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

(11) PI 0211055-5 B1

(22) Data do Depósito: 09/07/2002

(45) Data de Concessão: 20/03/2018

(54) Título: COMPOSTOS QUE INIBEM A DIDROOROTATO DESIDROGENASE (DHODH) E QUE PODEM SER UTILIZADOS COM AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS, IMUNOMODULADORES E ANTI-PROLIFERATIVOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ESTES COMPOSTOS, USO DESTES COMPOSTOS NA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS, E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DESTES COMPOSTOS

(51) Int.Cl.: C07C 233/60; C07C 233/58; C07C 233/59; C07C 233/62; C07D 335/12; A61K 31/185; A61P 35/00; A61P 31/12

(30) Prioridade Unionista: 10/07/2001 EP PCT/EP01/07948

(73) Titular(es): 4SC AG

(72) Inventor(es): KRAMER, BERND; LEBAN, JOHANN; GARCIA, GABRIEL; SAEB, WAEL

COMPOSTOS QUE INIBEM A DIHIDROOROTATO DESIDROGENASE (DHODH) E QUE PODEM SER UTILIZADOS COMO AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS, IMUNOMODULADORES E ANTI-PROLIFERATIVOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ESTES COMPOSTOS, USO DESTES COMPOSTOS NA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS, E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DESTES COMPOSTOS

Descrição

A presente invenção refere-se a novos compostos que podem ser utilizados como agentes antiinflamatórios, imunomoduladores e anti-proliferativos. Em particular, a invenção refere-se a novos compostos que inibem a dihidroorotato desidrogenase (DHODH), a um processo para sua preparação, a composições os contendo e a seu uso no tratamento e prevenção de doenças, em particular seu uso em doenças onde é vantajosa a inibição da dihidroorotato desidrogenase (DHODH).

Artrite rematóide (RA) é uma doença que é bem comum especialmente entre pessoas mais idosas. Seu tratamento com medicamentos usuais como, por exemplo, agentes antiinflamatórios não esteróides não é satisfatório. Tendo em vista o aumento do envelhecimento da população, especialmente nos países desenvolvidos do Ocidente ou do Japão, o desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de RA é urgentemente necessário.

Os documentos WO 99/38846 e EP 0 646 578 descrevem compostos que são dados como úteis no tratamento de RA.

Um medicamento contra artrite rematóide com um novo mecanismo de ação, leflunomida, foi recentemente colocado no mercado pela companhia Aventis sob a marca registrada ARAVA [EP 780128, WO 97/34600]. A leflunomida apresenta propriedades imunomoduladoras bem como antiinflamatórias [EP 217206, DE 2524929]. O mecanismo de ação é baseado na

inibição da dihidroorotato desidrogenase (DHODH), uma enzima da biossíntese da pirimidina.

No corpo, a DHODH catalisa a síntese de pirimidinas, as quais são necessárias para o crescimento celular. Uma inibição da DHODH inibe o crescimento de células de proliferação (patologicamente) rápida, enquanto que células com velocidade de crescimento normal podem obter suas bases pirimidínicas necessárias a partir do ciclo metabólico normal. Os tipos de célula mais importantes para a resposta imune, os linfócitos, utilizam exclusivamente a síntese de pirimidinas para seu crescimento e reagem sensivelmente em particular à inibição da DHODH. Substâncias que inibem o crescimento de linfócitos são medicamentos importantes no tratamento de doenças auto-imunes.

A leflunomida inibidora de DHODH (ARAVA) é o primeiro medicamento desta classe de compostos (leflunomidas) para o tratamento de artrite rematóide. O documento WO 99/45926 é uma referência posterior que descreve compostos que agem como inibidores de DHODH.

O documento JP-A-50-121428 descreve monoamidas de ácido ciclopenteno-1,2-dicarboxílico N-substituído como herbicidas e sua síntese. Por exemplo, monoamida de ácido N-(4-clorofenil)-1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico é produzida pela reação de anidrido de ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico com 4-cloroanilina.

No Journal of Med. Chemistry, 1999, Vol. 42, páginas 3308-3314, são descritas sínteses combinatórias virtuais e prospecção computacional de novos compostos potenciais anti-herpes. Na Tabela 3 à página 3313 são apresentados

PI0211055

resultados experimentais em relação a IC_{50} e citoxicidade para ácido 2-(2,3-difluorfenilcarbamoil)-1-ciclopenteno-1-carboxílico, ácido 2-(2,6-difluorfenilcarbamoil)-1-ciclopenteno-1-carboxílico e ácido 2-(2,3,4-trifluorfenilcarbamoil)-1-ciclopenteno-1-carboxílico.

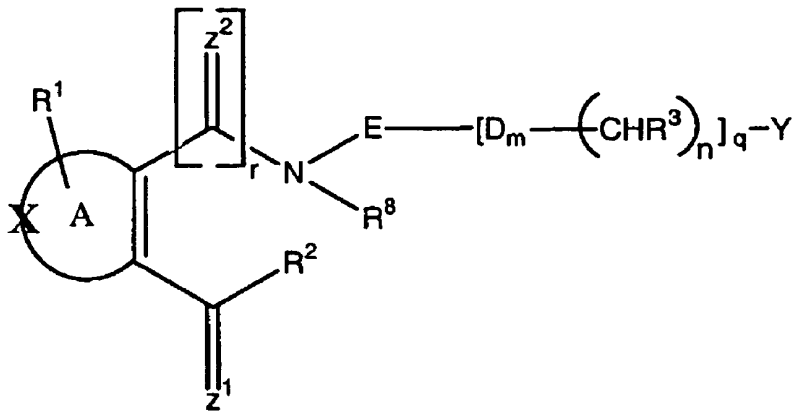
Os documentos DE 3346814 e US 4661630 descrevem amidas de ácido carboxílico. Estes compostos são úteis para doenças ligadas à disfunção cerebral e também apresentam atividades antiulcerativas, antiasmáticas, antiinflamatórias e hipocolesterolêmicas.

Nos documentos EP 0097056, JP 55157547, DE 2851379 e DE 2921002 são descritos derivados de ácido tetrahidroftalâmico.

É um objetivo da presente invenção prover agentes efetivos alternativos os quais podem ser utilizados no tratamento de doenças que requerem a inibição de DHODH.

Desta forma, uma nova classe de compostos com efeito inibitório sobre DHODH, em particular DHODH humana, foi encontrada.

A presente invenção é assim direcionada para compostos de fórmula geral (I)



ou sais destes,

PI0211055

onde

A é um sistema de anéis não aromático contendo cinco átomos de carbono, onde o sistema de anéis compreende pelo menos uma dupla ligação e onde um ou mais dos átomos de carbono no anel podem ser trocados por um grupo X, onde X é selecionado do grupo consistindo em S, O, N, NR^4, SO ou SO_2, e onde um ou mais dos átomos de carbono do anel podem portar um substituinte R^1;

D é O, S, SO_2, NR^4, ou CH_2;

Z^1 e Z^2 são, independentemente entre si, O, S ou NR^5;

R^1 é independentemente H, halogênio, haloalquil, haloalquiloxi ou alquil;

R^2 é H, OR^6, ou NHR^7;

R^3 é H, alquil, cicloalquil, aril, arilalquil, alcoxi, O-aril, O-cicloalquil, halogênio, aminoalquil, alquilamino, hidroxilamino, hidroxialquil, haloalquil, haloalquiloxi, heteroaril, alquiltio, S-aril, ou S-cicloalquil;

R^4 é H, alquil, cicloalquil, aril, ou heteroaril;

R^5 é H, OH, alcoxi, O-aril, alquil, ou aril;

R^6 é H, alquil, cicloalquil, aril, heteroaril, arilalquil, alquilaril, alcoxialquil, acilmetil, (aciloxi)alquil, (aciloxi)alquildiéster não simétrico, ou dialquilfosfato;

R^7 é H, alquil, aril, alcoxi, O-aril, cicloalquil, ou O-cicloalquil;

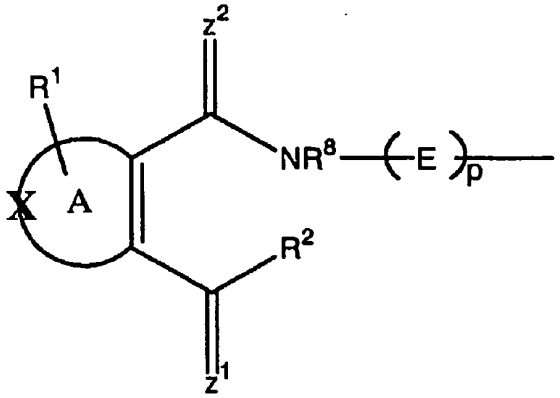
R^8 é hidrogênio ou alquil;

E é um grupo alquil ou cicloalquil ou um sistema de

PI0210165

anéis substituído ou não substituído monocíclico ou policíclico que pode conter um ou mais grupos X e que contém pelo menos um anel aromático;

Y é hidrogênio, halogênio, haloalquil, haloalquiloxi, alquil, cicloalquil, um sistema de anéis substituído ou não substituído monocíclico ou policíclico que pode conter um ou mais grupos X e que contém pelo menos um anel aromático ou



m é 0 ou 1;

n é 0 ou 1;

p é 0 ou 1;

r é 0 ou 1; e

q é de 0 a 10;

desde que quando o anel A é um carbociclo não substituído contendo cinco átomos de carbono e uma dupla ligação entre os substituintes CZ^1 e CZ^2, onde $Z^1=Z^2=O$, e $R^2=OH$, e r=1, os seguintes compostos são excluídos:

q=0; Y=hidrogênio; E=fenileno ou naftaleno, fenileno substituído com um ou dois átomos de cloro ou com 2-metil,

PI0210165

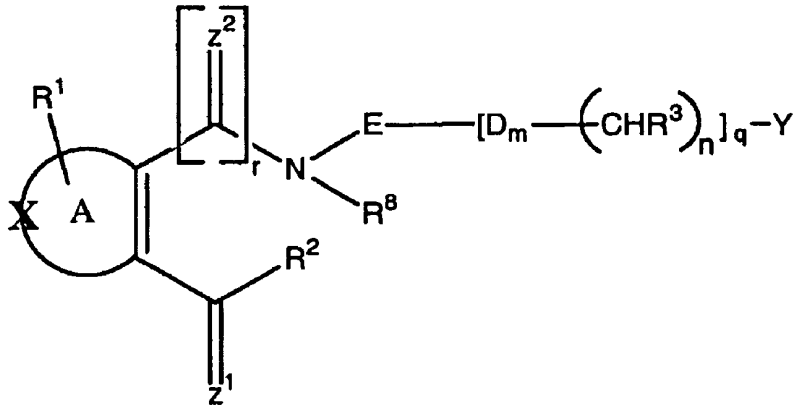
4-metil, 4-metoxi, 4-etoxi, 2,6-dietil, 2-cloro-4-metil, 4-bromo, 4-ciano, 2,3-difluor, 2,6-difluor, 2,3,4-trifluor;

q=0; Y=fenil; E=fenileno;

q=1; m=1; n=1; R^3=H; E=fenileno; Y=4-cloro-fenil; D=O, S;

q=1; m=1; n=1; R^3=H; E=fenileno; Y=4-fenil; D=O.

