuesto diana se preparó según el procedimiento (2) del procedimiento general de preparación 4 de los ejemplos.

35 ^1H -RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10,66 (s, 1H), 8,88 (dd, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J = 8,8, 4,5$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 8,05 (td, $J = 8,6, 2,9$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 9,0, 5,1$ Hz, 1H), 7,51 (td, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

<Ejemplo 65> Síntesis de 6-fluoronicotinato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo (Fórmula XI-13)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento (2) del procedimiento general de preparación 4 de los ejemplos.

40 ^1H -RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10,66 (s, 1H), 9,12 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,79-8,73 (m, 1H), 8,13 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 9,0, 5,1$ Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

<Ejemplo 66> Síntesis de 5-cloropicolinato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo (Fórmula XI-14)

45 El compuesto diana se preparó según el procedimiento (2) del procedimiento general de preparación 4 de los ejemplos.

^1H -RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10,66 (s, 1H), 8,93 (dd, $J = 2,4, 0,6$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 8,4, 0,6$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 9,0, 5,1$ Hz, 1H), 7,51 (td, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

<Ejemplo 67> Síntesis de 6-cloropicolinato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo (Fórmula XI-15)

El compuesto diana se preparó según el procedimiento (1) del procedimiento general de preparación 4 de los ejemplos.

- 5 ¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 10,66 (s, 1H), 9,22 (dd, J = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,4, 0,6 Hz, 1H), 7,51 (td, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

<Ejemplo 68> Síntesis de (3r,5r,7r)-adamantano-1-carboxilato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo (Fórmula XI-16)

- 10 El compuesto diana se preparó según el procedimiento (1) del procedimiento general de preparación 4 de los ejemplos.

¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 10,58 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,51 (td, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,07 (m, 12H), 1,76 (m, 6H).

- 15 **<Ejemplo 69> Síntesis de morfolina-4-carboxilato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo (Fórmula XI-17)**

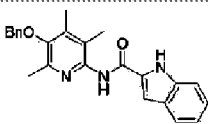
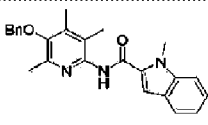
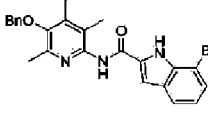
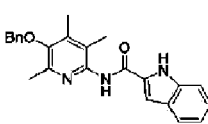
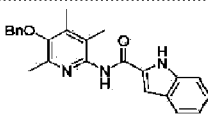
El compuesto X-24 (200 mg) y NaH (44 mg) se disolvieron en DMF (1,8 ml), al que se le agregó 1H-imidazol-1-il-4-morfolinilmetanona (100 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera saturada. La solución de EtOAc se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH=99:1) para dar el compuesto diana XI-17 (40 mg) como sólido de color amarillo.

- 20 ¹H-RMN ((CD₃)₂SO) δ 10,57 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,51 (td, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,45 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Los números, estructuras químicas y nombres de los compuestos de la presente invención preparados anteriormente se resumen en la tabla 1 a continuación.

25

[Tabla 1]

Número	Ejemplo	Estructura	Nombre
IX-01	1		N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida
IX-02	2		N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida
IX-03	3		N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-7-bromo-1H-indol-2-carboxamida
IX-04	4		N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-cloro-1H-indol-2-carboxamida
IX-05	5		N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-bromo-1H-indol-2-carboxamida

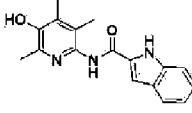
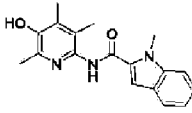
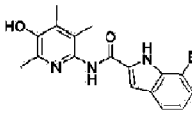
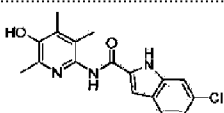
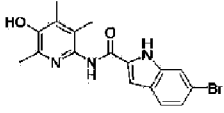
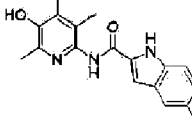
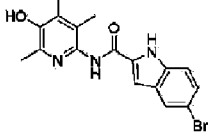
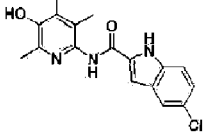
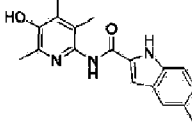
(continuación)

Número	Ejemplo	Estructura	Nombre
IX-06	6		N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida
IX-07	7		N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-bromo-1H-indol-2-carboxamida
IX-08	8		N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida
IX-09	9		N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-metil-1H-indol-2-carboxamida
IX-10	10		N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida
IX-11	11		N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxamida
IX-12	12		N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida
IX-13	13		N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxamida
IX-14	14		N-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1H-indol-2-carboxamida
IX-15	15		N-(5-(benzoyloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzofurano-2-carboxamida

(continuación)

Número	Ejemplo	Estructura	Nombre
IX-16	16		N-(5-(benziloxy)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-clorobenzofurano-2-carboxamida
IX-17	17		N-(5-(benziloxy)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-bromobenzofurano-2-carboxamida
IX-18	18		N-(5-(benziloxy)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-7-metoxibenzofurano-2-carboxamida
IX-19	19		N-(5-(benziloxy)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-metilbenzofurano-2-carboxamida
IX-20	20		N-(5-(benziloxy)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida
IX-21	21		N-(5-(benziloxy)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida
IX-22	22		N-(5-(benziloxy)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida
IX-23	23		N-(5-(benziloxy)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-cloro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida
IX-24	24		N-(5-(benziloxy)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida
IX-25	25		N-(5-(benziloxy)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3,6-diclorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida
IX-26	26		N-(5-(benziloxy)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

(continuación)

Número	Ejemplo	Estructura	Nombre
X-01	27		N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida
X-02	28		N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida
X-03	29		7-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida
X-04	30		6-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida
X-05	31		6-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida
X-06	32		5-fluoro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida
X-07	33		5-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida
X-08	34		5-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida
X-09	35		N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-metil-1H-indol-2-carboxamida

(continuación)

Número	Ejemplo	Estructura	Nombre
X-10	36		N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida
X-11	37		N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxamida
X-12	38		N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida
X-13	39		N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxamida
X-14	40		N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1H-indol-2-carboxamida
X-15	41		N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzofurano-2-carboxamida
X-16	42		5-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzofurano-2-carboxamida
X-17	43		5-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzofurano-2-carboxamida
X-18	44		N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-7-metoxibenzofurano-2-carboxamida

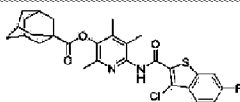
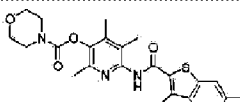
(continuación)

Número	Ejemplo	Estructura	Nombre
X-19	45		N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-metilbenzofurano-2-carboxamida
X-20	46		N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida
X-21	47		3-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida
X-22	48		3-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida
X-23	49		3-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida
X-24	50		3-cloro-6-fluoro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida
X-25	51		3,6-dicloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida
X-26	52		3-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida
XI-01	53		3-cloro-6-fluoro-N-(5-metoxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida
XI-02	54		3-cloro-6-fluoro-N-(5-metoxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-N-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida
XI-03	55		3-cloro-6-fluoro-N-(5-(2-(isopropilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida
XI-04	56		3-cloro-N-(5-(2-(ciclopropilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

(continuación)

Número	Ejemplo	Estructura	Nombre
XI-05	57		3-cloro-N-(5-(2-(ciclohexilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida
XI-06	58		N-(5-(2-(bencilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida
XI-07	59		3-cloro-6-fluoro-N-(3,4,6-trimetil-5-(2-oxo-2-(fenilamino)etoxi)piridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida
XI-08	60		benzoato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo
XI-09	61		4-fluorobenzoato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo
XI-10	62		3-metoxibenzoato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo
XI-11	63		4-metoxibenzoato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo
XI-12	64		5-fluoropicolinato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo
XI-13	65		6-fluoronicotinato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo
XI-14	66		5-cloropicolinato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo
XI-15	67		6-cloropicolinato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo

(continuación)

Número	Ejemplo	Estructura	Nombre
XI-16	68		(3r,5r,7r)-adamantano-1-carboxilato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo
XI-17	69		morfolina-4-carboxilato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo

<Ejemplo experimental 1> Prueba de actividad para inhibir la adhesión de monocitos y células epiteliales intestinales inducida por TNF- α

5 <Procedimiento de prueba>

Las células epiteliales HT-29 derivadas de cáncer de colon humano y los monocitos U937 derivados de humanos se cultivaron en medio RPMI 1640 que contenía 10 % de FBS y 1 % de penicilina/estreptomicina (PS) en un incubador a 37 °C, 5 % de CO₂. Cuando las células crecieron más del 80 % del área del fondo del matraz de cultivo, se pasaron en una proporción de 1:3 y se utilizaron en este experimento. Las células HT-29 se cultivaron en una placa de 24 pocillos a una densidad de 2×10^5 células/cm², y el fármaco de ensayo se pretrató en un medio que contenía 1 % de FBS y 1 % de PS durante 1 hora. A continuación, se trató con 10 ug/ml de BCECF-AM y se hizo reaccionar a 37 °C durante 30 minutos. Las células U937 cargadas con BCECF y TNF- α (10 ng/ml) se hicieron reaccionar con células HT-29 previamente tratadas con el fármaco de ensayo a 37 °C durante 3 horas. Una vez finalizada la reacción, se eliminó el medio y el matraz de cultivo se lavó dos veces con PBS para eliminar las células U937 no adherentes. En la siguiente etapa, las células se lisaron tratándolas con Triton X-100 al 0,1 % (Tris 0,1 M) y se dejaron reaccionar a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se midió y cuantificó la fluorescencia utilizando un lector de microplacas fluostar optima (BMG Labtechnologies, Alemania) (Carvalho et al., 1996; Thapa et al., 2008).

Carvalho, D., Savage, C.O., Black, C.M. and Pearson, J.D., IgG antiendothelial cell autoantibodies from scleroderma patients induce leukocyte adhesion to human vascular endothelial cells in vitro. Induction of adhesion molecule expression and involvement of endothelium-derived cytokines. J. Clin. Invest. 97, 111-119 (1996).

Thapa, D., Lee, J.S., Park, S.Y., Bae, Y.H., Bae, S.K., Kwon, J.B., Kim, K.J., Kwak, M.K., Park, Y.J., Choi, H.G. and Kim, J.A., Clotrimazole Ameliorates Intestinal Inflammation and Abnormal Angiogenesis by Inhibiting Interleukin-8 Expression through a Nuclear Factor-kB-Dependent Manner. J. Pharmacol. Exp. Ther. 327, 353-364 (2008).

[Tabla 2]

Compuesto	Actividad inhibitoria (%)	Compuesto	Actividad inhibitoria (%)	Compuesto	Actividad inhibitoria (%)
5-ASA	3,8	X-14	36,9	XI-03	60,6
		X-15	4,8	XI-04	13,9
X-01	43,2	X-16	25,1	XI-05	25,5
X-02	29,1	X-17	8,5	XI-06	62,1
X-03	14,5	X-18	55,1	XI-07	84,1
X-04	30,3	X-19	25,1	XI-08	7,7
X-05	7,5	X-20	16,5	XI-09	3,4

(continuación)

Compuesto	Actividad inhibitoria (%)	Compuesto	Actividad inhibitoria (%)	Compuesto	Actividad inhibitoria (%)
X-06	49,9	X-21	13,4	XI-10	46,5
X-07	88,9	X-22	26,8	XI-11	77,2
X-08	31,0	X-23	9,1	XI-12	31,9
X-09	82,8	X-24	90,3	XI-13	20,7
X-10	57,2	X-25	19,5	XI-14	38,1
X-11	32,8	X-26	45,1	XI-15	20,3
X-12	50,9	XI-01	9,3	XI-16	29,2
X-13	36,7	XI-02	18,5	XI-17	65,7

Como se muestra en la tabla 2, que ilustra los resultados de la investigación de la actividad inhibitoria del fármaco de prueba (1 μ M) sobre la adhesión de células epiteliales intestinales (HT-29) y células monocíticas (U937) inducida por TNF- α , la tasa inhibitoria de 5-ASA (control positivo), un metabolito activo de sulfasalazina que es un fármaco utilizado actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, fue del 3,8 %, mostrando poco efecto, mientras que el compuesto X-24 de la presente invención exhibió la tasa inhibitoria del 90,3 %, mostrando una actividad muy excelente.

Además, el compuesto X-07 mostró la tasa inhibitoria de 88,9 %, el compuesto XI-07 mostró la tasa inhibitoria de 84,1 %, el compuesto X-09 mostró la tasa inhibitoria de 82,8 %, y el compuesto XI-11 mostró la tasa inhibitoria de 77,2 %.

Los compuestos que muestran un índice inhibitorio del 50 % o más se enumeran en el orden de excelente actividad inhibitoria de la siguiente manera: compuesto XI-17 > compuesto XI-06 > compuesto XI-03 > compuesto X-10 > compuesto X-18 > compuesto X-12. Excepto el compuesto XI-09, se confirmó que todos los demás compuestos tenían una actividad inhibitoria mejor que la del 5-ASA.

A partir de los resultados anteriores, se confirmó que el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención puede utilizarse eficazmente para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, y puede verse que el compuesto de la presente invención puede utilizarse como sustituto de los fármacos existentes.