A presente invenção é também direcionada para compostos da fórmula geral (Ia)



e sais destes,

onde

A é um sistema de anéis não aromático contendo 4, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, onde o sistema de anéis compreende pelo menos uma dupla ligação e onde um ou mais dos átomos de carbono no anel podem ser trocados por um grupo X, onde X é selecionado do grupo consistindo em S, O, N, NR^4, SO ou SO_2, e onde um ou mais dos átomos de carbono do anel podem portar um substituinte R^1;

D é O, S, SO_2, NR^4, ou CH_2;

Z^1 e Z^2 são, independentemente entre si, O, S ou NR^5;

R^1 é independentemente H, halogênio, haloalquil,

PI0210165

haloalquiloxi ou alquil;

R^2 é H, OR^6;

R^3 é H, alquil, cicloalquil, aril, alcoxi, O-aril, O-cicloalquil, halogênio, aminoalquil, alquilamino, hidroxilamino, hidroxialquil, haloalquiloxi, heteroaril, alquiltio, S-aril, S-cicloalquil, arilalquil, ou haloalquil;

R^4 é H, alquil, cicloalquil, aril, ou heteroaril;

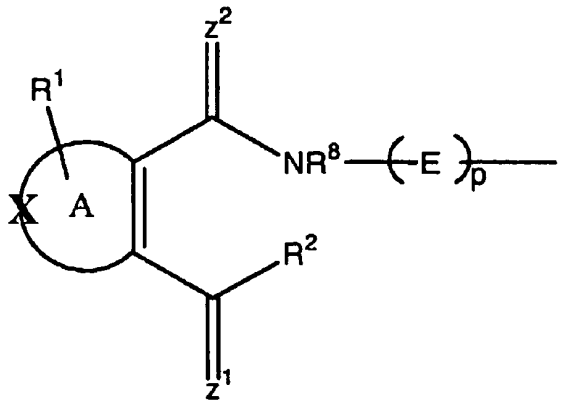
R^5 é H, OH, alcoxi, O-aril, alquil, ou aril;

R^6 é H, alquil, cicloalquil, aril, arilalquil, heteroaril, alquilaril, alcoxialquil, acilmetil, (aciloxi)alquil, (aciloxi)alquildiéster não simétrico, ou dialquilfosfato;

R^8 é hidrogênio ou alquil;

E é um grupo alquil ou cicloalquil ou um sistema de anéis substituído ou não substituído monocíclico ou policíclico que pode conter um ou mais grupos X e que contém pelo menos um anel aromático;

Y é um sistema de anéis substituído ou não substituído monocíclico ou policíclico que pode conter um ou mais grupos X e que contém pelo menos um anel aromático ou



m é 0 ou 1;

n é 0 ou 1;

p é 0 ou 1;

r é 0 ou 1; e

q é de 0 a 10;

Um grupo alquil, se não dito em contrário, é preferivelmente uma cadeia linear ou ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente um grupo metil, etil, propil, isopropil, butil, *t*-butil, isobutil, pentil ou hexil, sendo preferidos os grupos metil, etil, isopropil ou *t*-butil. O termo "alquil", a não ser que de outra forma afirmado, inclui também aqueles derivados de alquil definidos em maiores detalhes abaixo como "alquil insaturado". Um grupo alquil insaturado é aquele apresentando uma ou mais duplas ligações, preferivelmente vinil, 2-propenil, crotil, 2-isopentil, 2-(butadienil), 2,4-pentadienil, 3-(1,4-pentadienil), etinil, 1- e 3-propinil, 3-butinil, e os homólogos maiores e isômeros.

O grupo alquil em um composto de fórmula (I) ou fórmula (Ia) pode opcionalmente ser substituído por um ou mais substituintes R', preferivelmente por halogênio.

R' é independentemente H, $-CO_2R"$, CONHR", $-CR"O$, $-SO_2NR"$, $-NR"-CO$-haloalquil, $-NO_2$, $-NR"-SO_2$-haloalquil, $-NR"-SO_2$-alquil, $-SO_2$-alquil, $-NR"-CO$-alquil, -CN, alquil, cicloalquil, aminoalquil, alquilamino, alcoxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquil, hidroxialquilamino, halogênio, haloalquil, haloalquiloxi, aril, arilalquil ou heteroaril;

R" é independentemente hidrogênio, haloalquil, hidroxialquil, alquil, cicloalquil, aril, heteroaril ou aminoalquil;

PI0211085

Um grupo cicloalquil refere-se a um sistema de anéis não aromático contendo de 3 a 8 átomos de carbono, onde um ou mais dos átomos de carbono no anel pode ser trocado por um grupo X, X sendo como definido acima.

Um grupo alcoxi refere-se a um grupo O-alquil, o grupo alquil sendo como definido acima.

Um grupo alquiltio refere-se a um grupo S-alquil, o grupo alquil sendo como definido acima.

Um grupo hidroxialquil refere-se a um grupo HO-alquil, o grupo alquil sendo como definido acima.

Um grupo haloalquil refere-se a um grupo alquil substituído por de um a cinco átomos de halogênio preferivelmente três, o grupo alquil sendo como definido acima; sendo preferido um CF_3.

Um grupo haloalquiloxi refere-se a um grupo alcoxi substituído por de um a cinco átomos de halogênio preferivelmente três, o grupo alcoxi sendo como definido acima; sendo preferido um OCF_3.

Um grupo hidroxialquilamino refere-se a um grupo $(HO\text{-alquil})_2$-N- ou HO-alquil-NH-, o grupo alquil sendo como definido acima.

Um grupo alquilamino refere-se a um grupo HN-alquil ou N-dialquil, o grupo alquil sendo como definido acima.

Um grupo aminoalquil refere-se a um grupo H_2N-alquil, monoalquilaminoalquil, ou dialquilaminoalquil, o grupo alquil sendo como definido acima.

Um grupo halogênio é cloro, bromo, fluor ou iodo, sendo preferido fluor.

Um grupo aril preferivelmente refere-se a um grupo aromático contendo de 5 a 15 átomos de carbono, em

PI0210955

15

particular um grupo fenil. Este grupo aril pode opcionalmente ser substituído por um ou mais substituintes R', onde R' é como definido acima, preferivelmente por haloalquiloxi.

Um grupo arilalquil refere-se a um grupo alquil o qual é substituído por de um a três grupos aril preferivelmente um, os grupos alquil e aril sendo como definidos acima.

Um grupo heteroaril refere-se a um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros, o qual contém pelo menos um heteroátomo como O, N, S. Este grupo heterocíclico pode ser fundido a um outro anel. Por exemplo, este grupo pode ser selecionado entre um grupo oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il, 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,2,5-oxadiazol-3-il, 1,2,5-oxadiazol-4-il, 1,2,5-tiadiazol-3-il, 1-imidazol, 2-imidazol, 1,2,5-tiadiazol-4-il, 4-imidazol, 1-pirrolil, 2-pirrolil, 3-pirrolil, 2-furanil, 3-furanil, 2-tienil, 3-tienil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2-pirimidil, 4-pirimidil, 5-pirimidil, 3-piridazinil, 4-piridazinil, 2-pirazinil, 1-pirazolil, 3-pirazolil, 4-pirazolil, indolil, indolinil, benzo-[b]-furanil, benzo[b]tiofenil, benzimidazolil, benzotiazolil, quinazolinil, quinoxazolinil, ou preferivelmente isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il, quinolinil, tetrahidroquinolinil, isoquinolinil, tetrahidroisoquinolinil. Este grupo heterocíclico pode opcionalmente ser substituído por um ou mais substituintes R', onde R' é como definido acima.

O significado de E inclui grupos alquil substituídos opcionalmente por um ou mais substituintes R', onde alquil é definido como acima ou como um grupo cicloalquil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R', tal como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil ou grupos aromáticos carbocíclicos tais como fenil, 1-naftil, 2-naftil, antracenil, em particular 1-antracenil e 2-antracenil, e grupos aromáticos heterocíclicos tais como N-imidazolil, 2-imidazolil, 2-tienil, 3-tienil, 2-furanil, 3-furanil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2-pirimidil, 4-pirimidil, 2-piranil, 3-piranil, 4-piranil, 3-pirazolil, 4-pirazolil, 5-pirazolil, 2-pirazinil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, 5-tiazolil, 2-oxazolil, 4-oxazolil e 5-oxazolil. E inclui também sistemas de anéis aromáticos policíclicos fundidos tais como 9H-tioxanteno-10,10-dióxido nos quais um anel aromático carbocíclico ou anel heteroaril é fundido a um ou mais outros anéis heteroaril.

A invenção provê também uma composição compreendendo um composto de fórmula (I) incluindo os compostos excluídos pelo termo limitante na reivindicação 1 ou um composto de fórmula (Ia), na forma livre ou na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis e derivados fisiologicamente funcionais, juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável para tal.

O termo "derivado fisiologicamente funcional" conforme utilizado aqui refere-se a compostos que não são farmaceuticamente ativos em si mas que são transformados *in vivo* em suas formas farmaceuticamente ativas, isto é, no indivíduo ao qual o composto é administrado. Exemplos de

PI0211085

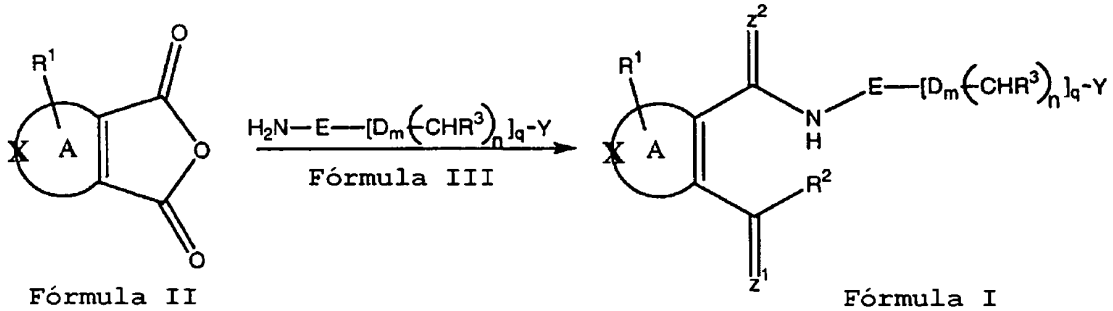
derivados fisiologicamente funcionais são pró-drogas tais como as descritas abaixo na presente descrição.

Em um outro aspecto, a presente invenção provê também um método para o tratamento ou profilaxia de uma condição em que é vantajosa a inibição da dihidroorotato desidrogenase (DHODH), o qual compreende a administração de uma quantidade efetiva de um composto de fórmula (I) ou de fórmula (Ia) e sais fisiologicamente aceitáveis ou derivados fisiologicamente aceitáveis dos mesmos.

A invenção está também direcionada para o uso de compostos de fórmula (I) ou de fórmula (Ia) e seus sais farmacologicamente toleráveis ou derivados fisiologicamente funcionais na produção de um medicamento para a prevenção e tratamento de doenças em que a inibição da biossíntese de pirimidina é benéfica.

Adicionalmente, a presente invenção provê métodos para a preparação dos compostos da invenção tais como as amidas desejadas de fórmula (I) ou de fórmula (Ia).

Um primeiro método para a síntese de amidas de fórmula (I) ou de fórmula (Ia) compreende a etapa de reagir um anidrido de ácido de fórmula (II) com uma amina de fórmula (III).



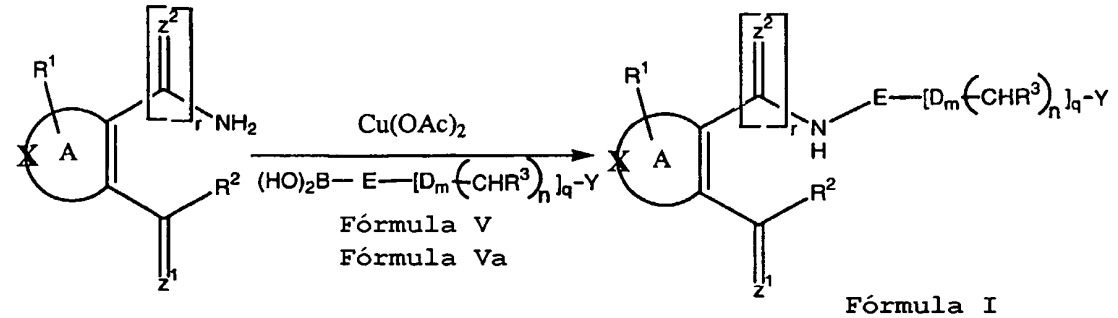
Fórmula II

Fórmula I
Fórmula Ia

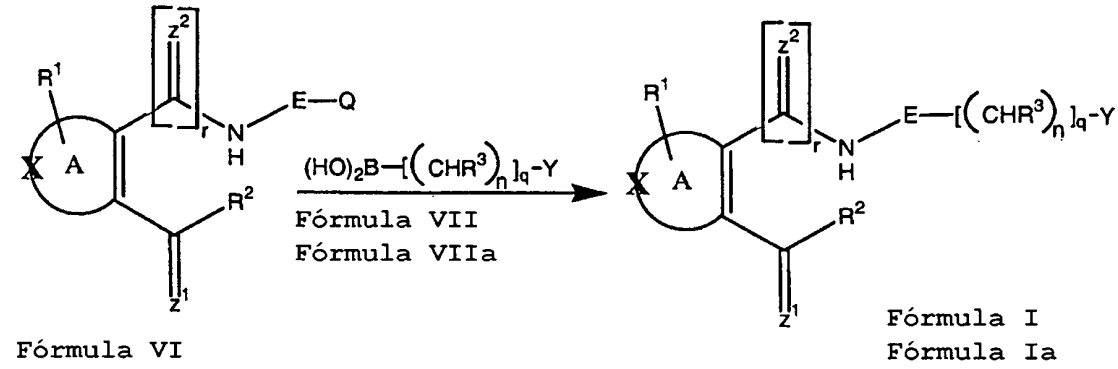
PI0211085

18

Um segundo método da invenção para preparar os compostos de fórmula (I) ou fórmula (Ia) compreende a etapa de reagir uma amina de fórmula (IV) com um ácido arilborônico de fórmula geral (V) ou fórmula (Va) $(HO)_2B$-E-$[D_m-(CHR^3)_n]_q$-Y [M.P. Winters, Tetrahedron Lett, 39, (1998), 2933-2936].

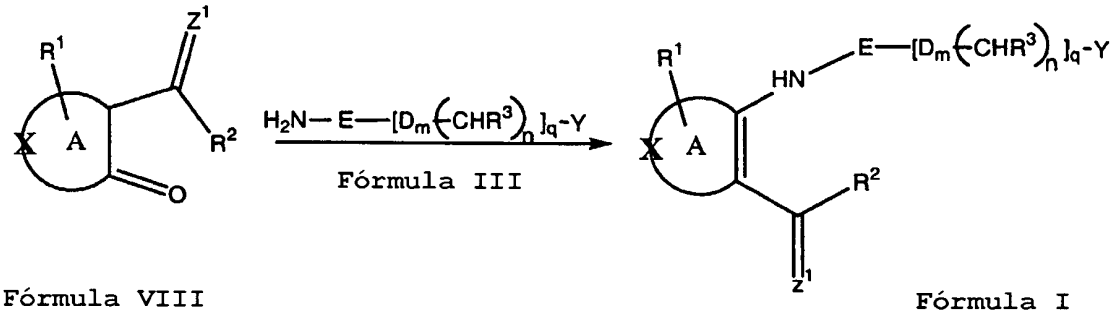


Um terceiro método da invenção para preparar os compostos de fórmula (I) ou fórmula (Ia) compreende a etapa de reagir um derivado halogenado de fórmula (VI) com um ácido arilborônico de fórmula geral (VII) ou fórmula (VIIa) [N.E. Leadbeater, S.M. Resouly, Tetrahedron, 55, 1999, 11889-11894]. Q é um grupo halogênio tal como cloro, bromo, fluor ou iodo, sendo preferido bromo.



PI0211055

Um quarto método da invenção para preparar os compostos de fórmula (I) [r=0] ou de fórmula (Ia) [r=0] compreende a etapa de reagir uma amina de fórmula (III) com um composto de fórmula geral (VIII) [Bew, J. Chem. Soc. 1955, 1775-1777].



Fórmula III

Fórmula VIII

Fórmula I
Fórmula Ia

Nos compostos de fórmula (I) o sistema de anéis não aromático A contém 5 átomos de carbono. Nos compostos de fórmula (Ia) o sistema de anéis não aromático A contém 4, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, preferivelmente 6. O sistema de anéis A compreende pelo menos uma dupla ligação a qual é localizada entre os substituintes CZ^1 e CZ^2 como mostrado na fórmula (I) ou na fórmula (Ia). Em realizações preferidas, os compostos da presente invenção contêm apenas esta dupla ligação. No caso de duas ou mais duplas ligações, estas duplas ligações são não conjugadas. Um ou mais dos átomos de carbono no sistema de anéis A pode ser trocado por um grupo X, onde X é selecionado do grupo consistindo em S, O, N, NR^4, SO ou SO_2. Em uma realização preferida, um átomo de carbono é trocado por um grupo X=S ou X=O. Em uma realização mais preferida , nenhum dos átomos de carbono é trocado por um grupo X.

PI0210655

Em outras realizações preferidas, nos compostos de fórmula (I) A é 1-ciclopenten-1,2-diil, 2,5-dihidro-tiofeno-3,4-diil, 2,5-dihidro-furan-3,4-diil, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3,4-diil, 2,5-dihidro-1-metil-pirrol-3,4-diil, 2,5-dihidro-1-etil-pirrol-3,4-diil, 2,5-dihidro-1-acetil-pirrol-3,4-diil, 2,5-dihidro-1-metil-sulfonil-pirrol-3,4-diil.

Em outras realizações preferidas, nos compostos de fórmula (Ia) A é 1-ciclobuten-1,2-diil, 1-ciclohexen-1,2-diil, 1-ciclohepten-1,2-diil ou 1-cicloocten-1,2-diil.

Nos compostos de fórmula (i) ou de fórmula (Ia) D é O, S, SO_2, NR^4 ou CH_2. D é preferivelmente S ou mais preferivelmente O, quando m=1.

Em outras realizações preferidas, nos compostos de fórmula (I) m e q são zero e Y é hidrogênio, halogênio, haloalquil, haloaquiloxi, alquil, cicloalquil ou E, preferivelmente F, CF_3, OCF_3, um fenil substituído opcionalmente por um ou mais substituintes R' ou mais preferivelmente um fenil substituído opcionalmente por um ou mais F, Cl, metoxi, CF_3, ou OCF_3.

Nos compostos de fórmula (I) ou de fórmula (Ia) R^1 é independentemente H, halogênio, haloalquil, haloalquiloxi ou alquil, preferivelmente R^1 é H.

Nos compostos de fórmula (I) R^2 é H, OR^6, ou NHR^7, preferivelmente OH ou OR^6. Nos compostos de fórmula (Ia) R^2 é H, ou OR^6, preferivelmente OH ou OR^6.

Em realizações preferidas, nos compostos de fórmula (I) ou de fórmula (Ia) R^6 é benzoiloximetil, isobutiriloximetil, 4-aminobutiriloximetil, butiriloximetil, 1-(butiriloxi)etil, 1-(butiriloxi)-2,2-

PI0211065

dimetilpropil, 1-dietilfosfonooxietil, 2-(2-metoxietoxi)-acetiloximetil, p-aminobenzoilmetil, nicotiniloximetil, pivaloiloximetil, glutariloximetil, [2-(2-metoxietoxi) etoxi]-acetiloximetil, 2-(morfolin-4-il)-etil, 1-dietilfosfonooximetil.

Nos compostos de fórmula (I) ou de fórmula (Ia) R^3 é H, alquil, cicloalquil, aril, alcoxi, O-aril, O-cicloalquil, halogênio, aminoalquil, alquilamino, hidroxilamino, haloalquil, hidroxialquil, haloalquil, heteroaril, alquiltio, S-aril, S-cicloalquil, arilalquil, preferivelmente H.

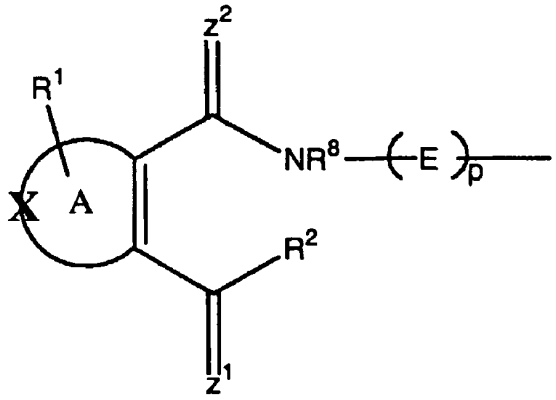
R^4 na fórmula (I) ou na fórmula (Ia) é H, alquil, cicloalquil, aril ou heteroaril.

Na fórmula (I) ou na fórmula (Ia) R^8 é H ou alquil, preferivelmente H ou metil.

Na fórmula (I) ou na fórmula (Ia) Z^1 e Z^2 são, independentemente entre si, O, S, ou NR^5, preferivelmente ambos são O.

Na fórmula (I) Y é hidrogênio, halogênio, alquil, cicloalquil substituído ou não substituído, E substituído ou não substituído, O-E substituído ou não substituído, O-aril substituído ou não substituído, O-arilalquil substituído ou não substituído; no caso da dita substituição, são preferidas as substituições de um ou mais átomos de hidrogênio dos grupos alquil-, cicloalquil-, ou aril- por halogênios. Y pode também ser

PI0211055



onde A, X, R^1, R^2, R^8, Z^1, Z^2 e p têm o mesmo significado conforme definido acima. Preferivelmente Y é E e mais preferivelmente Y é fenil opcionalmente substituído.

Na fórmula (Ia) Y é E, preferivelmente Y é um fenil opcionalmente substituído.

Na fórmula (I) ou na fórmula (Ia) E é um grupo alquil ou cicloalquil o qual é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R', ou E é um sistema de anéis substituído ou não substituído monocíclico ou policíclico o qual contém pelo menos um anel aromático e o qual pode também conter um ou mais grupos X selecionados de S, O, N, NR^4, SO ou SO_2. Em realizações preferidas, E é um anel aromático monocíclico ou um sistema de anéis bicíclico ou tricíclico aromático, ou cicloalquil. No caso de substituições nos átomos de carbono do sistema de anéis, preferivelmente um, dois ou três átomos de carbono são trocados por um grupo X conforme definido acima.

Na fórmula (I) ou na fórmula (Ia) E é preferivelmente um fenil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R', 1-naftil, 2-naftil, 1-antracil e 2-antracil.

23

Em uma realização preferida da presente invenção em compostos de fórmula (I) ou de fórmula (Ia) E é um fenil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R', ou um cicloalquil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R'.

Na fórmula (I) ou na fórmula (Ia) substituintes R' preferidos são nitro, halogênio, alcoxi, haloalquil, haloalquiloxi, heteroaril, alquil ou aril, mais preferivelmente R' é Br, F, Cl, CF_3, OCF_3, ou metoxi.