<Ejemplo experimental 2> Prueba de actividad para inhibir la adhesión de monocitos y células epiteliales intestinales inducida por IL-6

<Procedimiento de prueba>

El ensayo de actividad inhibitoria de la adhesión célula-monocito epitelial intestinal por IL-6 se realizó utilizando el mismo procedimiento que en el caso del TNF- α . Las células HT-29 se cultivaron en una placa de 24 pocillos a una densidad de 2×10^5 células/cm², y el fármaco de ensayo se pretrató en un medio que contenía 1 % de FBS y 1 % de PS durante 1 hora. A continuación, se trató con 10 μ g/ml de BCECF-AM y se hizo reaccionar a 37 °C durante 30 minutos. Las células U937 cargadas con BCECF e IL-6 (10 ng/ml) se hicieron reaccionar con células HT-29 previamente tratadas con el fármaco de ensayo a 37 °C durante 3 horas. Una vez finalizada la reacción, se eliminó el medio y el matraz de cultivo se lavó dos veces con PBS para eliminar las células U937 no adherentes. En la siguiente etapa, las células se lisaron tratándolas con Triton X-100 al 0,1 % (Tris 0,1 M) y se dejaron reaccionar a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se midió y cuantificó la fluorescencia con un lector de microplacas fluostar optima (BMG Labtechnologies, Alemania).

[Tabla 3]

Compuesto	actividad (%)	inhibitoria	Compuesto	actividad (%)	inhibitoria	Compuesto	actividad (%)	inhibitoria
5-ASA	< 1,7		X-14	29,5		XI-04	6,5	
Tofacitinib	49,1		X-15	42,4		XI-05	14,5	
			X-16	15,1		XI-06	54,1	
X-01	34,0		X-17	3,6		XI-07	72,8	
X-02	21,1		X-18	48,8		XI-08	6,8	
X-03	5,0		X-19	18,7		XI-09	21,2	
X-04	25,1		X-20	27,0		XI-10	13,1	
X-05	3,4		X-21	11,4		XI-11	67,0	
X-06	42,9		X-22	19,7		XI-12	18,0	
X-07	80,3		X-23	8,7		XI-13	15,2	
X-08	21,3		X-24	79,2		XI-14	26,8	
X-09	71,7		X-25	9,0		XI-15	13,6	
X-10	47,9		X-26	38,4		XI-16	20,3	
X-11	24,2		XI-01	4,7		XI-17	59,6	
X-12	46,0		XI-02	10,9				
X-13	23,4		XI-03	49,9				

Como se muestra en la tabla 3 que ilustra los resultados de la investigación de la actividad inhibitoria del fármaco de prueba (1 μ M) sobre la adhesión de células epiteliales intestinales (HT-29) y células monocíticas (U937) inducida por IL-6, la tasa inhibitoria del fármaco existente 5-ASA fue inferior al 1,7 % a la concentración de 1 μ M, mostrando poco efecto, mientras que tofacitinib mostró la tasa inhibitoria del 49,1 %.

El índice inhibitorio del compuesto X-07 de la presente invención fue de 80,3 %, mostrando muy buena actividad. Además, el compuesto X-24 mostró una tasa de inhibición del 79,2 %, el compuesto XI-07 mostró una tasa de inhibición del 72,8 %, el compuesto X-09 mostró una tasa de inhibición del 71,7 %, el compuesto XI-11 mostró una tasa de inhibición del 67 %, el compuesto XI-17 mostró una tasa de inhibición del 59,6 % y el compuesto XI-06 mostró una tasa de inhibición del 54,1%. Se confirmó que todos los demás compuestos tenían una actividad inhibidora mejor que la del 5-ASA.

Los resultados (IC_{50}) de la investigación de la actividad inhibidora de los dos compuestos con excelente actividad sobre la adhesión de células epiteliales intestinales y células monocíticas inducida por TNF- α e IL-6 se muestran en la tabla 4 a continuación.

[Tabla 4]

Compuesto	TNF- α (IC ₅₀)	IL-6 (IC ₅₀)
5-ASA	18,1 mM	25,1 mM
Tofacitinib	0,70 μ M	0,44 μ M
X-09	0,30 μ M	0,34 μ M
X-24	0,23 μ M	0,35 μ M

Como se muestra en la tabla 4, en el caso del 5-ASA utilizado como fármaco de control, la IC₅₀ para la inhibición de la adhesión por TNF- α fue de 18,1 mM, y la IC₅₀ para la inhibición de la adhesión por IL-6 fue de 25,1 mM. Por otra parte, en el caso del compuesto X-09 de la presente invención, la IC₅₀ para la inhibición de la adhesión por TNF- α e IL-6 fue de 0,30 μ M y 0,34 μ M, respectivamente. En el caso del compuesto X-24, el IC₅₀ para la inhibición de la adhesión por TNF- α e IL-6 fue de 0,23 μ M y 0,35 μ M, respectivamente. Los compuestos X-09 y X-24, respectivamente, mostraron una excelente actividad, decenas de miles de veces mayor que la del 5-ASA, y también mostraron una actividad superior a la del tofacitinib.

A partir de los resultados anteriores, se confirmó que el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención puede utilizarse eficazmente para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, y puede verse que el compuesto de la presente invención puede utilizarse como sustituto de los fármacos existentes.

<Ejemplo experimental 3> Prueba de eficacia in vivo según la administración oral de compuestos en el modelo de rata con enfermedad inflamatoria intestinal inducida por TNBS

<Procedimiento de prueba>

Las ratas Sprague Dawley de 7-8 semanas de edad se compraron a OrientBio (Corea), se estabilizaron con pienso sólido general durante 3 días y luego se utilizaron en este experimento. El pienso y el agua se suministraron libremente durante el periodo del experimento, y la temperatura de la sala de cría se mantuvo a 25 $\pm$ 1 °C y la humedad relativa a 50 $\pm$ 10 %. La gestión de la iluminación se controló en un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas mediante un controlador de iluminación automático. Los grupos experimentales se dividieron en 5 grupos (grupo de control, grupo tratado sólo con TNBS, grupo tratado con TNBS+sulfasalazina (300 mg/kg), grupo tratado con TNBS+tofacitinib (30 mg/kg), grupo tratado con TNBS+fármaco de prueba (1 mg/kg)) en los que había 6 animales en cada grupo y el peso corporal medio era de 180 $\pm$ 10 g según un diseño de bloques aleatorizados.

(1) Inducción de enteritis por administración rectal de TNBS

Después de anestesiarse con éter dietílico a ratas que habían estado en ayunas durante 24 horas, se inyectaron lentamente 0,8 ml de TNBS al 5 % diluido con etanol al 50 % v/v en el lumen del colon utilizando una jeringa de 1 ml conectada a un catéter de polietileno y, a continuación, se dejó a las ratas de pie durante 60 segundos en posición invertida para evitar que el TNBS al 5 % se filtrara en el ano. Para el grupo de control, sólo se inyectó vehículo [etanol al 50 % v/v] de la misma manera que en los otros grupos (Thapa et al., 2008).

(2) Administración de fármacos

Para investigar el efecto del fármaco, se administró el fármaco a una hora constante todos los días durante 5 días a partir del día siguiente al tratamiento con TNBS.

(3) Observación del peso

Se observaron los cambios en el peso corporal de cada rata desde la fase de ayuno hasta la administración de TNBS y el procedimiento de administración del fármaco utilizando un medidor de masa digital.

(4) Medición del peso del colon

Se extrajo el colon de la rata, y el tejido a 5-6 cm del ano se cortó en una longitud de 1 cm, y se midió el peso del tejido.

(5) Tinción del tejido del colon y medición del daño de la mucosa

Los tejidos de rata pesados se fijaron con una solución de paraformaldehído al 4 % y luego se transfirieron a una solución de sacarosa al 30 %. Cuando los tejidos remitieron, se extrajeron y se cortaron en 25 μ m de grosor utilizando un criomicrotomo (Microm HM 450, Thermo Fisher Scientific, Alemania) y se almacenaron en una

solución de crioconservación. Tras lavar la sección de tejido con KPBS, la sección de tejido se fijó a un cristal portaobjetos, se secó y, a continuación, se tiñó con hematoxilina y eosina y se observó al microscopio. El grado de daño y recuperación de la mucosa se puntuó como se muestra en la tabla 5 siguiente, y se confirmó una puntuación total de 6 puntos por rata.

5

[Tabla 5]

Daños en la mucosa del colon	Puntuación
1) Infiltración de células inflamatorias	
Células inflamatorias ocasionales en la lámina propia	0
Aumento del número de células inflamatorias en la lámina propia	1
Confluencia de células inflamatorias, que se extiende a la submucosa	2
Extensión transmural del infiltrado	3
2) Daños tisulares	
No hay daños en la mucosa	0
Lesiones linfocitarias discretas	1
Erosión superficial de la mucosa o ulceración focal	2
Daño extenso de la mucosa y extensión a estructuras más profundas de la pared intestinal	3

<Análisis del efecto de la administración oral de compuestos sobre la enteritis inducida por TNBS>

La actividad inhibidora de la enteritis *in vivo* a una dosis fija (1 mg/kg) de los compuestos que mostraron una actividad excelente en el ensayo de inhibición de la adhesión *in vitro* se midió como la tasa de recuperación del peso intestinal y la tasa de recuperación del peso corporal, y los resultados se muestran en la tabla 6. Además, la actividad dosis-dependiente del compuesto X-09 se muestra en la tabla 7.

10

[Tabla 6]

Compuesto	Dosis	Tasa de recuperación del peso intestinal (%)	Tasa de recuperación del peso corporal (%)
Sulfasalazina	300 mg/kg	69,6	86,6
X-24	1 mg/kg	97,4	86,6
X-07	1 mg/kg	94,9	72,9
X-09	1 mg/kg	94,0	72,7
XI-07	1 mg/kg	91,0	82,9
XI-17	1 mg/kg	79,8	60,2

[Tabla 7]

Compuesto	Dosis	Tasa de recuperación del peso intestinal (%)	Tasa de recuperación del peso corporal (%)
Sulfasalazina	300 mg/kg	69,6	86,6
Triamcinolona	10 mg/kg	84,5	70,0
X-09	0,3 mg/kg	47,0	17,2
X-09	1 mg/kg	85,2	69,3
X-09	3 mg/kg	91,7	74,6
X-09	10 mg/kg	98,9	80,8

1. Cambio de peso

En un modelo de colitis en el que se indujo la inflamación intestinal mediante el tratamiento con TNBS al 5 % en ratas de 180-190 g de peso, se observó el cambio en el peso corporal a una hora determinada cada día durante 5 días basándose en el peso corporal antes del tratamiento con TNBS. Como resultado, el peso corporal de las ratas del grupo de control tratadas con vehículo siguió aumentando, y el peso de las ratas del grupo tratado con TNBS siguió disminuyendo, y el peso corporal se recuperó ligeramente a partir del 5º día, pero el peso corporal se redujo significativamente en comparación con las ratas del grupo normal. El peso corporal de las ratas tratadas con 300 mg/kg de sulfasalazina, un grupo de control positivo, se recuperó gradualmente, y aunque el peso corporal disminuyó en comparación con el de las ratas del grupo de control tratadas con vehículo, aumentó significativamente en comparación con el peso corporal de las ratas tratadas sólo con TNBS, lo que dio lugar a una tasa de recuperación del peso del 50,5 %. Los compuestos de piridinol mostraron una tasa de recuperación del 60,2 % ~ 86,6 % cuando se administró 1 mg/kg. Los compuestos se enumeran en el orden de excelente tasa de recuperación de peso como sigue: compuestos X-24, XI-07, X-07, X-09 y XI-17. Para el compuesto X-09, la actividad dosis-dependiente se midió agregando 10 mg/kg de triamcinolona además de 300 mg/kg de sulfasalazina, un control positivo. Como resultado, se confirmó que el compuesto X-09 presentaba una actividad de recuperación del peso corporal dependiente de la dosis y era más eficaz que la triamcinolona a la misma concentración.

2. Observación morfológica

Tras 5 días de administración del fármaco, se extrajo el colon y se inspeccionó visualmente. Como resultado, el colon de las ratas tratadas con TNBS mostró edema e hiperemia en comparación con las ratas del grupo de control, y se observaron edema y congestión del apéndice y adherencias de los tejidos intestinales. En el grupo tratado con 300 mg/kg de sulfasalazina, un grupo de control positivo, también se suprimieron significativamente los síntomas observados a simple vista y las adherencias entre otros órganos y la congestión colónica. En el grupo tratado con el compuesto de piridinol, los síntomas mejoraron más que en el grupo tratado con 300 mg/kg de sulfasalazina. También se confirmó que el compuesto X-09 mostraba una actividad terapéutica dependiente de la dosis para la enteritis y era más eficaz que la triamcinolona a la misma concentración.