Na fórmula (I) ou na fórmula (Ia) grupos heteroaril preferidos são imidazolil, tienil, furanil, piridil, pirimidil, piranil, pirazolil, pirazinil, tiazolil, ou oxazolil.

Em realizações preferidas em particular da invenção, em compostos de fórmula (I), q=0 e r=1, e A é um sistema de anéis carbocíclico não aromático, Y é H ou F, ou E é fenil o qual é não substituído ou substituído com Cl, F e/ou CF_3 ou OCF_3.

Em uma outra realização particularmente preferida da invenção, em compostos de fórmula (I) ou na fórmula (Ia), q=0, e r=1, ou A é um sistema de anéis carbocíclico não aromático, e E e Y são fenileno e fenil substituídos ou não substituídos, respectivamente.

Em ainda outra realização particularmente preferida, em compostos de fórmula (I) ou na fórmula (Ia), D=O (então m=1), R^3 é H (então n=1), q=1 ou 2, e r=1, E é fenileno o qual é também não substituído ou substituído com Cl, F e/ou CF_3 ou OCF_3, ou A é um sistema de anéis carbocíclico não aromático.

Em ainda outra realização particularmente preferida, em compostos de fórmula (I) ou na fórmula (Ia), D=O (então m=1), n=0, q=1 ou 2, e r=1, E é fenileno o qual é não substituído ou substituído com Cl, F e/ou CF_3 ou OCF_3, e Y é fenil o qual é também não substituído ou substituído com Cl, F, e/ou CF_3 ou OCF_3, ou A é um sistema de anéis carbocíclico não aromático.

Em ainda outra realização particularmente preferida, em compostos de fórmula (I) ou na fórmula (Ia), D=S (então m=1), n=0, q=1 ou 2, e r=1, E é fenileno o qual é não substituído ou substituído com Cl, F e/ou CF_3 ou OCF_3, e Y é fenil o qual é também não substituído ou substituído com Cl, F, e/ou CF_3 ou OCF_3, ou A é um sistema de anéis carbocíclico não aromático.

Em realizações preferidas em particular da invenção, em compostos de fórmula (I), q=0, e r=1, ou A é um sistema de anéis não aromático, em que um átomo de carbono é trocado por O, ou Y é H ou F, e E é fenil o qual é não substituído ou substituído com Cl, F e/ou CF_3 ou OCF_3.

Em uma outra realização particularmente preferida da invenção, em compostos de fórmula (I) ou na fórmula (Ia), q=0, e r=1, ou A é um sistema de anéis não aromático, em que um átomo de carbono é trocado por O, ou E e Y são fenileno ou fenil substituídos ou não substituídos, respectivamente.

Em ainda uma realização particularmente preferida, em compostos de fórmula (I) ou na fórmula (Ia), D=O (então m=1), R^3 é H (então n=1), q=1 ou 2, e r=1, E é fenileno o qual é não substituído ou substituído com Cl, F e/ou CF_3 ou OCF_3, e Y é fenil o qual é também não substituído ou

substituído com Cl, F, e/ou CF_3 ou OCF_3, ou A é um sistema de anéis não aromático, em que um átomo de carbono é trocado por O.

Em ainda uma realização particularmente preferida, em compostos de fórmula (I) ou na fórmula (Ia), D=O (então m=1), n=0, q=1 ou 2, e r=1, E é fenileno o qual é não substituído ou substituído com Cl, F e/ou CF_3 ou OCF_3, e Y é fenil o qual é também não substituído ou substituído com Cl, F, e/ou CF_3 ou OCF_3, ou A é um sistema de anéis não aromático, em que um átomo de carbono é trocado por O.

Em ainda uma realização particularmente preferida, em compostos de fórmula (I) ou na fórmula (Ia), D=S (então m=1), n=0, q=1 ou 2, e r=1, E é fenileno o qual é não substituído ou substituído com Cl, F e/ou CF_3 ou OCF_3, e Y é fenil o qual é também não substituído ou substituído com Cl, F, e/ou CF_3 ou OCF_3, ou A é um sistema de anéis não aromático, em que um átomo de carbono é trocado por O.

Em realizações preferidas em particular da invenção, em compostos de fórmula (I), q=0, e r=1, ou A é um sistema de anéis não aromático, em que um átomo de carbono é trocado por S, ou Y é H ou F, e E é fenil o qual é não substituído ou substituído com Cl, F e/ou CF_3 ou OCF_3.

Em uma outra realização particularmente preferida da invenção, em compostos de fórmula (I) ou na fórmula (Ia), q=0, e r=1, e A é um sistema de anéis não aromático, em que um átomo de carbono é trocado por S, ou E e Y são fenileno ou fenil substituídos ou não substituídos, respectivamente.

Em ainda uma realização particularmente preferida, em compostos de fórmula (I) ou na fórmula (Ia), D=O (então m=1), R^3 é H (então n=1), q=1 ou 2, e r=1, E é fenileno o

PI0211065

qual é não substituído ou substituído com Cl, F e/ou CF_3 ou OCF_3, e Y é fenil o qual é também não substituído ou substituído com Cl, F, e/ou CF_3 ou OCF_3, ou A é um sistema de anéis não aromático, em que um átomo de carbono é trocado por S.

Em ainda uma realização particularmente preferida, em compostos de fórmula (I) ou na fórmula (Ia), D=O (então m=1), n=0, q=1 ou 2, e r=1, E é fenileno o qual é não substituído ou substituído com Cl, F e/ou CF_3 ou OCF_3, e Y é fenil o qual é também não substituído ou substituído com Cl, F, e/ou CF_3 ou OCF_3, ou A é um sistema de anéis não aromático, em que um átomo de carbono é trocado por S.

Em ainda uma realização particularmente preferida, em compostos de fórmula (I) ou na fórmula (Ia), D=S (então m=1), n=0, q=1 ou 2, e r=1, E é fenileno o qual é não substituído ou substituído com Cl, F e/ou CF_3 ou OCF_3, e Y é fenil o qual é também não substituído ou substituído com Cl, F, e/ou CF_3 ou OCF_3, ou A é um sistema de anéis não aromático, em que um átomo de carbono é trocado por S.

Na fórmula (I) q é de 0 a 10, preferivelmente q é 0, 1 ou 2. Se q é 1 e n é 0 ou 1, D é preferivelmente O (então m=1) e r=1.

Compostos preferidos da invenção são:

Ácido 2-(bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-trifluormetil-fenil-carbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(benzidril-carbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-benziloxi-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-nitro-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(10,10-dioxo-9,10-dihidro-10λ^6-tioxanten-2-ilcarbamoil)-

PI0211065

ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2-trifluormetoxi-benzilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-trifluormetoxi-benzilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-metil-4-(4-trifluormetoxi-benzilcarbamoil)-pentanóico; ácido 4-(3-fluormetoxi-benzilcarbamoil)-2-metil-pentanóico; ácido 2-metil-4-[4-(4-nitro-benzenosulfonil)-fenilcarbamoil]-pentanóico; ácido 2-[N'-(bifenil-4-carbamoil)-hidrazinocarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[4-(4-metoxi-fenilamino)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-fenoxi-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 3-(3-bifenil-4-ilcarbamoil)-acrílico; ácido 2-fenilcarbamoil-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-trifluormetil-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(metil-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 4-hidroxi-6-(4-trifluormetil-fenilcarbamoil)-piridino-2-carboxílico; ácido 2-(2-etoxi-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-nitro-3-trifluormetil-fenil-carbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2-metoxi-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 6-nitro-N-(4-trifluormetil-fenil)-ftalâmico; ácido 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 3-[(2-carboxi-ciclopent-1-enocarbonil)-amino]-5-nitro-benzóico; ácido 2-(3-metanosulfonil-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-trifluormetil-benzilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-fluor-5-trifluormetil-benzilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-trifluormetil-benzilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3,5-bis-trifluormetil-benzilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-

PI0211065

trifluormetil-fenilcarbamoil)-tereftálico; ácido 4-[(2-carboxi-ciclopent-1-enocarbonil)-amino]-ftálico; ácido 2-(4-acetilamino-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-acetil-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-metoxi-2-nitro-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2-amino-5-trifluormetil-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2,3,4-trifluor-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2,3,4,5-tetrafluor-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-pentafluorfenilcarbamoil-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2,4-difluor-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2,3,4,6-tetrafluor-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2,3,5,6-tetrafluor-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2-nitro-4-trifluormetil-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2,4-bis-trifluormetil-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-nitro-2-trifluormetil-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2,3,5,6-tetrafluor-4-trifluormetil-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2,4,6-trifluor-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2,6-difluor-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2,3-difluor-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-trifluormetil-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico; ácido 3-(4-trifluormetil-fenilcarbamoil)-pirazino-2-carboxílico; ácido 3-(4-trifluormetil-fenilcarbamoil)-5,6-dihidro-[1,4]ditiino-2-carboxílico; ácido 3-(4-trifluor-metil-fenilcarbamoil)-isonicotínico; ácido 2-(4-

PI0210165

trifluormetil-fenilcarbamoil)-ciclobutanocarboxílico; ácido 2-[4-(2,6-dicloro-benziloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-fenoxi-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[4(pirimidin-2-ilsulfamoil)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[4(5-metil-isoxazol-3-ilsulfamoil)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-benziloxi-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-benzenosulfonil-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[4-(2,6-dicloro-benziloxi)-fenil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]pirrol-1,3-diona; ácido 2-[4-(4-fluor-benziloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-heptil-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-estiril-fenil-carbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-m-toluilsulfanil-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2,3,5,6,2',3',4',5',6'-nonafluor-bifenil-4-il-carbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-benziloxi-3,5-dibromo-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-fenilamino-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(bifenil-4-il-carbamoil)-ciclohex-3-enocarboxílico; ácido 2-(2'-fluor-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2'-trifluormetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2'-cloro-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4'-cloro-bifenil-3-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2',4'-difluor-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[3,5-dibromo-4-(3,5-difluor-benziloxi)-fenil-

PI0210165

carbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[4-(3,5-difluor-benziloxi)-fenil-carbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3'-acetil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[3,5-dibromo-4-(2,6-difluor-benziloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2'-etoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3'-etoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3',4'-dimetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4'-fenoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4'-trifluormetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[3,5-dibromo-4-(2,3-difluor-benziloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[4-(2,3-difluor-benziloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[4-(2,6-difluor-benziloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4'-metilsulfanil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-tiofen-2-il-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-benzo[b]tiofen-2-il-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-tiofen-3-il-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-fluor-4'-metilsulfanil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2-fluor-4-tiofen-3-il-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-

31

enocarboxílico; ácido 2-(4-benzofuran-2-il-2-fluor-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-benzo[b]tiofen-2-il-2-fluor-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[4-(2,4-difluor-benzilsulfamoil)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2'-etoxi-3-fluor-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-fluor-2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3'-etoxi-3-fluor-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-fluor-3',4'-dimetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-fluor-2',4'-dimetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-fluor-4'-fenoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3'-acetil-3-fluor-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-fluor-3'-trifluormetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-fluor-4'-trifluormetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; éster metílico de ácido 4-[(2-carboxiciclopent-1-enocarbonil)-amino]-4'-fenoxi-befenil-3-carboxílico; ácido 4-(bifenil-4-ilcarbamoil)-2,5-dihidro-tiofeno-3-carboxílico; ácido 2-(3'-ciano-3-fluor-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-fluor-4'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-cloro-4'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[2-cloro-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2-cloro-3'-ciano-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2-cloro-4'-fenoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-