3. Medición del peso del colon

El grado de inflamación del colon de la rata es una escala clave (índice importante) de la progresión de la IBD que es más importante que el cambio de peso corporal. Se extrajo el colon y se midió el peso del tejido a 5-6 cm del ano. Como resultado, el peso del colon con edema aumentó significativamente en las ratas del grupo tratado sólo con TNBS, en comparación con las ratas del grupo de control tratadas con vehículo. En las ratas del grupo tratado con 300 mg/kg de sulfasalazina, un control positivo, la tasa de recuperación del peso del tejido del colon fue del 69,6 %. Los compuestos de piridinol mostraron una tasa de recuperación del 79,8 % ~ 97,4 % cuando se administró 1 mg/kg. Los compuestos se enumeran en el orden de excelente tasa de recuperación de peso como sigue: compuestos X-24, XI-07, X-07, X-09 y XI-17. También se confirmó que el compuesto X-09 mostraba una actividad de recuperación del peso corporal dependiente de la dosis y era más eficaz que la triamcinolona a la misma concentración.

4. Medición de la recuperación del daño en la mucosa del colon de rata

Tras observar la morfología del colon en el experimento de medición de la actividad dependiente de la dosis, se realizó la tinción con hematoxilina-eosina del tejido del colon para puntuar y comparar el grado de daño de la mucosa del colon. Como resultado, se confirmó que el compuesto X-09 mostraba una actividad de recuperación del daño de la mucosa dependiente de la dosis y era más eficaz que la triamcinolona a la misma concentración (Figura 1).

A partir de los resultados del ejemplo experimental 3, se confirmó que el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención puede usarse eficazmente para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, y puede verse que el compuesto de la presente invención puede usarse como sustituto de fármacos existentes.

<Ejemplo experimental 4> Prueba de eficacia in vivo según la administración oral de compuestos en el modelo de ratón de enfermedad inflamatoria intestinal inducida por dextrano sulfato sódico (DSS)

<Procedimiento de prueba>

Los ratones C57BL/6 de 7-8 semanas de edad se adquirieron en OrientBio (Corea), se estabilizaron con pienso sólido general durante 7 días y luego se utilizaron en este experimento. El pienso y el agua se suministraron libremente durante el periodo del experimento, y la temperatura de la sala de cría se mantuvo a 25 ± 1 °C y la humedad relativa a 50 ± 10 %. La gestión de la iluminación se controló en un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas mediante un controlador de iluminación automático.

(1) Inducción de enteritis aguda-crónica mediante DSS y medición de los efectos preventivos y terapéuticos de los fármacos

Se indujo enteritis en ratones dejándoles ingerir libremente agua potable que contenía un 2 % de sal DSS (M.W. 36.000-50.000, MP Biomedicals, LLC, OH, EE.UU.). Para el modelo de enteritis crónica, se administró DSS siguiendo un esquema de administración de DSS durante los primeros 7 días, administración de agua potable normal durante 14 días, administración repetida de DSS durante 7 días a partir del día 21 y administración de agua potable normal durante 7 días. El fármaco se administró una vez al día, 6 días a la semana desde el primer día de tratamiento con DSS (Figura 2A). Los grupos experimentales se dividieron en 6 grupos (grupo de control, grupo tratado sólo con DSS, grupo tratado con DSS+sulfasalazina (300 mg/kg), grupo tratado con DSS+tofacinib (30 mg/kg), grupo tratado con DSS+fármaco de prueba (1 mg/kg) y grupo tratado con DSS+fármaco de prueba (3 mg/kg)) en los que había 6 animales en cada grupo y el peso corporal medio era de 20 ± 1 g según un diseño de bloques aleatorizados. Para medir el efecto terapéutico dosis-dependiente del fármaco en el modelo de enteritis aguda, se administró DSS durante 5 días para inducir enteritis y, a continuación, se administró el fármaco durante 14 días para medir el grado de recuperación y tratamiento de la enteritis (Figura 3A). El fármaco se administró por vía oral una vez al día durante 10 días a una hora fija.

(2) Observación del peso

Se observaron los cambios en el peso corporal de cada ratón durante el DSS y la administración del fármaco utilizando un medidor de masa digital.

(3) Medición de la longitud y el peso del colon

Se extrajo el colon del ratón y se midió la longitud y el peso desde el ano hasta el ciego.

(4) Medición de la MPO

El grado de infiltración de neutrófilos en el tejido se midió por la cantidad de MPO, una enzima marcadora de neutrófilos. El tejido de colon con un tamaño de 1 cm se lavó con PBS frío y se pesó, al que se agregó un tampón de lisis (pH 7,4, 200 mM NaCl, 5 mM EDTA, 10 mM tris, 10 % de glicerina, 1 mM PMSF, 1 ug/ml de leupeptina y 28 ug/ml de aprotinina) (500 µl de por cada 10 mg de peso de tejido), y después se homogeneizó utilizando el homogeneizador Bead Blaster® D2400 (Benchmark Scientific, NJ, EE.UU.). La muestra homogeneizada se centrifugó dos veces a $1500 \times g$ durante 5 minutos para obtener un sobrenadante y, a continuación, se midieron 100 µl de este sobrenadante utilizando un kit. La muestra homogeneizada se centrifugó dos veces a $1500 \times g$ durante 5 minutos para obtener un sobrenadante y, a continuación, se midieron 100 µl de este sobrenadante utilizando el kit ELISA MPO (HK210, Hycult Biotechnology, Países Bajos). El sobrenadante se agregó a una placa de 96 pocillos (100 µl/pocillo) recubierta con un anticuerpo anti-MPO de ratón, y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente, seguido de 3 lavados con un tampón de lavado. Se agregó a la placa un trazador reconstituido (100 µl/pocillo), que se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora, se lavó 3 veces y, a continuación, se agregaron 100 µl de conjugado de estreptavidina-peroxidasa a cada pocillo de la placa. La placa se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora, se lavó y se agregaron 100 µl de solución de sustrato TMB a cada pocillo de la placa, tras lo cual se dejó reaccionar durante 30 minutos. La reacción se terminó agregando 100 µl de una solución de parada a cada pocillo de la placa, y la absorbancia se midió a 450 nm. Por actividad MPO se entiende la cantidad de 1 µM de peróxido de

hidrógeno reducida a partir de agua a 25 °C durante 1 minuto. Se calculó como la cantidad de MPO contenida en 1 ml de homogeneizado de tejido de colon.

(5) Tinción de tejidos

- 5 La tinción del tejido se realizó de la misma manera que en el caso de la tinción con hematoxilina/eosina del tejido de colon de rata, y los índices de puntuación del daño y la recuperación de la mucosa se aplicaron de la misma manera.

<Análisis del efecto de la administración oral de compuestos sobre la enteritis aguda y crónica en ratones inducida por DSS>

- 10 Se midió la actividad inhibitoria del compuesto X-24 contra la enteritis crónica de ratón inducida por DSS, y los resultados se muestran en la tabla 8. Se midió la eficacia terapéutica dosis-dependiente del compuesto X-09 en la enteritis aguda de ratón inducida por DSS, y los resultados se muestran en la tabla 9.

[Tabla 8]

Compuesto	Dosis	Enteritis crónica (administración DSS-agua-DSS/total 35 días)	
		Tasa de recuperación del peso intestinal (%)	Tasa de recuperación del peso corporal (%)
Sulfasalazina	300 mg/kg	66,9	22,8
Tofacitinib	30 mg/kg	68,2	29,5
X-24	1 mg/kg	58,1	22,8
X-24	3 mg/kg	98,2	73,3

[Tabla 9]

Compuesto	Dosis	Enteritis aguda	
		Tasa de recuperación del peso intestinal (%)	Tasa de recuperación del peso corporal (%)
Sulfasalazina	300 mg/kg	66,2	65,9
Tofacitinib	30 mg/kg	80,9	80,8
X-09	0,3 mg/kg	48,4	56,5
X-09	1 mg/kg	76,7	72,0
X-09	3 mg/kg	89,0	80,7
X-09	10 mg/kg	96,4	88,1

1. Cambio de peso

En un modelo de enteritis crónica en el que se indujo inflamación crónica suministrando agua que contenía 2 % de DSS durante 7 días, agua durante 14 días y luego agua que contenía 2 % de DSS durante 7 días en ratones que pesaban 19-21 g, se midió la eficacia del compuesto de piridinol. Los cambios en el peso corporal se observaron en el modelo de enteritis crónica. Como resultado, el peso del ratón del grupo de control tratado con vehículo siguió aumentando, y el peso del ratón del grupo tratado con DSS disminuyó debido al tratamiento

con DSS y empezó a recuperar el peso mientras bebía agua, pero el peso volvió a disminuir significativamente debido a la segunda administración de DSS. La tasa de recuperación del peso del ratón del grupo tratado con 300 mg/kg de sulfasalazina o 30 mg/kg de tofacitinib, un grupo de control positivo, al cabo de 35 días fue del 22,8 % y el 29,4 %, respectivamente, en comparación con el ratón del grupo de control tratado con vehículo. Por otra parte, el ratón del grupo tratado con el compuesto piridinol X-24 mostró una tasa de recuperación del peso corporal dependiente de la dosis (22,8 %, 73,3 %) (Figura 2B).

En un modelo de enteritis aguda en el que se indujo la inflamación intestinal suministrando agua que contenía un 2 % de DSS durante 7 días en ratones que pesaban 19-21 g, se observó el cambio en el peso corporal a una hora determinada cada día basándose en el peso corporal antes del tratamiento con DSS. Como resultado, el peso corporal de los ratones del grupo de control tratados con vehículo siguió aumentando, y el peso de los ratones del grupo tratado con DSS siguió disminuyendo, por lo que el peso corporal se redujo significativamente en comparación con los ratones del grupo normal. El peso corporal de los ratones tratados con 300 mg/kg de sulfasalazina o 30 mg/kg de tofacitinib, un grupo de control positivo, se recuperó gradualmente, y aunque el peso corporal disminuyó en comparación con el de las ratas del grupo de control tratadas con vehículo, aumentó significativamente en comparación con el peso corporal de los ratones tratados únicamente con DSS, lo que dio lugar a una tasa de recuperación del peso del 65,9 % y el 80,9 %, respectivamente. Se midió la eficacia dosis-dependiente del compuesto X-09 sobre la inflamación intestinal aguda inducida por DSS según la administración oral. Como resultado, los ratones del grupo tratado con el compuesto piridinol X-09 mostraron tasas de recuperación de peso de 56,5, 72,0, 80,7 y 88,1 % a las concentraciones del compuesto de 0,3, 1, 3 y 10 mg/kg, respectivamente (Figura 3B).

2. Observación morfológica

Tras 7 días de administración del fármaco, se extrajo el colon y se inspeccionó visualmente. Como resultado, el colon de los ratones tratados con DSS era significativamente más corto en comparación con el grupo de control, y se observó edema e hiperemia. Además, se observó edema y congestión del apéndice y adherencias de los tejidos intestinales. En el grupo tratado con 300 mg/kg de sulfasalazina o 30 mg/kg de tofacitinib, un grupo de control positivo, se observó la recuperación de la longitud intestinal, y también se suprimieron significativamente los síntomas macroscópicos y las adherencias entre otros órganos y la congestión colónica. En el grupo tratado con el compuesto de piridinol, se observó que los síntomas mejoraban más que en el grupo tratado con 30 mg/kg de tofacitinib, así como que en el grupo tratado con 300 mg/kg de sulfasalazina (Figura 2C). El compuesto X-09 mostró una eficacia terapéutica dependiente de la dosis, y el efecto terapéutico en el grupo tratado con 10 mg/kg del compuesto X-09 fue significativamente superior al del grupo de control tratado con 30 mg/kg de tofacitinib (Figura 3C).

3. Medición del peso del colon

Se extrajo el colon del ratón y se midió el peso del tejido entre el ano y el ciego. Como resultado, el peso del colon con edema aumentó significativamente en los ratones del grupo tratado sólo con DSS, en comparación con los ratones del grupo de control tratados con vehículo. En el caso del modelo de enteritis crónica, la tasa de recuperación del peso del tejido intestinal de los ratones tratados con 300 mg/kg de sulfasalazina o 30 mg/kg de tofacitinib, un control positivo, fue del 67,3 % y el 68,8 %, respectivamente. El compuesto X-24 mostró tasas de recuperación dependientes de la dosis (58,1 % y 98,2 %) a 1 mg/kg y 3 mg/kg (Figura 2D).

La eficacia terapéutica de los compuestos se midió en el modelo de enteritis aguda. Como resultado, se observó una recuperación del peso del tejido intestinal en el grupo tratado con 300 mg/kg de sulfasalazina o 30 mg/kg de tofacitinib, un control positivo. El compuesto X-09 mostró un efecto dependiente de la dosis, y exhibió un efecto superior al del grupo de control positivo a 3 mg/kg y 10 mg/kg (Figura 3D). Además, se midió el nivel de MPO, un índice bioquímico de inflamación tisular. Como resultado, el nivel de MPO significativamente aumentado por DSS fue disminuido por el compuesto X-09 dosis-dependiente, y los grupos tratados con el compuesto X-09 en las concentraciones de 3 mg/kg y 10 mg/kg mostraron un efecto superior que el grupo de control positivo (Figura 3E).

4. Medición de la recuperación del daño en la mucosa del colon de ratón

Tras observar la morfología del colon en el experimento de medición de la actividad dependiente de la dosis, se realizó la tinción con hematoxilina-eosina del tejido del colon para puntuar y comparar el grado de daño de la mucosa del colon. Como resultado, el compuesto X-09 mostró un efecto de recuperación del daño de la mucosa dependiente de la dosis, y se confirmó que el efecto era superior al del grupo de control, tofacitinib (Figura 4).