32

enocarboxílico; ácido 2-(3-cloro-4'-fenoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[4-(2-cloro-6-fluor-benziloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-trifluormetil-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4'-metoxi-3-trifluormetil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-cloro-3'-ciano-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[2-fluor-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2-cloro-4'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2-cloro-4'-metanosulfonil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2-cloro-4'-ciano-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-cloro-4'-ciano-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4'-ciano-3-fluor-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[3-cloro-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3'-ciano-3-trifluormetil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4'-metanosulfonil-3-trifluormetil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4'-fenoxi-3-trifluormetil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3'-ciano-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4'-ciano-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4'-metoxi-2-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(2-metil-4'-fenoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-

33

(4'-ciano-2-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[3,5-dibromo-4-(2,5-difluor-benziloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[4-(3,4-difluor-benziloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[4-(2,5-difluor-benziloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[3,5-dibromo-4-(3,4-difluor-benziloxi)-fenil-carbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[3,5-dibromo-4-(2-cloro-6-fluor-benziloxi)-fenil-carbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-fluor-3'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3,3'-difluor-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-piridin-3-il-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-cloro-4'-metanosulfonil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[2-ciano-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-cloro-4-piridin-3-il-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-fluor-4-piridin-3-il-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(3-fluor-4'-metanosulfonil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4'-metanosulfonil-2-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; éster metílico de ácido 4-[(2-carboxi-ciclo-1-pent-1-enocarbonil)-amino]-bifenil-3-carboxílico; ácido 4-(4-beziloxi-3,5-dibromo-fenilcarbamoil)-2,5-

PI0210165

dihidro-tiofeno-3-carboxílico; ácido 2-(2'-cloro-bifenil-4-ilcarbamoil)-2,5-dihidro-tiofeno-3-carboxílico; ácido 2-[(bifenil-2-ilmetil)-carbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-(4-fenoxi-benzilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[(bifenil-4-ilmetil)-carbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 2-[4'-(2-carboxiciclopent-1-enocarbonilamino)3,3'-dimetoxibifenil-4-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico; ácido 4-(3,5-difluor-3'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-2,5-dihidro-furano-3-carboxílico; ácido 4-[3,5-dibromo-4-(2-cloro-6-fluor-benziloxi)-fenilcarbamoil]-2,5-dihidro-tiofeno-3-carboxílico; éster mono-bifenil-4-il de ácido ciclopent-1-eno-1,2-dicarboxílico; ácido 2-(4-beziloxi-3-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-[3-cloro-4-(2-cloro-6-fluor-benziloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-[3-cloro-4-(2-fluor-benziloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(4-butilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 12-[3-cloro-4-(2-trifluormetil-benziloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(2-bifenil-4-il-metilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(4'-fluor-3,3'-dimetil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(3,5,4'-trifluor-3'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(3,5-difluor-2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(4-bromo-3-metil-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(3,2'-dimetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(3-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(2'-cloro-3-metoxi-

PI0210655

35

bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(3-metoxi-3'trifluormetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(2'-fluor-3-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(3,2',4-trimetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(3'-etoxi-3-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(3,2'-dimetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(3-fluor-2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(3-cloro-2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(2-cloro-2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(2'-metoxi-3-trifluormetil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(2,3,5,6-tetrafluor-2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(2'-metoxi-3-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(3,5-dicloro-2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-[2-(2-metoxi-fenoxi)-5-trifluormetil-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-[2-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)-5-trifluormetil-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-[2-(4-metoxi-fenoxi)-5-trifluormetil-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-[2-(2,4-dicloro-fenoxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(2'-etoxi-3,5-difluor-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluor-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(3,5-difluor-3'-trifluormetoxi-

PI0210955

36

bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(3,5,2'-trifluor-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(3,5-difluor-2',4'-dimetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(2'-metoxi-3-nitro-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico; ácido 2-(3,5-difluor-2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-carboxílico.

Os compostos da fórmula (I) ou da fórmula (Ia) e a serem utilizados de acordo com a invenção podem formar sais com ácidos ou bases inorgânicos ou orgânicos. Exemplos de tais sais são, por exemplo, sais de metal alcalino, em particular sais de sódio e potássio, ou sais de amônio.

Os compostos de fórmula (I) ou de fórmula (Ia) podem ser obtidos através de vários métodos, incluindo o método descrito no documento JP-A-50-121428. Em realizações preferidas dos métodos da invenção, os seguintes métodos de síntese são utilizados.

Método 1: Em uma primeira etapa, os ácidos cicloalceno-1,2-dicarboxílicos podem ser obtidos a partir dos ácidos α,α'-dibromo alcenodicarboxílicos correspondentes conforme descrito por R.N. McDonald e R.R. Reitz, J. Org. Chem. 37, (1972) 2418-2422. Ácido ciclopenteno-1,2-dicarboxílico pode também ser obtido em grande quantidade a partir de ácido pimélico [D.C. Owsley e J.J. Bloomfield, Org. Prep. Proc. Int. 3, (1971) 61-70; R. Willstätter, J. Chem. Soc. (1926), 655-663].

Ácidos dicarboxílicos substituídos no interior do sistema de anéis ou no sistema de anéis podem ser sintetizados em geral através da síntese de cianidrina [Shwu-Jiüan Lee et al., Bull. Inst. Chem. Academia Sinica

PI0210855

Número 40, (1993), 1-10 ou B.R.Baker et al., J. Org. Chem. 13, 1948, 123-133; e B.R. Baker et al., J. Org. Chem. 12, 1947, 328-332; L.A. Paquette et al., J. Am. Chem. Soc. 97, (1975), 6124-6134].

Os ácidos dicarboxílicos podem então ser convertidos aos anidridos ácidos correspondentes por sua reação com anidrido de ácido acético [P. Singh e S.M. Weinreb, Tetrahedron 32, (1976), 2379-2380].

Outros métodos para a preparação de diferentes anidridos ácidos de fórmula (II) são descritos em V.A. Montero et al., J. Org. Chem. 54, (1989), 3664-3667; P. ten Haken, J. Heterocycl. Chem. 7, (1970), 1211-1213; K. Alder, H.Holzrichter, J. Lieb. Annalen d. Chem. 524, (1936), 145-180; K. Alder, E. Windemuth, J. Lieb. Annalen d. Chem. 543, (1940), 56-78; e W. Flaig, J. Lieb. Annalen d. Chem. 568, (1950), 1-33.

Estes anidridos podem então ser reagidos com as aminas correspondentes para dar as amidas desejadas de fm (I) ou de fm (Ia). Esta reação pode ser realizada ou pela utilização das condições reacionais conforme descritas por J.V. de Julien Ortiz et al., J. Méd. Chem. 42, (1999), 3308 (rota designada como A no Exemplo 1) ou pela utilização de 4-dimetilamino piridina (rota designada como B no Exemplo 1).

Método 2: As amidas de fórmula (I) ou de fórmula (Ia) podem também ser sintetizadas pela reação de uma amina de fórmula (IV) com um ácido arilborônico de fórmula geral (V) [M.P. Winters, Tetrahedron Lett., 39, (1998), 2933-2936].

Biarilanilina pode ser sintetizada em geral através de acoplamento catalisado por paládio [G.W. Kabalka et al.,

Chem. Commun., (2001), 775; A. Demeter, Tetrahedron Lett. 38, (1997), 5219-5222; V. Smeckus, Chem. Commun. 22, (1999), 2259-2260].

Método 3: As amidas de fórmula (I) ou de fórmula (Ia) podem também ser sintetizadas pela reação de um derivado halogenado de fórmula (VI) com um ácido arilborônico da fórmula geral (VII) ou fórmula (VIIa) [N.E. Leadbeater, S.M. Resouly, Tetrahedron, 55, 1999, 11889-11894].

Método 4: Os compostos de fórmula (I) [r=0] ou de fórmula (Ia) [r=0] podem ser sintetizados pela reação de uma amina da fórmula (III) com um composto da fórmula (VIII) [Bew, J. Chem. Soc. 1955, 1775-1777].

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados para uma variedade de doenças humanas ou animais, preferivelmente doenças humanas, onde a inibição do metabolismo de piridina é benéfico. Tais doenças são:

- fibrose, uveíte, rinite, asma ou atropatia, em particular, artrose;
- todas as formas de reumatismo;
- eventos imunológicos agudos e distúrbios tais como sépsis, choque séptico, choque endotóxico, sépsis gram-negativa, síndrome do choque tóxico, síndrome da insuficiência respiratória aguda, derrame cerebral, lesão após reperfusão, lesão do SNC, formas de alergia sérias, reações enxerto contra hospedeiro e hospedeiro contra enxerto, doença de Alzheimer ou píresis, restenose, doença inflamatória pulmonar crônica, silicose, sarcose pulmonar, doença da reabsorção óssea. estes eventos imunológicos incluem também uma modulação e supressão desejadas do sistema imune;

PI0210

- todos os tipos de doenças auto-imunes, em particular artrite rematóide, espondilite rematóide, artrite gotosa, esclerose múltipla, diabetes mellitus insulino-dependente e diabetes não insulino-dependente, e lupus eritematóide, colite ulcerativa, Morbus Crohn, doença inflamatória intestinal, bem como outras inflamações crônicas, diarréia crônica;
- distúrbios dermatológicos tais como psoríase;
- atrofia progressiva da retina;
- todos os tipos de infecções incluindo infecções oportunistas.

Os compostos de acordo com a invenção e medicamentos preparados com os mesmos são em geral úteis para o tratamento de distúrbios de proliferação celular, para o tratamento ou profilaxia de doenças e condições imunológicas (como por exemplo doenças inflamatórias, doenças neuroimunológicas, doenças auto-imunes ou outras).

Os compostos da presente invenção são também úteis para o desenvolvimento de medicamentos imunomoduladores e antiinflamatórios ou, de forma mais geral, para o tratamento de doenças onde a inibição da biossíntese de piridina é benéfica.

Os compostos da presente invenção são também úteis para o tratamento de doenças causadas pela proliferação de células malignas, tais como todas as formas de câncer hematológico e sólido. Por esta razão, os compostos de acordo com a invenção e medicamentos preparados com os mesmos são geralmente úteis para a regulação da ativação celular, proliferação celular, sobrevivência celular, diferenciação celular, ciclo celular, maturação celular e

morte celular ou para induzir alterações sistêmicas no metabolismo tais como alterações no metabolismo de açúcares, lipídios ou proteínas. Podem também ser utilizados para promover poiese celular, incluindo crescimento de células do sangue e geração (efeito prohemato-poiético) após depleção ou destruição de células, como causadas por, por exemplo, agentes tóxicos, radiação, imunoterapia, deficiência de crescimento, má nutrição, má absorção, imune-desajuste, anemia e semelhantes, ou para prover um controle terapêutico da geração e degradação tissular, e alteração terapêutica da manutenção celular ou tissular e homeostase das células do sangue.

Estas doenças e condições incluem, mas não estão limitadas a, câncer hematológico (por exemplo, leucemia, linfoma, mieloma) ou tumores sólidos (por exemplo, mama, próstata, fígado, bexiga, pulmão, esofágico, estômago, coloretal, genito-urinário, gastrintestinal, pele, pancreático, cérebro, uterino, cólon, cabeça e pescoço, e ovário, melanoma, astrocitoma, câncer de células pequenas do pulmão, glioma, carcinoma da célula basal e escamosa, sarcomas tais como sarcoma de Kaposi e osteossarcoma), tratamento de distúrbios envolvendo células T tais como anemia aplástica e síndrome de DiGeorge, doença de Graves.