A partir de los resultados del ejemplo experimental 4, se confirmó que el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención puede usarse eficazmente para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, y puede verse que el compuesto de la presente invención puede usarse como sustituto de fármacos existentes.

<Ejemplo experimental 5> Prueba de eficacia in vivo según la administración oral de compuestos en un modelo animal de artritis reumatoide inducida por colágeno

<Procedimiento de prueba>

- 5 Los ratones macho normales de 12 semanas y los ratones DBA/1J inducidos por artritis se adquirieron en Central Lab. Animal Inc [Para inducir la artritis, se sensibilizó a ratones DBA/1J inyectándoles una solución mixta de adyuvante completo de Freund (CFA; DIFCO, Detroit, MI) y colágeno bovino de tipo II (1:1, v/v) por vía intradérmica en la base del pabellón auricular a las 8 semanas de edad y, a continuación, se realizó una sensibilización secundaria mediante inyección intradérmica en la cabeza de la cola a las 11 semanas de edad].
- 10 Los ratones con artritis adquiridos se aclimataron al entorno del laboratorio durante una semana y, a continuación, se inició la administración oral del fármaco.

(1) Observación visual y medición de la artritis

La observación visual de las lesiones artríticas se realizó utilizando las siguientes puntuaciones basadas en una referencia (Barnett et al., 1998).

- 0: No hay edema ni hinchazón,
- 15 1: Leve hinchazón y enrojecimiento localizados en la articulación del pie o del tobillo,
- 2: Leve hinchazón y enrojecimiento desde la articulación del tobillo hasta el hueso tarsiano,
- 3: Hinchazón moderada y enrojecimiento desde la articulación del tobillo hasta el hueso tarsiano,
- 4: Hinchazón, enrojecimiento y rigidez articular desde el tobillo hasta toda la pierna.

- 20 Por lo tanto, la puntuación más alta para las lesiones artríticas fue de 16 por ratón. Las observaciones se realizaron dos veces por semana durante 5 semanas a partir del día de la administración del fármaco, y los datos de la evaluación fueron preparados por dos personas que no conocían al grupo experimental ni al grupo de control.

Además, se tomaron fotografías para identificar visualmente el grado de artritis.

(2) Medición del grosor de la pata trasera

- 25 El grosor de la pata trasera, que es uno de los índices patológicos de la artritis reumatoide, se midió con un calibrador.

(3) Tinción del tejido articular

- 30 Se extrajo la pata trasera derecha de cada ratón y se eliminaron toda la piel y los músculos, dejando sólo los huesos y las articulaciones. La pata trasera se fijó en una solución de paraformaldehído al 4 % durante 2 días, después se sumergió en ácido fórmico al 10 % durante 5 días para descalcificarla y, por último, se sumergió en una solución de sacarosa al 30 %. Cuando el tejido cedió, se cortó el tejido articular en 30 µm de grosor utilizando un criomicrotomo (Microm HM 450, Thermo Fisher Scientific, Alemania) y se almacenó en una solución de crioprotección. La tinción se realizó utilizando las secciones de tejido almacenadas. Tras fijar las secciones de tejido al cristal portaobjetos, se hidrataron con soluciones de etanol al 100 %, 95 %, 70 % y 50 %
- 35 %, y algunas se tiñeron con safranina y otras con hematoxilina/eosina. Para la tinción con safranina, las secciones de tejido se tiñeron primero con una solución de verde rápido al 0,1 %, se lavaron con una solución de ácido acético al 1 % y, a continuación, se tiñeron con una solución de safranina al 1 %. A continuación, las secciones de tejido se deshidrataron sumergiéndolas en soluciones de etanol en el orden inverso al de hidratación, y después se conservaron en solución de xileno y solución de montaje, y se fotografiaron al microscopio.
- 40 La tinción con hematoxilina/eosina se realizó del mismo modo que en la tinción del tejido del colon. Las secciones de tejido se deshidrataron, se conservaron en solución de xileno y solución de montaje, y se observaron al microscopio.

El grado de daño tisular microscópico del tejido articular teñido se midió utilizando las siguientes puntuaciones.

- Grado 1: No hay daños en la superficie articular,
- 45 Grado 2: Superficie articular discontinua,
- Grado 3: Grietas verticales en la junta,
- Grado 4: Corrosión en la junta,
- Grado 5: Exposición de la erosión articular,

Grado 6: Deformidad articular.

(4) Aislamiento y estimulación de linfocitos

Una vez extraídos el bazo y los ganglios linfáticos drenantes de los ratones, se contó el número de células inmunitarias. Para confirmar la distribución de las células Th1 y Th17, las células inmunitarias obtenidas de cada órgano se estimularon con PMA/Ionomicina y parada de Golgi.

Tras la tinción con un anticuerpo anti-IFN- γ que puede identificar células Th1, un anticuerpo anti-IL-17 que puede identificar células Th17, y un anticuerpo anti-CD8 que puede identificar células T citotóxicas, la proporción de células inflamatorias entre las células inmunitarias totales se confirmó mediante citometría de flujo.

Barnett ML, Kremer JM, St Clair EW, Clegg DO, Furst D, Weisman M, et al. Tratamiento de la artritis reumatoide con colágeno oral de tipo II. Resultados de un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. *Arthritis Rheum* 1998; 41:290-7.

<Análisis del efecto de la administración oral del compuesto X-09 en el modelo animal de artritis reumatoide inducida por colágeno (CIA)>

Las puntuaciones de observación visual y los cambios de peso para el grado de artritis se muestran en la figura 5. Los ratones inducidos por artritis mostraron una puntuación media de artritis de 12,8 a un nivel casi similar hasta el 4to día de administración del fármaco. Los ratones del grupo administrado con vehículo mantuvieron el grado de artritis sin mejoría y presentaron un índice de artritis de 13,8 puntos el día 35. Sin embargo, cuando se administró tofacitinib o el Compuesto X-09, el grado de artritis mejoró significativamente en función de la dosis. En el día 35 de la administración del fármaco, el grupo tratado con 50 mg/kg del compuesto X-09 mostró la mejor eficacia con una puntuación de artritis de 7,2, seguido del grupo tratado con 50 mg/kg de tofacitinib, el grupo tratado con 10 mg/kg del compuesto X-09 y el grupo tratado con 1 mg/kg del compuesto X-09 (Figura 5A). El grosor de la pata trasera de los ratones artríticos fue de 2,58 a 2,61 mm en el cuarto día de administración del fármaco, que aumentó significativamente en comparación con el grosor medio de la pata trasera de los ratones normales, 1,64 mm. En el día 35 de la administración del fármaco, el grosor de la pata trasera aumentado por el edema inflamatorio se mantuvo en 2,65 mm, y se redujo significativamente a 1,70 mm en el grupo tratado con 50 mg/kg del compuesto X-09, y el grosor de la pata trasera se redujo en el orden del grupo tratado con 50 mg/kg de tofacitinib, el grupo tratado con 10 mg/kg del compuesto X-09, y el grupo tratado con 1 mg/kg del compuesto X-09 (Figura 5B). El peso corporal de los ratones con artritis se redujo significativamente en comparación con el de los ratones normales de la misma edad, y el peso corporal se recuperó gradualmente en proporción al grado de mejora de la artritis (Figura 5C).

Los cambios semanales en el grado de artritis de las patas traseras se mostraron como imágenes fotográficas (Figura 6). El tejido articular se tiñó con hematoxilina y eosina y safranina O, y el grado de recuperación del tejido articular se convirtió en una puntuación (Figura 7).

Tras 35 días de administración del fármaco, se aislaron células inmunitarias del bazo y de los ganglios linfáticos drenantes y se analizaron. Como resultado, se confirmó que el número total de células inmunitarias en el bazo no era significativamente diferente al del grupo normal (Figura 8A), pero el número de células inflamatorias Th1 y Th17 y el número de células CD8 activadas se redujeron significativamente. A partir de los resultados anteriores, se confirmó que la disminución dependiente de la dosis por el compuesto X-09 (Figura 8B). El número de células inflamatorias Th1 y Th17 y el número de células CD8 activadas secretoras de interferón gamma también se redujeron significativamente en el ganglio linfático de drenaje (Figura 8C), y el compuesto X-09 mostró un efecto dependiente de la dosis.

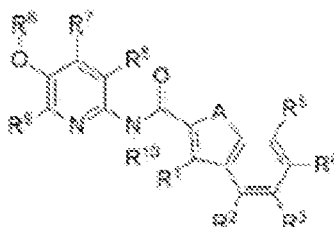
A partir de los resultados anteriores, se confirmó que el compuesto representado por la fórmula 1 de la presente invención puede utilizarse eficazmente para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Por lo tanto, los compuestos según la presente invención pueden utilizarse eficazmente como composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, en particular, la enfermedad inflamatoria intestinal o la artritis reumatoide, como se confirmó en los experimentos anteriores.

REIVINDICACIONES

1. 1. Un compuesto representado por la fórmula 1, un solvato del mismo, un hidrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



En la fórmula 1,

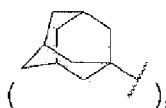
A es NR^a , O o S, en la que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-5} ramificado o de cadena lineal;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-5} ramificado o de cadena lineal, o alcoxi C_{1-5} ramificado o de cadena lineal, en los que el alquilo y el alcoxi pueden estar independientemente sustituidos con uno o más halógenos;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-5} de cadena lineal o ramificada, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^b$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$, en el que el alquilo puede estar sustituido con uno o más halógenos, y m y n son números enteros independientes de 0 a 5,

R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-10} de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo C_{3-10} o arilo C_{6-10} ,

R^c es adamantanilo



heterocicloalquilo de 3 - 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5 - 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que el arilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos independientemente con al menos uno seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-5} de cadena lineal o ramificado y alcoxi C_{1-5} de cadena lineal o ramificado;

R^7 , R^8 , y R^9 son independientemente alquilo C_{1-5} de cadena lineal o ramificada; y

R^{10} es hidrógeno, o alquilo C_{1-5} de cadena lineal o ramificada.

2. El compuesto, el solvato del mismo, el hidrato del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que:

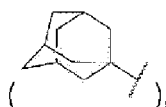
A es NR^a , O o S, en el que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ramificado o de cadena lineal;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3} ramificado o de cadena lineal, o alcoxi C_{1-3} ramificado o de cadena lineal, en los que el alquilo y el alcoxi pueden estar independientemente sustituidos con uno o más halógenos;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} de cadena lineal o ramificada, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^b$, o $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$, en el que el alquilo puede estar sustituido con uno o más halógenos, y m y n son números enteros independientes de 0 a 3,

R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo C_{3-8} o fenilo,

R^c es adamantanilo



- 5 heterocicloalquilo de 3 - 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, fenilo, o heteroarilo de 5 - 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que el fenilo y el heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos con al menos uno seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃ ramificado o de cadena lineal y alcoxi C₁₋₃ ramificado o de cadena lineal;

R⁷, R⁸, y R⁹ son independientemente alquilo C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada; y

R¹⁰ es hidrógeno, o alquilo C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada.

3. El compuesto, el solvato del mismo, el hidrato del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que:

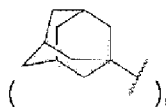
- 10 A es NR^a, O o S, siendo R^a hidrógeno o metilo;

R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son independientemente hidrógeno, -Cl, -Br, -F, metilo, metoxi, -CF₃ u -OCF₃;

R⁶ es hidrógeno, metilo, -(CH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_nR^b, o -C(=O)R^c, en el que m es 1, y n es 0 o 1,

R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo,

R^c es adamantanilo



15

20 heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, fenilo, o heteroarilo de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que el fenilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos independientemente con al menos uno seleccionado del grupo que consiste en halógeno, y alcoxi C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada;

R⁷, R⁸, y R⁹ son metilo; y

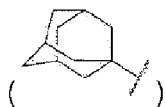
R¹⁰ es hidrógeno o metilo.

- 25 4. El compuesto, el solvato del mismo, el hidrato del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que:

R⁶ es hidrógeno, metilo, -(CH₂)C(=O)NHR^b, o -C(=O)R^c,

R^b es hidrógeno, isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo o bencilo,

R^c es adamantanilo



30

morfolinilo, fenilo o piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo pueden estar independientemente sustituidos con al menos uno seleccionado del grupo que consiste en F, Cl y metoxi.

5. El compuesto, el solvato del mismo, el hidrato del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula 1 se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

- 35 <27> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida;
 <28> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida;
 <29> 7-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida;
 <30> 6-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida;
 <31> 6-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida;
 40 <32> 5-fluoro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida;

- <33> 5-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida;
- <34> 5-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-1H-indol-2-carboxamida;
- <35> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-metil-1H-indol-2-carboxamida;
- <36> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxamida;
- 5 <37> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxamida;
- <38> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-metoxi-1H-indol-2-carboxamida;
- <39> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxamida;
- <40> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1H-indol-2-carboxamida;
- <41> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzofurano-2-carboxamida;
- 10 <42> 5-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzofurano-2-carboxamida;
- <43> 5-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzofurano-2-carboxamida;
- <44> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-7-metoxibenzofurano-2-carboxamida;
- <45> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-metilbenzofurano-2-carboxamida;
- <46> N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 15 <47> 3-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- <48> 3-bromo-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- <49> 3-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- <50> 3-cloro-6-fluoro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- <51> 3,6-dicloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 20 <52> 3-cloro-N-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- <53> 3-cloro-6-fluoro-N-(5-metoxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- <54> 3-cloro-6-fluoro-N-(5-metoxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-N-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- <55> 3-cloro-6-fluoro-N-(5-(2-(isopropilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 25 <56> 3-cloro-N-(5-(2-(ciclopropilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- <57> 3-cloro-N-(5-(2-(ciclohexilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 30 <58> N-(5-(2-(bencilamino)-2-oxoetoxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- <59> 3-cloro-6-fluoro-N-(3,4,6-trimetil-5-(2-oxo-2-(fenilamino)etoxi)piridin-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- <60> benzoato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo;
- <61> 4-fluorobenzoato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo;
- 35 <62> 3-metoxibenzoato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo;
- <63> 4-metoxibenzoato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo;
- <64> 5-fluoropicolinato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo;
- <65> 6-fluoronicotinato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo;
- <66> 5-cloropicolinato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo;

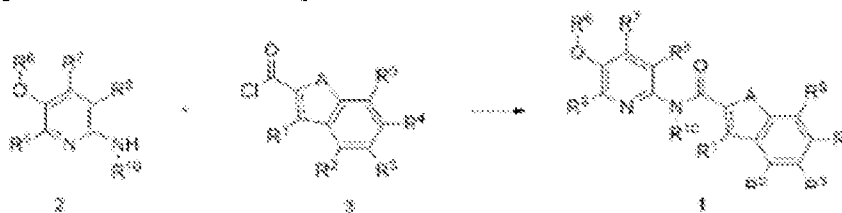
<67> 6-cloropicolinato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo;

<68> (3r,5r,7r)-adamantano-1-carboxilato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo;

<69> morfolina-4-carboxilato de 6-(3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ilo.

6. Un procedimiento de preparación de un compuesto representado por la fórmula 1 que comprende una etapa de preparación de un compuesto representado por la fórmula 1 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula 2 con un compuesto representado por la fórmula 3, como se muestra en la fórmula 1 de reacción a continuación:

[Fórmula 1 de reacción]



en la que en la fórmula 1 de reacción

A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son como se definen en la fórmula 1 de la reivindicación 1.

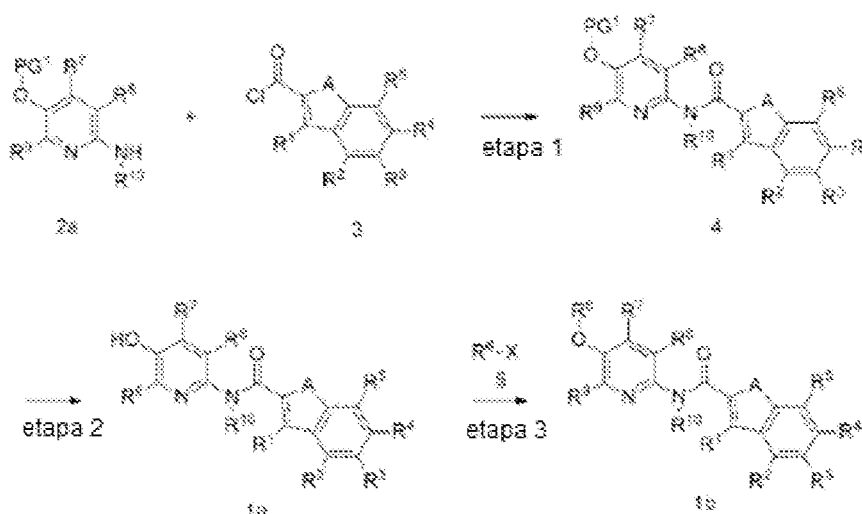
7. Un procedimiento de preparación de un compuesto representado por la fórmula 1 que comprende las siguientes etapas, como se muestra en la fórmula 2 de reacción a continuación:

preparar un compuesto representado por la fórmula 4 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula 2a con un compuesto representado por la fórmula 3 (etapa 1);

preparar un compuesto representado por la fórmula 1a desprotegiendo el compuesto representado por la fórmula 4 obtenido en la etapa 1 anterior (etapa 2); y

preparar un compuesto representado por la fórmula 1b haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula 1a obtenido en la etapa 2 anterior con un compuesto representado por la fórmula 5 (etapa 3):

[Fórmula 2 de reacción]



en la que en la fórmula 2 de reacción,

A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ son como se definen en la fórmula 1 de la reivindicación 1 excepto cuando R⁶ es hidrógeno;

el compuesto representado por la fórmula 1a es un derivado de la fórmula 1 en el que R⁶ es hidrógeno;

el compuesto representado por la fórmula 1b es un derivado de la fórmula 1 excepto cuando R⁶ es hidrógeno;

5 PG¹ es un grupo protector de alcohol seleccionado del grupo que consiste en acetilo (Ac), benzoilo (Bz), bencil (Bn), metiltiometiléter, MEM (β-metoxietilmetiléter), DMT (dimetoxitritilo, [bis-(4-metoxifenil)fenilmetilo]), MOM (metoximetil éter), MMT (metoxitritilo [(4-metoxifenil)difenilmetilo]), PMP (p-metoxibencil éter), Piv (pivaloilo), THP (tetrahidropirano), THF (tetrahidrofurano) y Tril (trifenilmetilo, Tr); y

X es halógeno.

10 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula 1 de la reivindicación 1, un solvato del mismo, un hidrato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.

15 9. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8, en la que la enfermedad autoinmunitaria es al menos una seleccionada del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria intestinal, asma, diabetes tipo 1, artritis reumatoide, polimialgia reumática, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, eczema, esclerosis, vitiligo, esclerosis múltiple, demencia inducida por IL-17, neuritis periférica, uveítis, polimiositis/dermatomiositis, citopenia autoinmune, miocarditis autoinmune, dermatitis atópica, cirrosis primaria, síndrome del ojo seco, fibromialgia, síndrome de Goodpasture, meningitis autoinmune, Síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, alopecia areata, hepatitis autoinmune, parotiditis autoinmune, epidermólisis bullosa distrófica, epididimitis, glomerulonefritis, enfermedad de Graves, enfermedad
20 celíaca, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Hashimoto, anemia hemolítica, miastenia grave, esclerosis lateral amiotrófica, pénfigo vulgar, fiebre reumática, sarcoidosis, esclerosis cutánea, espondiloartrosis, tiroiditis, vasculitis, vitiligo, mixedema, anemia perniciosa, síndrome antifosfolípido, rechazo tardío y crónico del trasplante de órganos sólidos y enfermedad de injerto contra huésped.

25 10. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9, en la que la enfermedad inflamatoria intestinal es al menos una seleccionada del grupo que consiste en enteritis, colitis, enteritis ulcerosa, enfermedad de Crohn, citoma de Crohn, síndrome del intestino irritable, úlcera rectal hemorrágica, reservoritis, úlcera péptica, enfermedad de Behcet intestinal y gastritis.