Foi previamente determinado que leflunomida inibe replicação de HCMV em culturas de células. Herpes ocular é a causa mais comum de cegueira infecciosa no mundo desenvolvido. Ocorrem cerca de 50.000 casos por ano apenas nos EUA, dos quais 90% são recorrências de infecções iniciais. Recorrências são tratadas com antivirais e corticosteróides. Citomegalovírus, um outro herpes vírus,

é uma causa comum de dano à retina e cegueira em pacientes com AIDS. Os compostos da presente invenção podem ser utilizados sozinhos ou em combinação com outros compostos antivirais tais como Ganciclovir e Foscarnet no tratamento de tais doenças.

Os compostos da presente invenção podem ainda ser utilizados para doenças que são causadas por infestações protozoárias em seres humanos e animais. Tais protozoários patogênicos veterinários e humanos são preferivelmente parasitas ativos intracelulares do filo Apicomplexa ou Sarcomastigophora, especialmente Trypanosoma, Plasmodia, Leishmania, Babesia e Theileria, Crytosporidia, Sacrocystida, Amoebia, Coccidia e Trichomonadia. Estas substâncias ativas ou as drogas correspondentes são especialmente adequadas para o tratamento malária tropical, causada por *Plasmodium falciparum*, malária terçã, causada por *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale* e para o tratamento de malária quartã, causada por *Plasmodium malariae*. Podem também ser adequados para o tratamento de toxoplasmose, causada por *Toxoplasma gondii*, coccidiose, causada, por exemplo, por *Isospora belli*, sarcosporidiose intestina, causada por *Sarcocystis suihominis*, desinteria causada por *Entamoeba histolytica*, criptosporidiose, causada por *Cryptosporidium parvum*, doença de Chagas, causada por *Trypanosoma cruzi*, doença do sono, causada por *Trypanosoma brucei*, *rhodesiense* ou *gambiense*, leishmaniose cutânea e visceral bem como outras formas de leishmaniose. São também adequados para o tratamento de animais infestados por protozoários patogênicos veterinários, como *Theileria parva*, o patógeno causador da febre da costa

PI0210165

leste bovina, *Trypanosoma congolense* ou *Trypanosoma vivax vivax, Trypanosoma brucei brucei*, patógenos causadores da doença de Nagana do gado na África, *Trypanosoma brucei evansi* causador da surra, *Babesia bigemina*, o patógeno causador da febre do Texas em gado e búfalos, *Babesia bovis*, o patógeno causador da babesiose bovina européia, bem como da babesiose em cães, gatos e ovelhas, *Sarcocystis ovicanis* e *ovifelis* patógenos causadores de sarcocistose em ovelhas, gado e porcos, Crystosporidia, patógenos causadores de criptosporidiose em gado e aves, espécies Eimeria e Isospora, patógenos causadores de coccidiose em coelhos, gado, ovelhas, cabras, porcos e aves, especialmente galinhas e perus. A utilização dos compostos da presente invenção é preferida em particular para o tratamento de infecções de coccidiose ou malária, ou para a preparação de uma droga ou alimento para o tratamento destas doenças. Este tratamento pode ser profilático ou curativo. No tratamento de malária, os compostos da presente invenção podem ser combinados com outros agentes anti-malária.

Os compostos da presente invenção podem ainda ser utilizados em infecções virais ou outras infecções causadas, por exemplo, por *Pneumocystis carinii.*

Os compostos da fórmula (I) ou da fórmula (Ia) e seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser administrados a animais, preferivelmente a mamíferos, e em particular a seres humanos, cães e galinhas como agentes terapêuticos em si, como misturas entre si ou na forma de preparações farmacêuticas as quais permitem uso enteral ou parenteral e que, como constituinte ativo, contêm uma dose efetiva de

43

pelo menos um composto da fórmula (I) ou da fórmula (Ia) ou um sal deste, em adição aos excipientes e aditivos farmaceuticamente inócuos de costume. Os compostos de fórmula (I) ou da fórmula (Ia) podem também ser administrados na forma de seus sais, os quais são obteníveis pela reação dos respectivos compostos com ácidos ou bases fisiologicamente aceitáveis.

Os agentes terapêuticos podem ser administrados oralmente, por exemplo, na forma de pílulas, tabletes, tabletes revestidos, tabletes revestidos de açúcar, cápsulas de gelatina mole ou dura, soluções, xaropes, emulsões ou suspensões ou como misturas aerossóis. A administração, no entanto, pode também ser realizada de forma retal, por exemplo, na forma de supositórios, ou parenteralmente, por exemplo, na forma de injeções ou infusões, ou percutaneamente, por exemplo, na forma de ungüentos, cremes ou tinturas.

Em adição aos compostos ativos de fórmula (I) ou de fórmula (Ia), a composição farmacêutica pode conter ainda veículo ou excipientes costumeiros, usualmente inertes. Assim, as preparações farmacêuticas podem também conter aditivos, tais como, por exemplo, cargas, extensores, desintegrantes, ligantes, glidantes, umectantes, estabilizantes, emulsificantes, conservantes, adoçantes, corantes, flavorizantes ou aromatizantes, substâncias tampão, e além de solventes ou solubilizantes ou agentes para conseguir efeito de armazenagem, bem como sais para alterar a pressão osmótica, agentes de revestimento ou anti-oxidantes. Podem conter também dois ou mais compostos da fórmula (I) ou da fórmula (Ia) ou seus sais

farmacologicamente aceitáveis e também outras substâncias terapeuticamente ativas.

Assim, os compostos da presente invenção podem ser utilizados na forma de apenas uma substância ou em combinação com outros compostos ativos - por exemplo, com medicamentos já conhecidos para o tratamento das doenças mencionadas acima, neste caso um efeito aditivo amplificador favorável foi observado. Quantidades adequadas a serem administradas a humanos varia de 5 a 500 mg.

Para preparar as preparações farmacêuticas, podem ser utilizados excipientes inorgânicos ou orgânicos farmaceuticamente inertes. Para preparar pílulas, tabletes, tabletes revestidos e cápsulas de gelatina dura, podem ser utilizados, por exemplo, lactose, amido de milho ou derivados deste, talco, ácido esteárico ou seus sais, etc. Excipientes para cápsulas de gelatina mole e supositórios são, por exemplo, gorduras, ceras, polióis semi-sólidos e líquidos, óleos naturais ou temperados, etc. Excipientes adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, sacarose, açúcar invertido, glicose, polióis, etc. Excipientes adequados para a produção de injeções são, por exemplo, água, álcoois, glicerol, polióis ou óleos vegetais.

A dose pode variar dentro de um limite amplo e deve ser adequada às condições individuais em cada caso individual. Para as utilizações acima, a dosagem apropriada irá variar dependendo do modo de administração, da condição particular a ser tratada e do efeito desejado. Em geral, resultados satisfatórios são alcançados a taxas

PI0210165

45

de dosagem de cerca de 1 a 100 mg/kg de peso corporal do animal, preferivelmente 1 a 50 mg/kg. Taxas de dosagem adequadas para mamíferos maiores, por exemplo, seres humanos, são da ordem de cerca de 10 mg a 3 g/dia, convenientemente administradas uma vez, em doses divididas de 2 a 4 vezes ao dia, ou em forma de liberação controlada.

Em geral, uma dose diária de aproximadamente 10 mg a 5000 mg, preferivelmente 50 a 500 mg, por indivíduo é apropriada no caso de administração oral, que é a forma preferida de administração de acordo com a invenção. No caso de outras formas de administração, a dose diária fica em faixas semelhantes.

Os compostos de fórmula (I) ou de fórmula (Ia) podem também ser utilizados na forma de um precursor (pró-droga) ou uma forma adequadamente modificada, que libere o composto ativo *in vivo*. Tais precursores tal como as realizações preferidas de R^6 podem ser obtidos, por exemplo, pelo mascaramento do grupo ácido livre com um grupo éster, o qual é então por sua vez transformado no grupo ácido livre *in vivo* [F.W. Sum et al., Bioorg. & Méd. Chem. Lett. 9 (1999), 1921-1926; Ada Rephaeli et al., Drug Development Research 50 (2000) 379-391; H. Ishikawa, Current Med. Chem. 6 (1999), 575-597]. Também tais precursores para as realizações preferidas de R^5 podem ser obtidos, por exemplo, pelo mascaramento da amidina com um grupo hidroxi, o qual é então por sua vez transformado na amidina livre *in vivo* [R.M. Scarborough, J. Méd. Chem. 43, 19, (2000), 3454-3473].

A invenção é ilustrada adicionalmente pelos exemplos, Tabela 1 e Figura 1 não limitantes a seguir.

PI0210955

A Figura 1 mostra a redução da proliferação de células de linfócito humano causada pelo ácido 2-(bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico utilizado em uma concentração de 100 μM.

Os exemplos a seguir mostram exemplos de síntese dos compostos da presente invenção e demonstram seu efeito inibidor de DHODH.

Exemplos

1. Síntese de compostos de fórmula (I)

Os compostos de fórmula (I) foram obtidos através da rota de síntese (A) ou (B). As aminas foram adquiridas da Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Grünwalder Weg 30, D-82041 Deisenhofen, Maybridge, plc Trevillet, Tintagel, Cornwall PL34 OHW, Inglaterra, ou sintetizadas por um procedimento geral para biarilanilinas.

Síntese de éter 4-aminofenilbenzil

Uma mistura de p-nitrofenol (5 ml), NaOH (7,5 mmol), água (10 ml), *i*-propanol (10 ml), CH_2Cl_2 (15 ml), $Et_3N^+CH_2Ph^*Cl^-$ (1,4 mmol) e cloreto de benzila (5,8 mmol) foi posta sob agitação por 2 dias. A camada inferior foi separada, lavada com uma solução de Na_2CO_3, então com água, e evaporada à secura para um rendimento de 60%. Uma mistura de pó de ferro (1,3 g), água (3 ml), AcOH (0,25 ml), NH_4Cl (0,08 g), etanol (5 ml) e o composto nitro (5,2 mmol) foi posta em refluxo sob agitação a 60-70°C por 2 horas. O precipitado de óxido de ferro foi filtrado e lavado com 30 ml de etanol. Os líquidos combinados foram evaporados à secura. O resíduo foi diluído com água, retirado por filtração, lavado com água, secado a <70°C e

PI0211055

re-precipitado a partir de CCl_4 com hexano. Rendimento 50%.

Procedimento geral para a síntese de biarilanilinas

Procedimento geral I:

Brometo de arila (100 mg, 1 eq), ácido aril- ou heteroaril-borônico (1,2 eq, 0,6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$, e carbonato de césio (1,5 eq) foram dissolvidos em uma mistura de 1,2-dimetoxietano (3 ml) e água (1 ml). A mistura foi posta sob agitação por 16 h sob refluxo. A mistura foi então deixada resfriar até a temperatura ambiente. Após separação das fases aquosa e orgânica, a fase aquosa foi lavada com EtOAc e as fases orgânicas combinadas foram concentradas, e então purificadas por cromatografia de camada fina preparativa (Merck, 20x20 cm, sílica gel 60 F_{254}, 1 mm) utilizando (*n*-hexano:EtOAc, 8:2) como eluente.

Procedimento geral II:

Ácido arilborônico (2,5 eq), preto de paládio (0,25 eq), fluoreto de potássio (6,5 eq) e 4-iodoanilina (1 eq) foram triturados em n-butanol (1 eq) e postos sob agitação por 8 horas sob refluxo. A mistura reacional foi filtrada, e o solvente removido a vácuo e o resíduo purificado por cromatografia em sílica gel utilizando hexano:EtOAc (7:3) como eluente.

Procedimento geral para a síntese de compostos de fórmula (I)

Rota de Síntese (A):

Uma solução da amina correspondente (1 eq) foi adicionada lentamente a uma solução do ácido dicarboxílico (1 eq) em tolueno a 60°C. A mistura foi posta sob agitação

PI0211055

nesta temperatura por 1 hora, então deixada resfriar até a temperatura ambiente e filtrada. O precipitado foi lavado com HCl 2M e então recristalizado a partir de etanol:água (1:1). A amida assim obtida foi caracterizada por HPLC-espectroscopia de massa.

Rota de Síntese (B):

Uma solução da amina correspondente (1 eq) em diclorometano anidro foi adicionada lentamente a uma solução do anidrido do ácido dicarboxílico (1 eq) e 4-dimetilaminopiridina (1 eq) em diclorometano anidro a temperatura ambiente. Após 16 horas, a mistura foi concentrada por evaporação a vácuo. O resíduo foi tomado em acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com água, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo obtido era a amida correspondente que foi caracterizada por HPLC-espectroscopia de massa.

Rota de Síntese (C):

Uma solução da amina correspondente (1 eq) em diclorometano anidro foi adicionada lentamente a uma solução do anidrido do ácido dicarboxílico (1 eq) em diclorometano anidro a temperatura ambiente. Após 16 horas, a mistura foi concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi tomado em acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com água, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo obtido era a amida correspondente que foi caracterizada por HPLC-espectroscopia de massa.

Os compostos 1 e 2 foram sintetizados como descrito nos métodos A e B. Os compostos de 13 a 52 foram

sintetizados de acordo com o método C. Todos os demais compostos foram sintetizados conforme descrito no método B.

Exemplos:

(Composto 1) (Rota de Síntese A)

Uma solução de 117 mg (0,5 mmol) de hidrocloreto de 4-benziloxifenilamina em 1 ml de tolueno foi adicionada lentamente a uma solução de 69 mg (0,5 mmol) de 5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[a]furano-1,3-diona em 2 ml de tolueno a 60°C. A mistura foi posta sob agitação nesta temperatura por 1 hora, então resfriada para a temperatura ambiente e filtrada. O precipitado foi lavado com HCl 2M e então recristalizado a partir de etanol/água (1:1) produzindo 158 mg (85%) do produto.

(Composto 2) (Rota de Síntese A)

Uma solução de 8,6 g (51 mmol) de bifenil-4-amina em 50 ml de tolueno foi adicionada lentamente a uma solução de 7,0 g (51 mmol) de 5,6-dihidro-4*H*-ciclopenta[a]furano-1,3-diona em 50 ml de tolueno a 60°C. A mistura foi posta sob agitação nesta temperatura por 1 hora, então resfriada para a temperatura ambiente e filtrada. O precipitado foi lavado com HCl 2M e então recristalizado a partir de etanol:água (1:1) produzindo 14 g (91%) do produto.

(Composto 47) (Rota de Síntese C)

Ácido 2,5-dihidrofurano-3,4-dicarboxílico (1 eq) foi dissolvido em diclorometileno anidro e foi adicionado anidrido acético (10 eq). A mistura foi posta sob agitação por 15 horas a temperatura ambiente. O solvente foi removido a vácuo. A anilina (1 eq) foi adicionada ao produto sólido e dissolvida em diclorometileno anidro. A mistura foi posta sob agitação Poe 15 horas a temperatura

PI0210155

ambiente. O solvente foi removido a vácuo e o produto foi recristalizado a partir de etanol:água (1:1). Rendimento: 75-90%.

(Composto 49) (Rota de Síntese C)

Ácido 4-(bifenil-4-ilcarbamoil)-2,5-dihidro-tiofeno-3-carboxílico (1 eq) foi sintetizado pela Rota de Síntese C e ácido 3-clorofenoxibenzóico (10 eq) foram dissolvidos em diclorometileno. A mistura foi posta sob agitação por 5 horas a temperatura ambiente. Após separação do solvente, o produto foi cristalizado a partir de etanol:água (1:1). Rendimento: 51%.

Síntese de anidrido 2,5-dihidro-tiofeno-3,4-dicarboxílico

A uma solução de éster metílico de ácido 4-oxotetrahidro-tiofeno-3-carboxílico (4 g, 25 mmol) em metanol (7 ml), resfriada a 0°C, foi adicionada uma solução de cianeto de potássio (1,68 g, 30 mmol) em água (10 ml). A mistura foi acidificada com ácido acético (1,5 ml, 25 mmol) e posta sob agitação a 0°C por 8 horas. Então a mistura foi acidificada com H_3PO_4 e diluída com salmoura (50 ml) e extraída com CH_2Cl_2 (4 x 30 ml). As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de sódio e concentradas para produzir éster metílico de ácido 4-ciano-tetrahidro-tiofeno-3-carboxílico com 75% de rendimento.

Éster metílico de ácido 4-ciano-tetrahidro-tiofeno-3-carboxílico (3,5 g, 18,7 mmol) foi posto em refluxo em uma mistura de ácido acético (10 ml) e HCl concentrado (15 ml) por 20 horas. A solução foi diluída com água (50 ml) e então clarificada com carvão ativo. A mistura reacional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo

PI0210656

foi dissolvido em água (30 ml) e concentrado novamente. O resíduo sólido foi triturado com acetona, filtrado a partir de cloreto de amônio e concentrado a vácuo para produzir éster 4-metílico de ácido 3-hidroxi-tetrahidro-tiofeno-3,4-dicarboxílico com um rendimento de 80%.

Uma solução de éster 4-metílico de ácido 3-hidroxi-tetrahidro-tiofeno-3,4-dicarboxílico (2,87 g, 14,9 mmol) em anidrido acético (20 ml) foi posta em refluxo por 4 h. A mistura reacional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi triturado com acetona, secado sobre Na_2SO_4 e concentrado a vácuo. O produto sólido foi recristalizado a partir de benzeno para produzir anidrido 2,5-dihidro-tiofeno-3,4-dicarboxílico com um rendimento de 26%.

Síntese de ácido 2,5-dihidro-furano-3,4-dicarboxílico

2,3 g (0,1 mol) de sódio foram pulverizados sob tolueno e o solvente foi substituído por 75 ml de éter. 11 ml (0,1 mol) de metilglicolato foram adicionados à mistura sob agitação até que cessou a liberação de gás hidrogênio. Ao derivado sódico anidro remanescente após destilação do éter, foi adicionada uma solução de 10 ml (0,12 mol) de metilacrilato destilado em 50 ml de DMSO enquanto a reação era mantida a 4°C. Após 15 minutos a solução foi posta sob agitação por um período adicional de 30-40 minutos a temperatura ambiente, e derramada em H_2SO_4 aquoso a 4°C e extraída com éter. Lavagem da camada orgânica com uma solução saturada de NaCl, secagem sobre Na_2SO_4 e remoção do éter foram seguidas pela destilação sob pressão reduzida para produzir 4,5 g (31%) de éster metílico de ácido 4-oxo-tetrahidro-furano-3-carboxílico.

A uma solução sob agitação de 3,9 g (60 mmol) de KCN em 5,5 ml de água a 4°C, foi adicionada uma solução de 2,9 g (20 mmol) de éster metílico de ácido 4-oxo-tetrahidro-furano-3-carboxílico em éter (26 ml). Ao precipitado de sais, foram adicionados 3,5 ml de H_2SO_4 (18N) e posto sob agitação por 16 horas. Então a solução orgânica foi separada, os sais foram lavados duas vezes com benzeno, secados sobre sulfato de sódio e concentrados a vácuo para produzir éster metílico de ácido 4-ciano-tetrahidro-furano-3-carboxílico.

Éster metílico de ácido 4-ciano-tetrahidro-furano-3-carboxílico foi dissolvido em 4,9 ml de piridina e tratado com 4,4 ml (60 mmol) de $SOCl_2$ durante 90 minutos sob nitrogênio a 4°C. A solução resultante foi aquecida até a temperatura ambiente, posta sob agitação por 6 horas e derramada em 40 ml de água a 40c e extraída com benzeno. Os extratos combinados foram secados e concentrados a vácuo para produzir com um rendimento de 90% éster metílico de ácido 4-ciano-2,5-dihidro-furano-3-carboxílico.

1,1 g de éster metílico de ácido 4-ciano-2,5-dihidro-furano-3-carboxílico foi posto em refluxo por 3 horas em 6 ml de HCl conc. A solução foi deixada em repouso por uma noite a 5°C. Então o precipitado (0,55 g) foi retirado por filtração e a solução aquosa foi evaporada a vácuo, e o resíduo foi tratado com EtOAc. A solução orgânica foi secada e evaporada a vácuo para produzir 0,4 g de precipitado. Os precipitados combinados foram purificados sobre sílica gel para produzir ácido 2,5-dihidro-furano-3,4-dicarboxílico (0,8 g).

1a. Síntese de compostos de fórmula (Ia)

O composto 11 foi sintetizado como descrito no método B.

PI0211055

2. Ensaio de Inibição da atividade da DHODH

A mistura de ensaio padrão continha 50µM de diciclo ubiquinona, 100 µM de dihidroorotato, 60 µM de 2,6-dicloroindofenol, bem como 20 mU de DHODH. A atividade volumétrica da enzima recombinante utilizada foi de 30 U/ml. As determinações foram conduzidas em TrisHCl 50 mM (150 mM KCl, Triton X-100 a 0,1%, pH 8,0) a 30°C em um volume final de 1 ml. Os componentes foram misturados, e a reação foi iniciada pela adição de dihidroorotato. O curso da reação foi seguido pela determinação espectrofotométrica do decaimento da absorção a 600 nm por 2 minutos.

Os estudos inibitórios foram conduzidos em um ensaio padrão com quantidades variáveis adicionais do inibidor. Para a determinação dos valores IC_{50} (concentração do inibidor necessária para 50% de inibição) pelo menos cinco diferentes concentrações foram aplicadas.

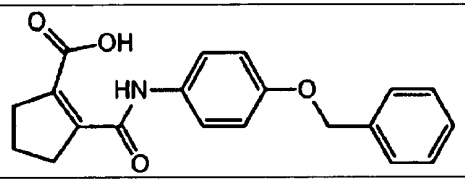
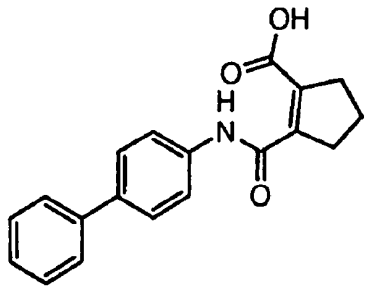
Estas investigações foram realizadas com DHODH recombinante humana bem como DHODH recombinante de murino providas pelo Prof. M. Löffler, Marburg, Alemanha [M. Löffler, Chem. Biol. Interact. 124, (2000), 61-76].