FIG. 1A

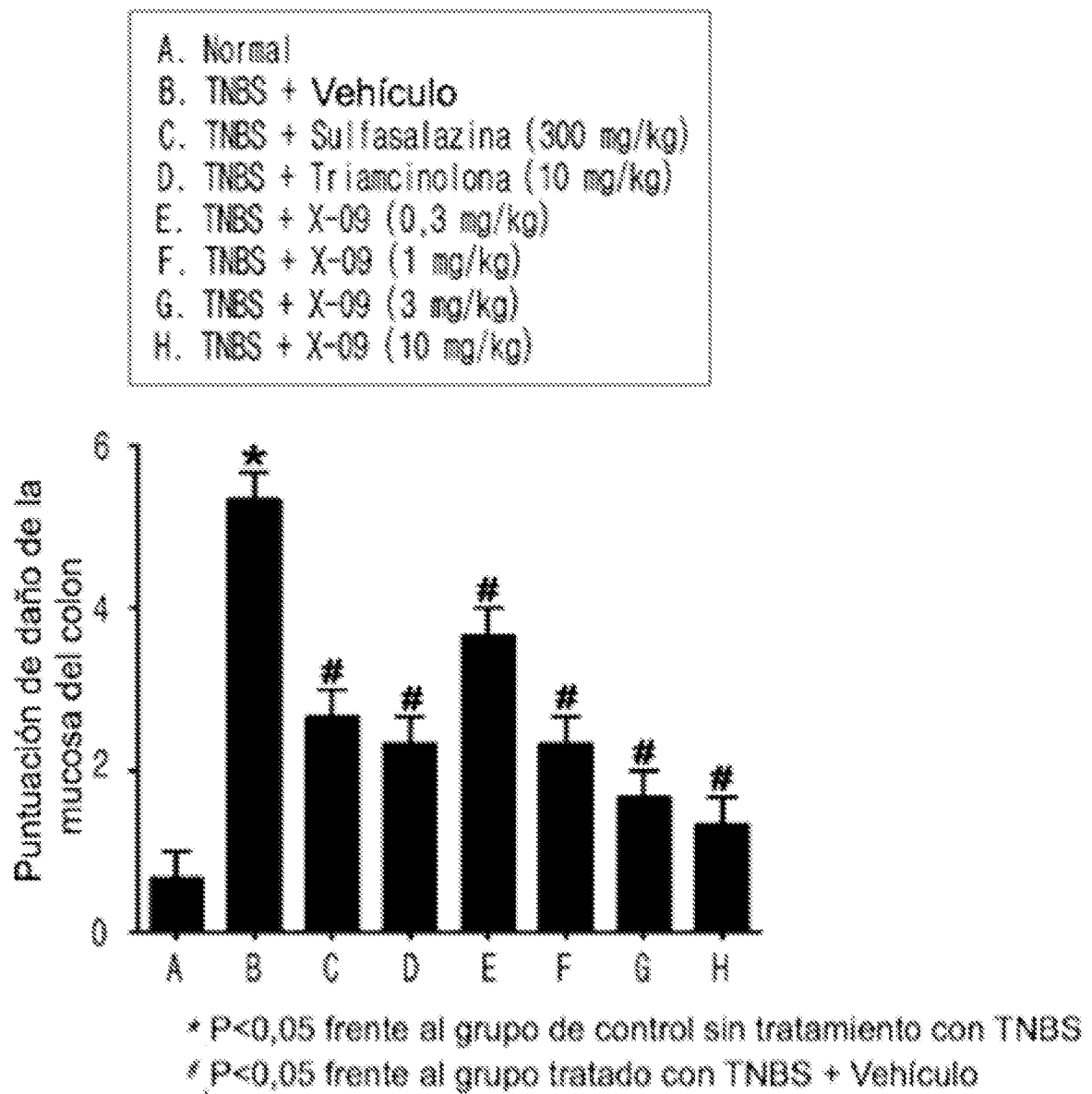


FIG. 1B

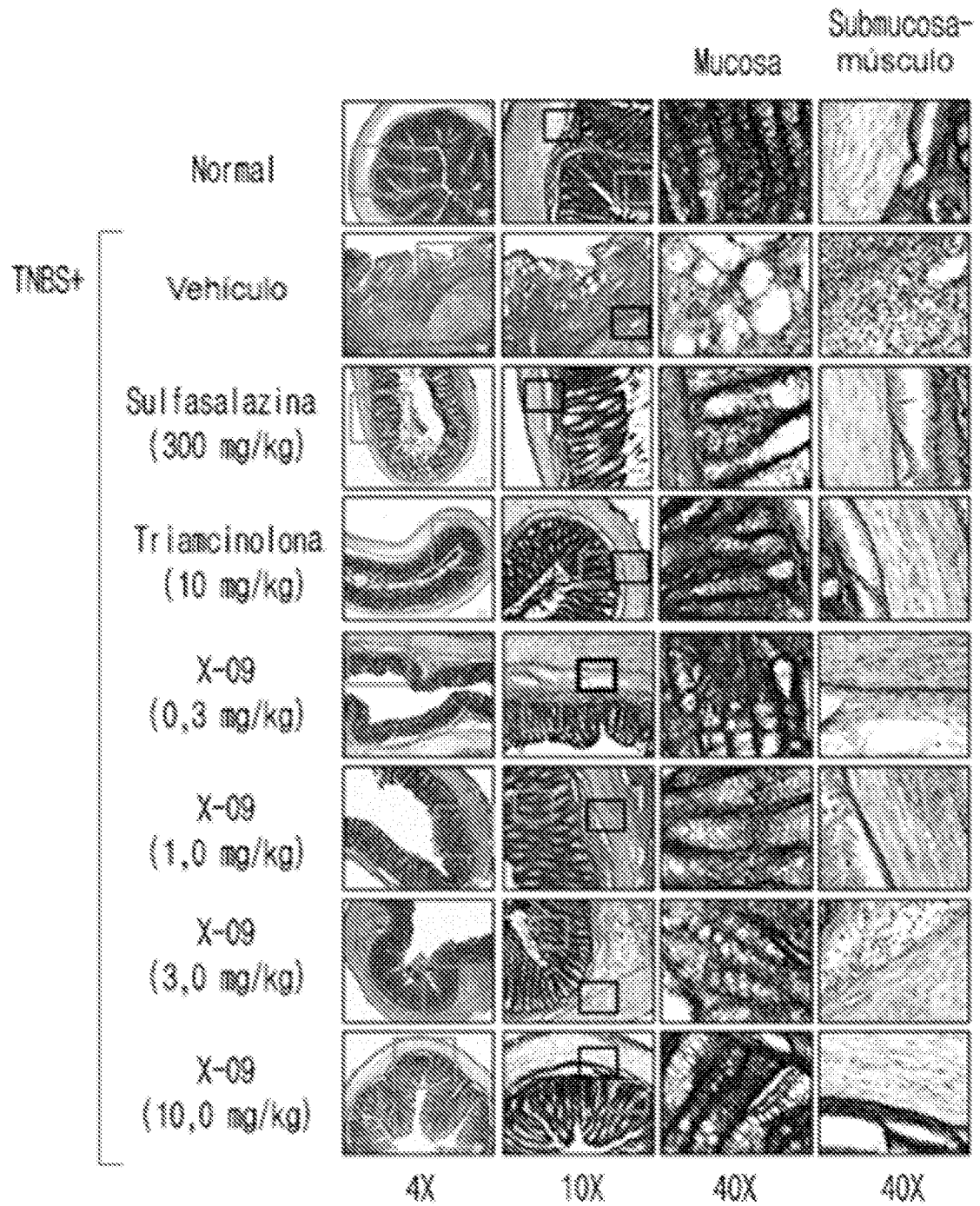


FIG. 2A

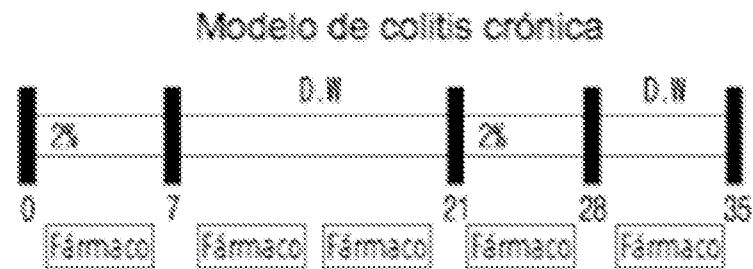


FIG. 2B

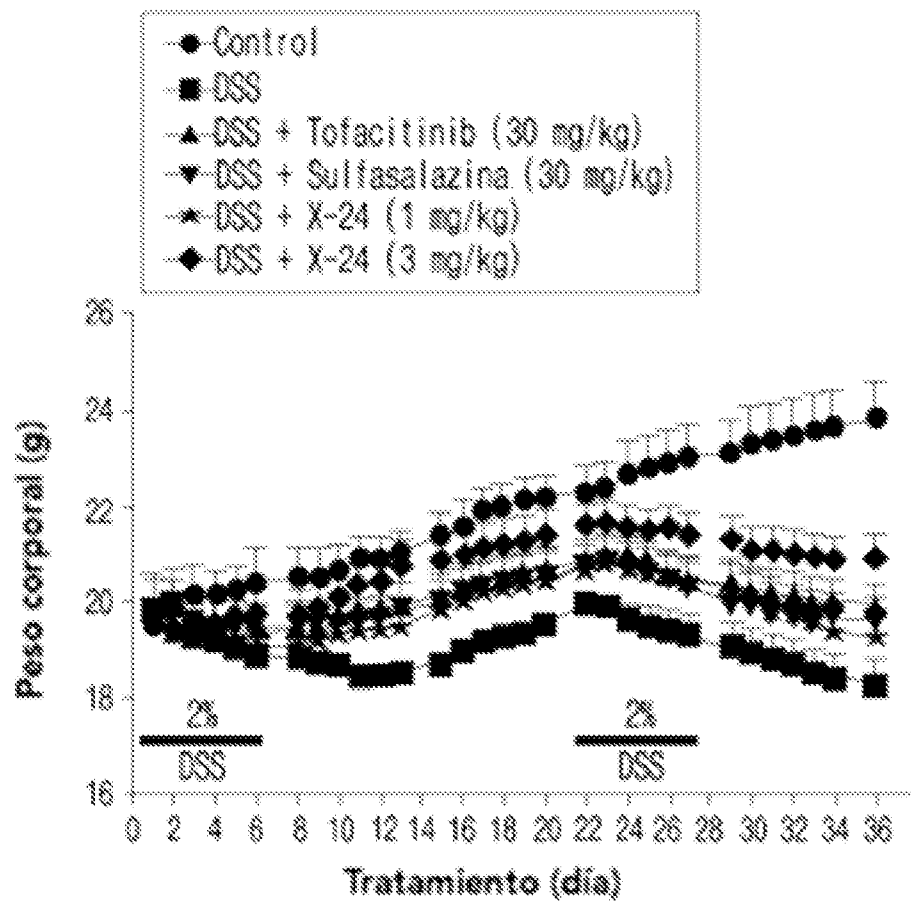


FIG. 2C

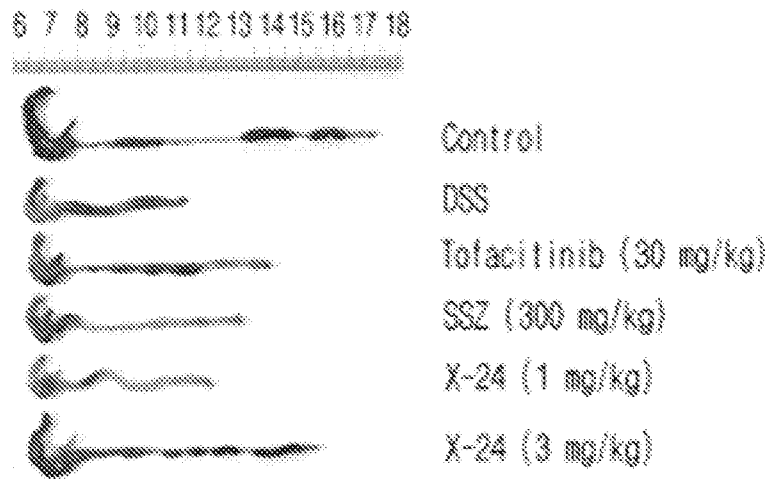


FIG. 2D

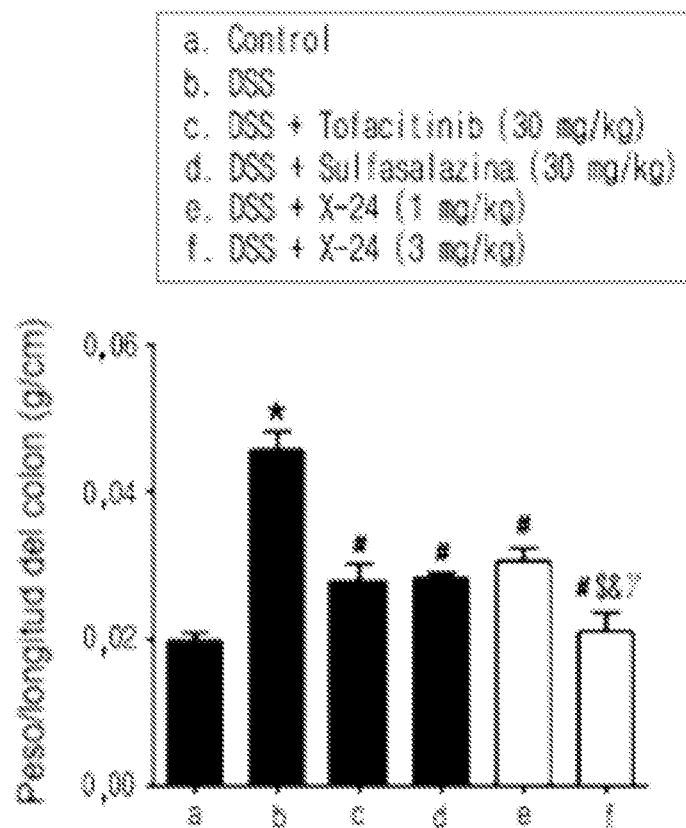


FIG. 3A

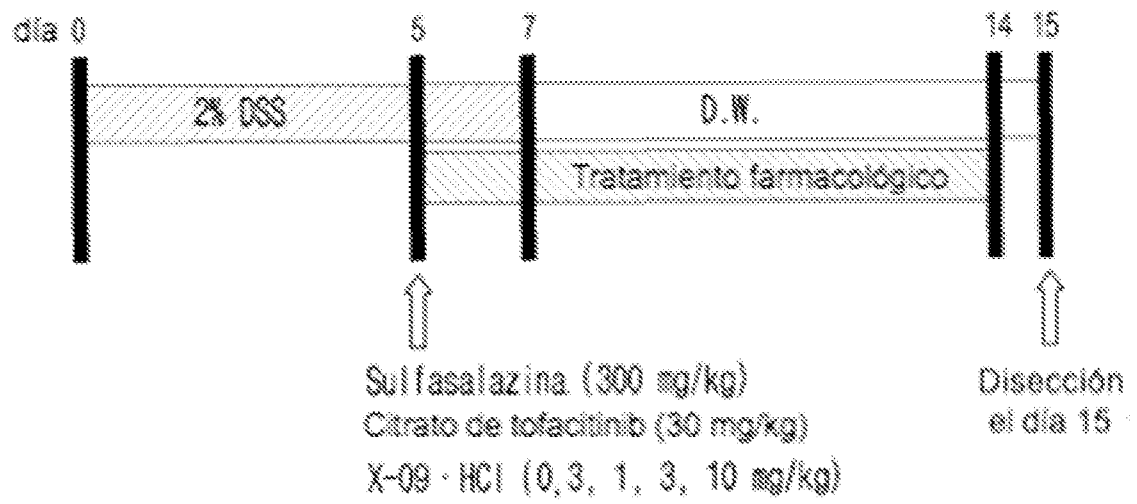


FIG. 3B

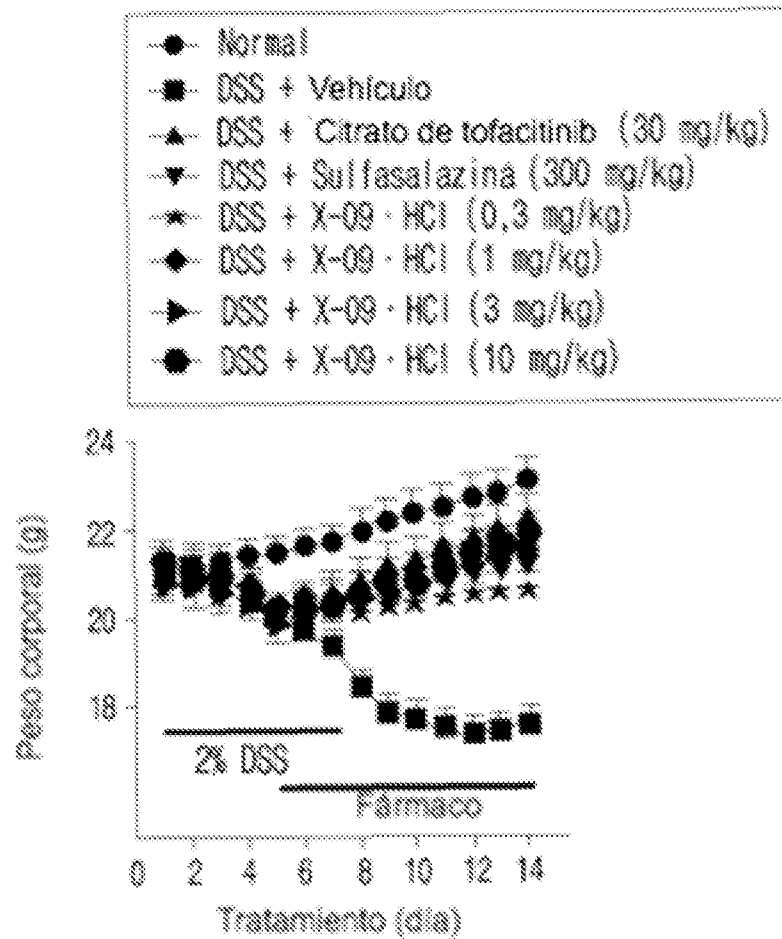


FIG. 3C

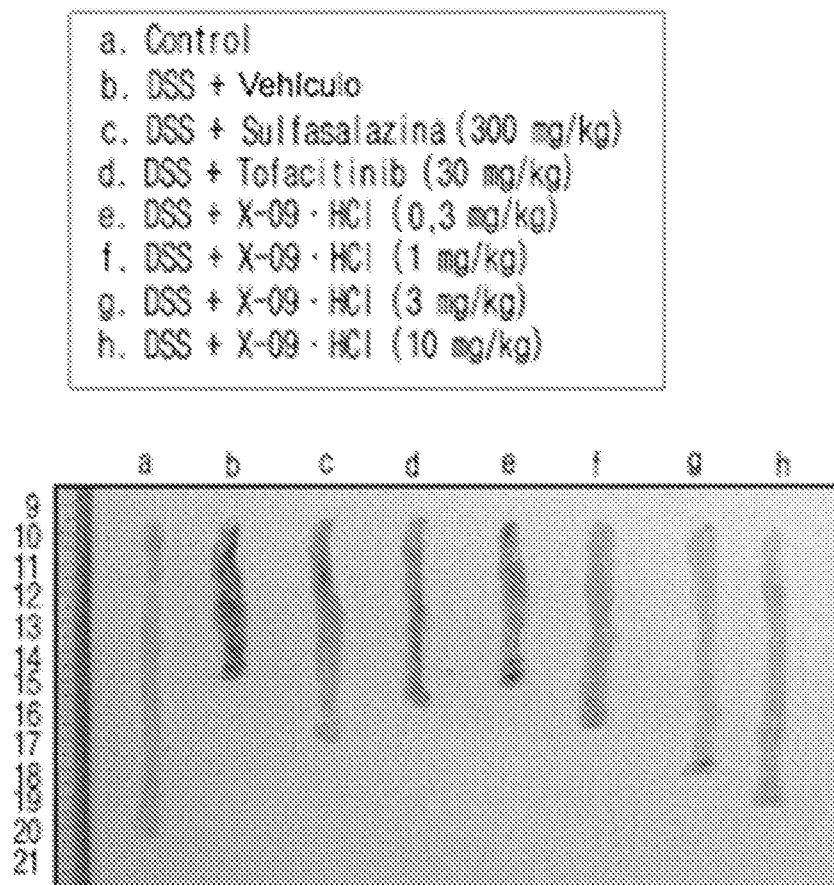


FIG. 3D

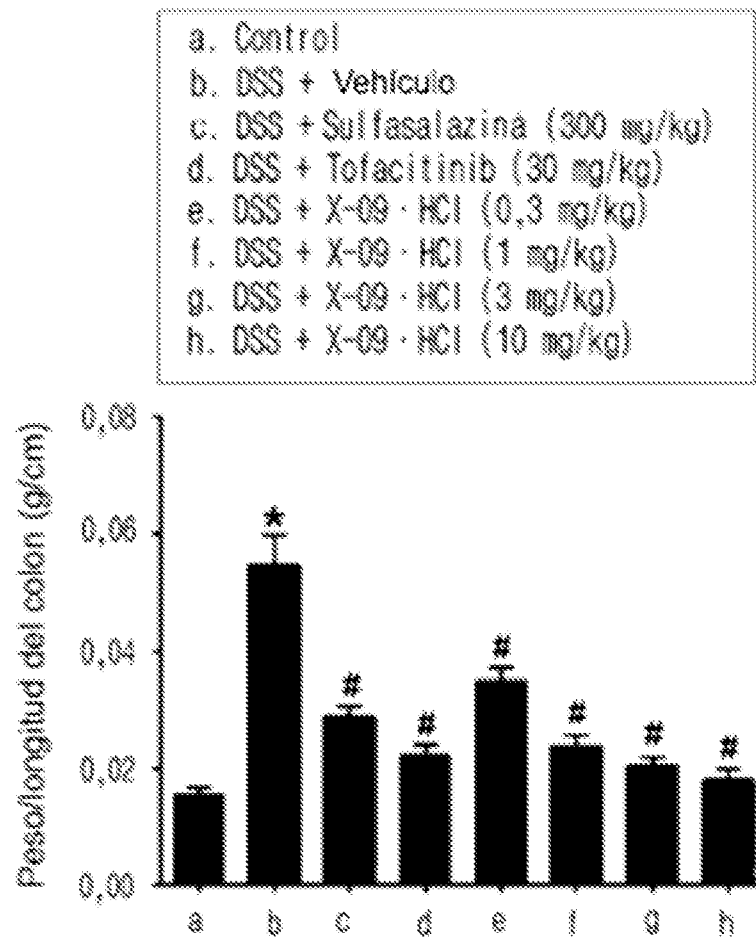


FIG. 3E

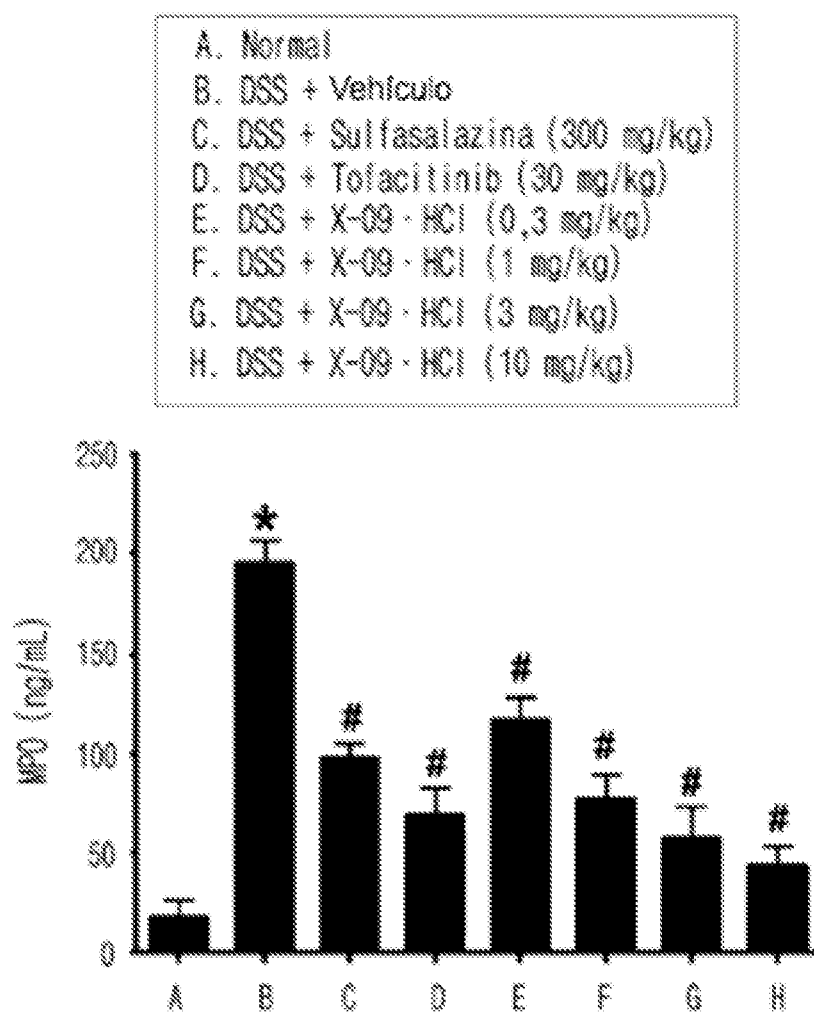


FIG. 4A

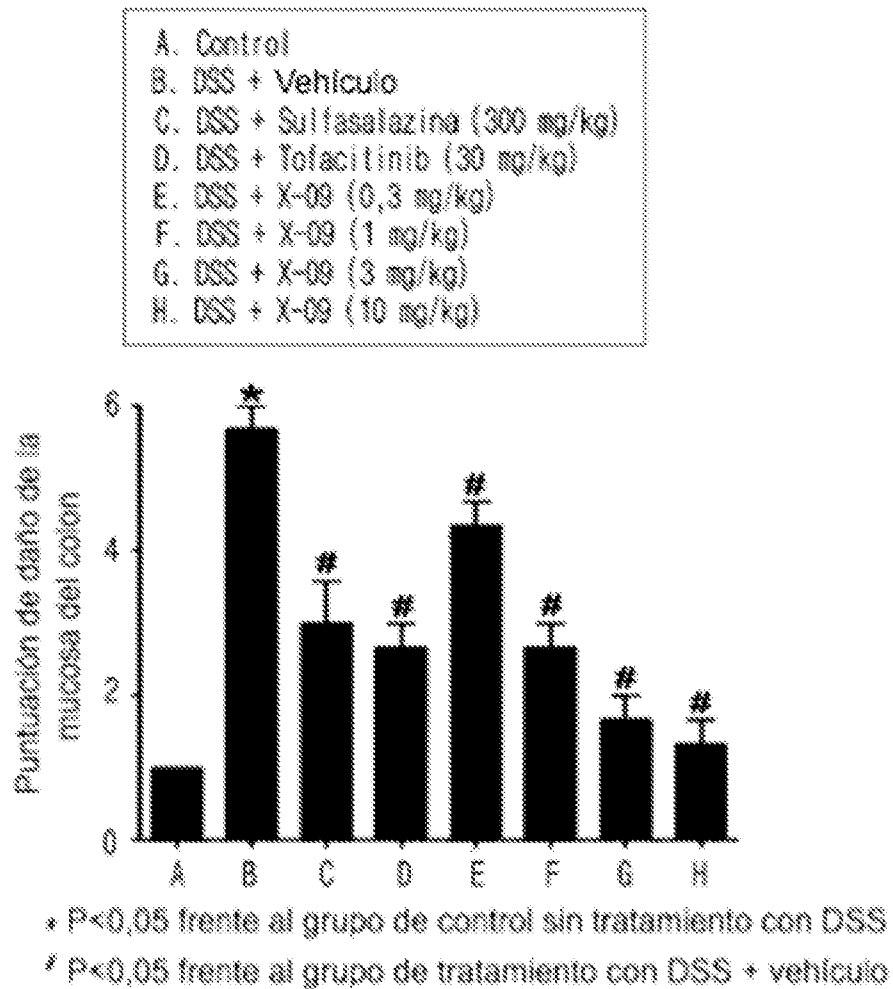


FIG. 4B

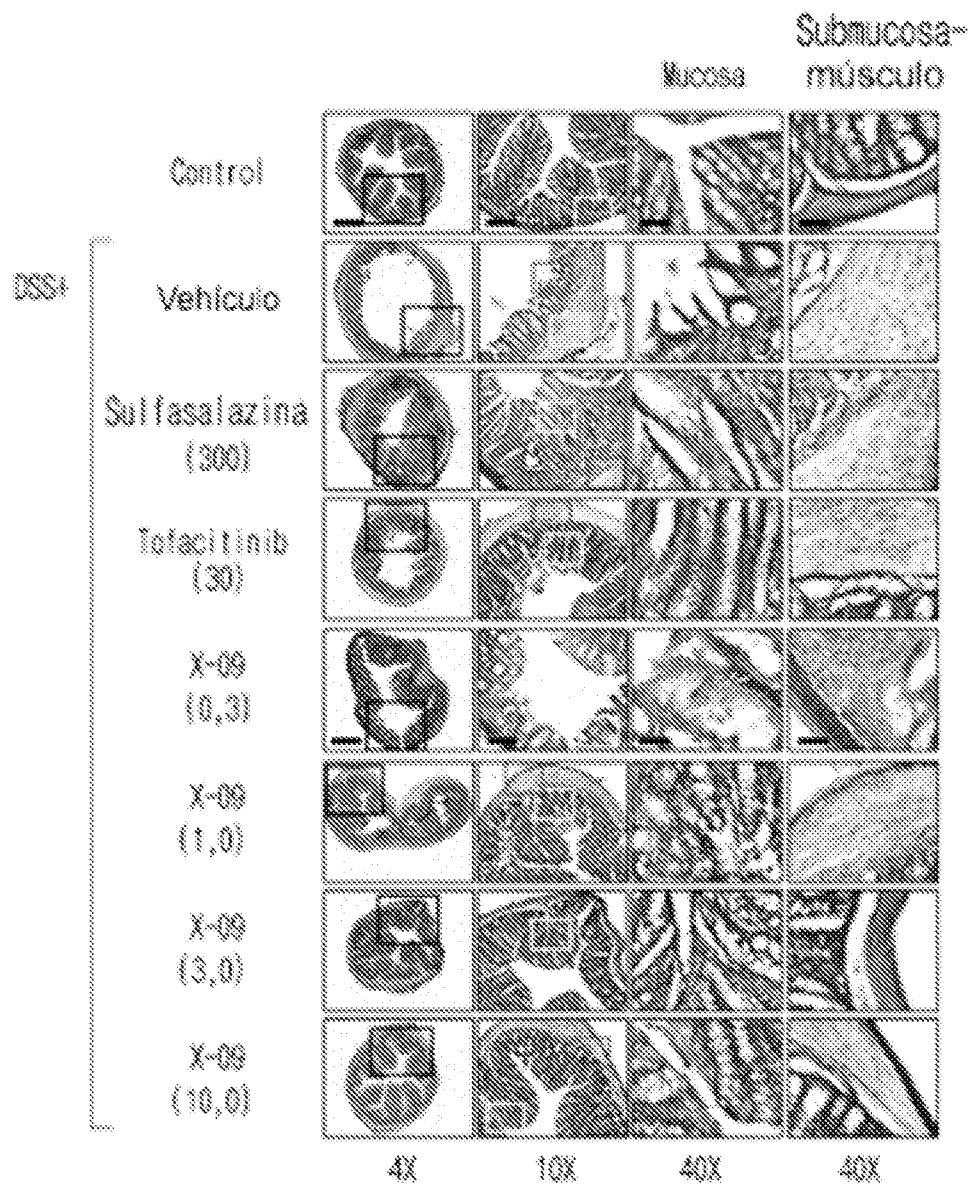


FIG. 5A

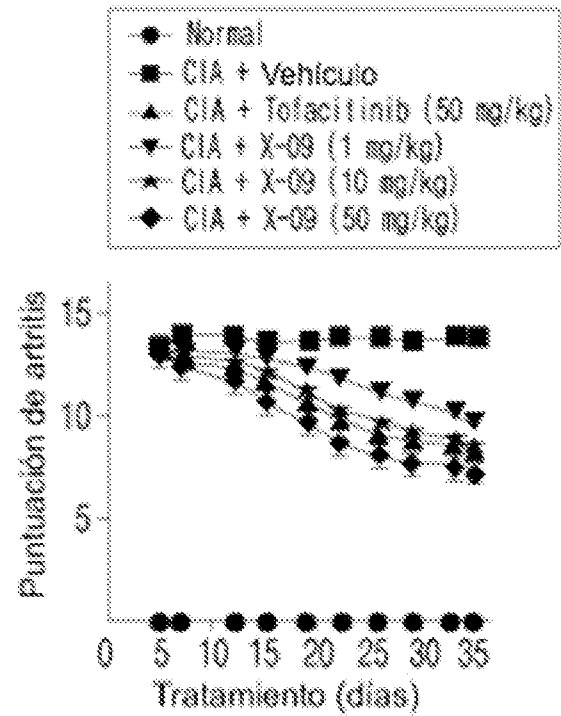


FIG. 5B

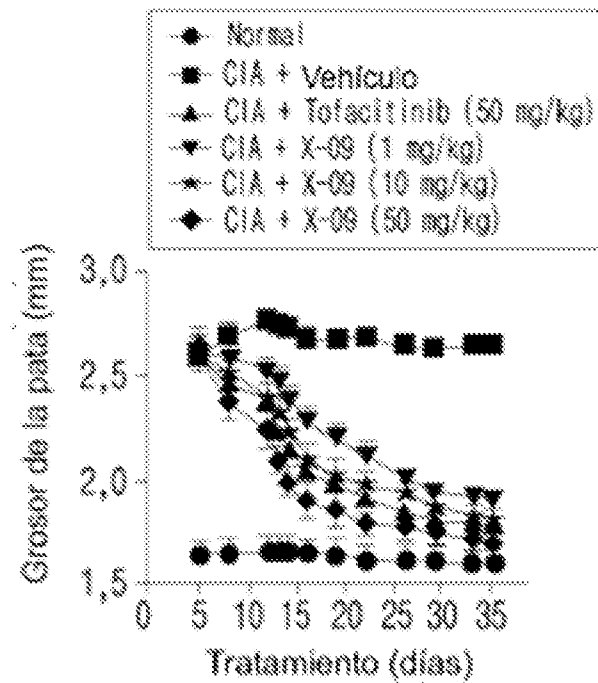


FIG. 5C

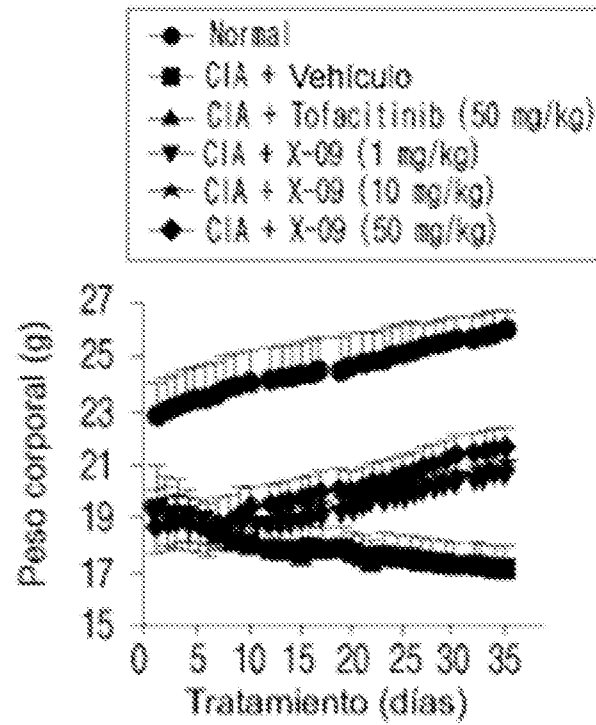


FIG. 6

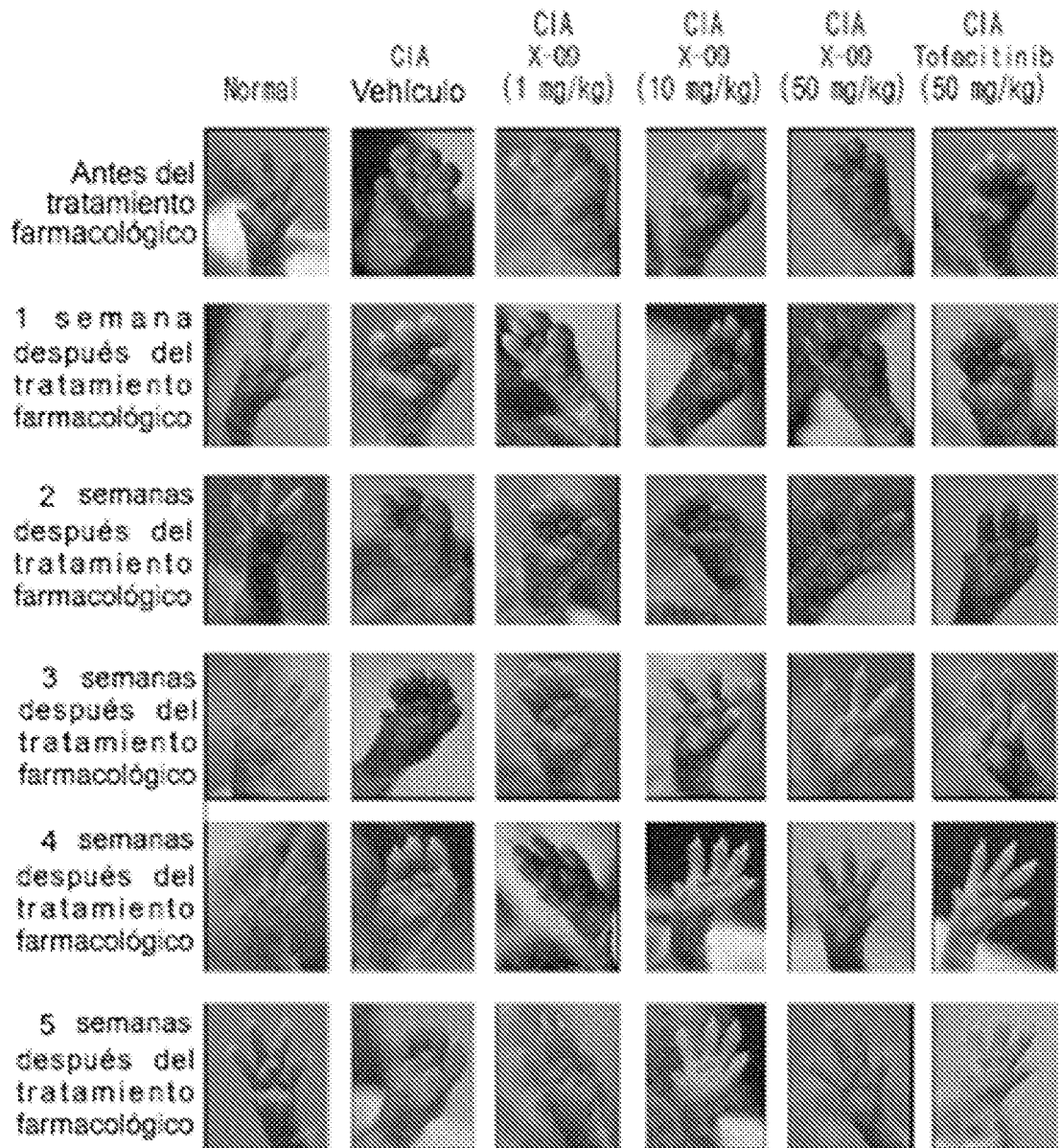


FIG. 7A

Tinción del tejido de las articulaciones de la rodilla

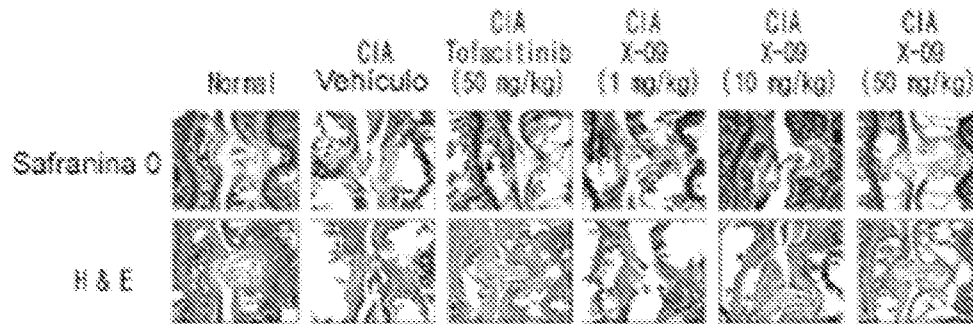


FIG. 7B

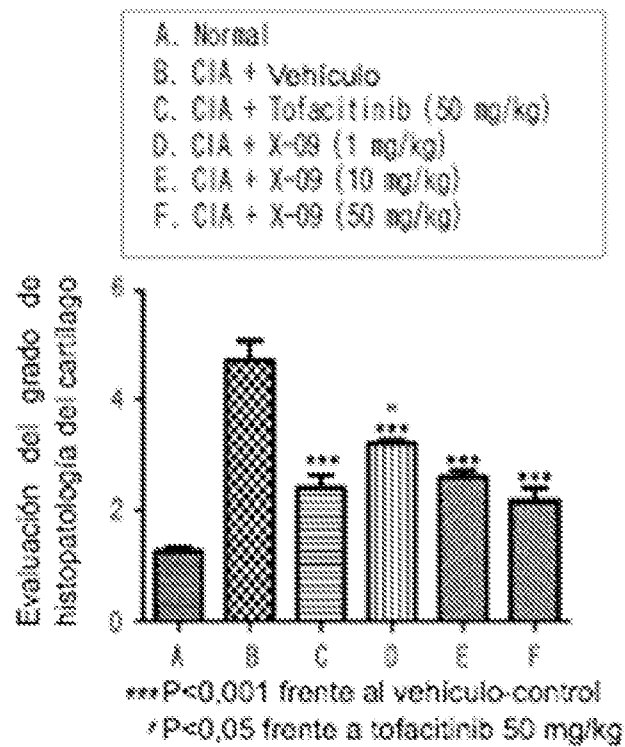


FIG. 8A

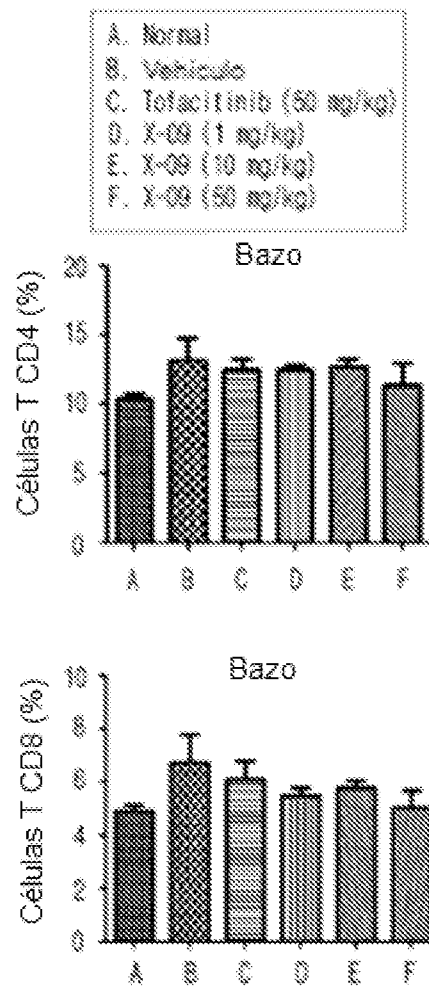


FIG. 8B

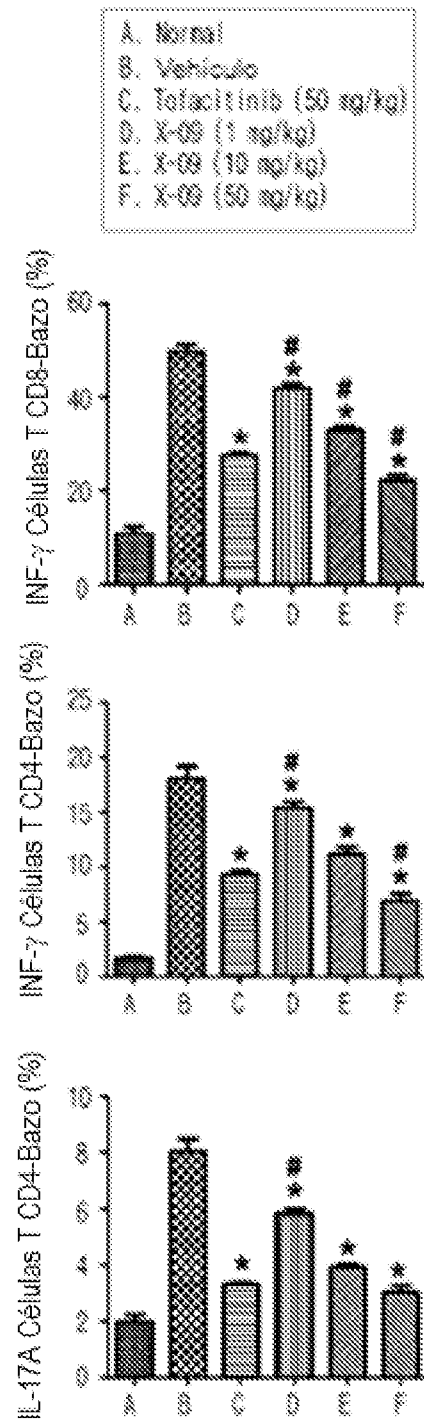


FIG. 8C