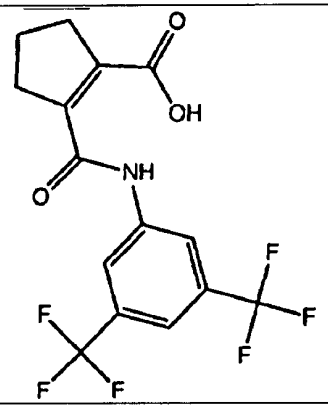
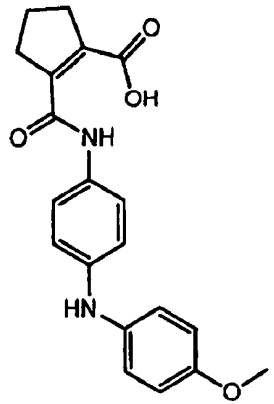
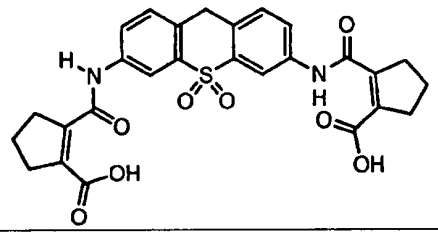
Como referência o metabólito ativo de leflunomida A77-1726 (Composto 12) foi utilizado [J. Jöckel et al., Biochemical Pharmacology 56 (1998), 1053-1060].

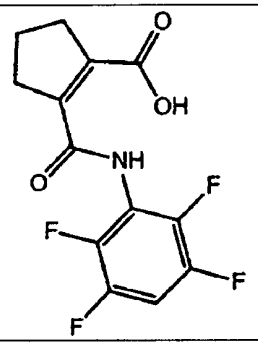
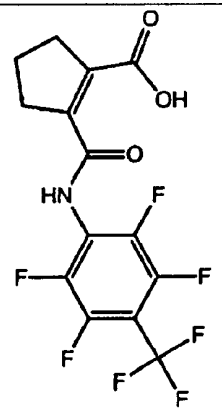
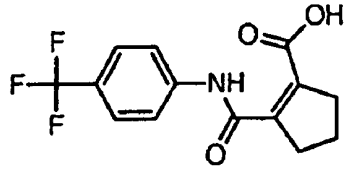
Os resultados do ensaio de inibição são mostrados na Tabela 1 a seguir. Fica evidente a partir da comparação dos valores IC_{50} que os compostos utilizados na presente invenção não apenas apresentam uma atividade inibitória comparável ou mesmo maior sobre a enzima humana que o metabólito ativo de leflunomida, mas também uma maior especificidade para a enzima.

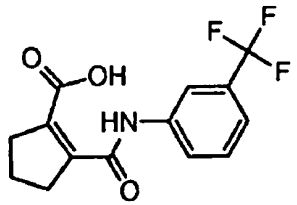
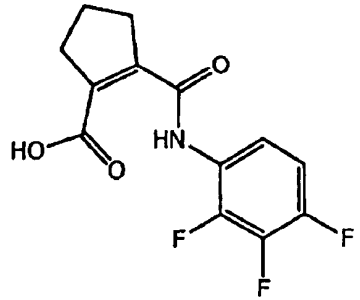
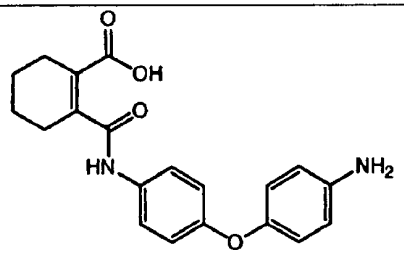
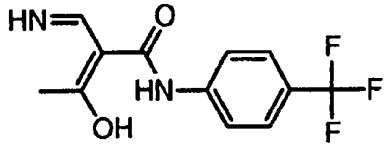
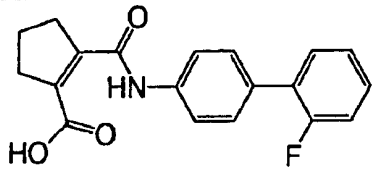
Tabela 1: abreviações: N.D. = não determinada, m_C = centro do multipleto

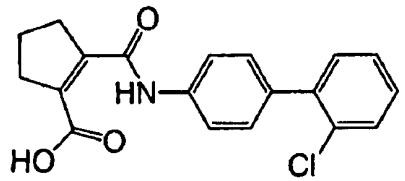
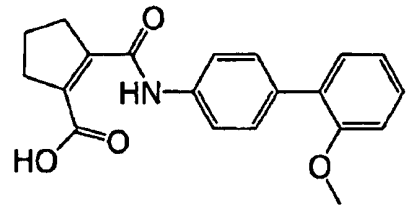
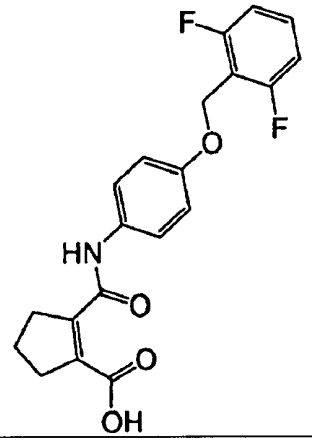
a atividade de inibição é definida como: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

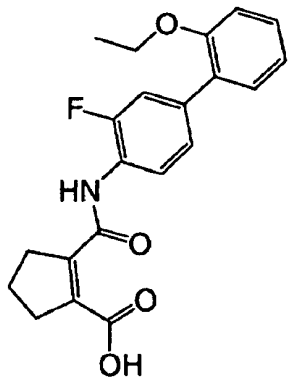
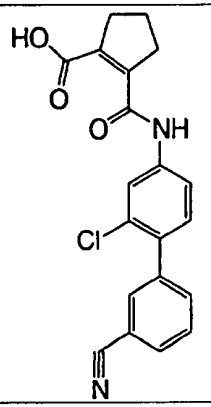
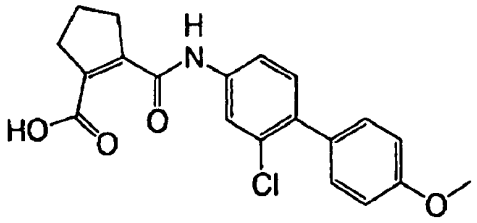
N	Estrutura	^{1}H-NMR	Massa Molecular [g/mol]	HPLC/ MS (ESI)	Valor IC_{50} humano [µM]	Valor IC_{50} murino [µM]	razão Valor IC_{50} [µM]
01		N.D.	337,37	338 $[M+H]^+$	0,350	8,2	N.D.
02		δ= 1,93(m_C,2H,CH_2), 2,66(m_C, 2H,CH_2), 2,79(m_C,2H,CH_2), 7,33(m,1H,CH_{ar}), 7,45(m,1H, CH_{ar}), 7,64(m,1H,CH_{ar}), 7,72 (m_C,2H,CH_{ar}), 10,34(s,1H,NH)	307,35	306 $[M-H]^+$	0,690	4,0	N.D.

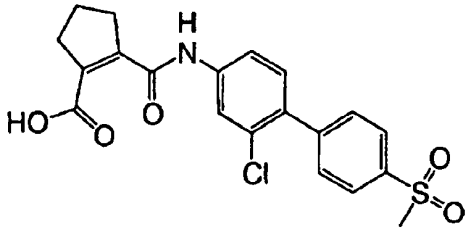
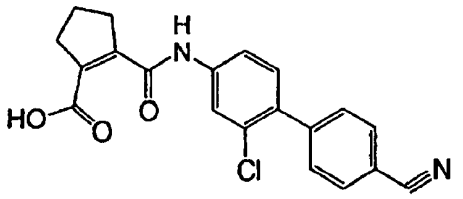
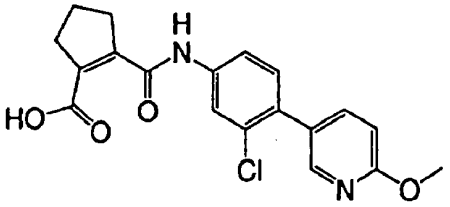
03		N.D.	367,24	366 $[M-H]^+$	1,0	N.D.	N.D.
04		N.D.	352,39	353 $[M+H]^+$	1,0	fraca-mente ativo	N.D.
05		N.D.	536,55	537 $[M+H]^+$	1,1	fraca-mente ativo	N.D.

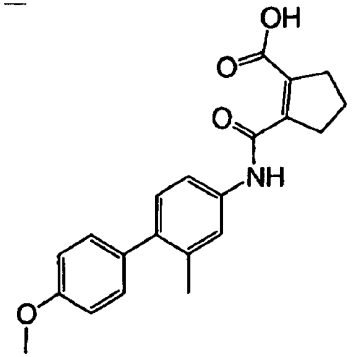
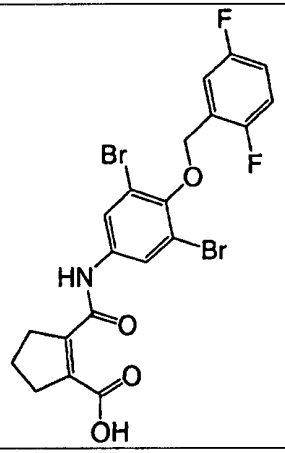
06		N.D.	303,21	302 $[M-H]^+$	1,3	N.D.	N.D.
07		N.D.	371,21	370 $[M-H]^+$	1,6	N.D.	N.D.
08		N.D.	299,25	300 $[M+H]^+$	1,6	0,93	N.D.

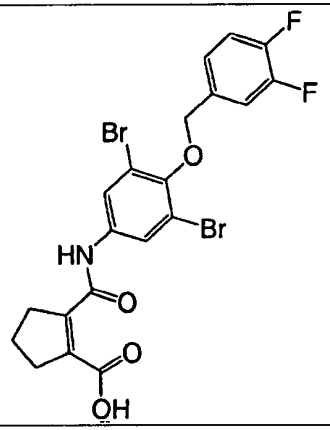
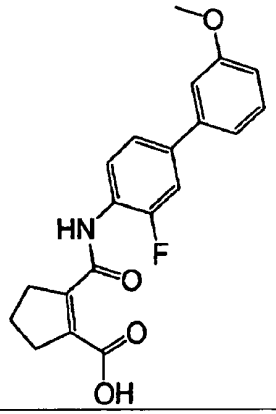
09		N.D.	299,25	300 $[M+H]^+$	6,8	55	N.D.
10		N.D.	285,22	286 $[M+H]^+$	6,8	N.D.	N.D.
11		N.D.	352,38	353 $[M+H]^+$	7,0	N.D.	N.D.
12		N.D.	272,22		0,670	0,20	N.D.
13		δ= 1,91 (m_C, 2H, CH_2), 2,65 (m_C, 2H, CH_2), 2,78 (m_C, 2H, CH_2), 7,27-7,51 (m, 6H, CH_{Ar}),	325	326 $[M+H]^+$	A	C	C

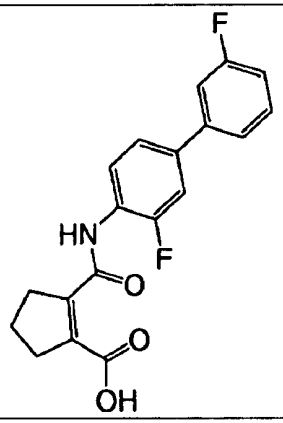
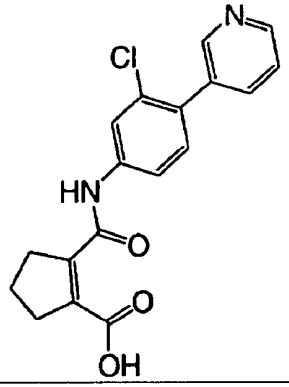
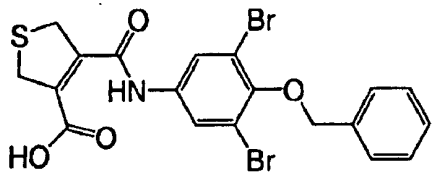
		7,72(d,2H,CH_{Ar}), 10,40(s,1H, NH), 12,67(s,1H,OH)					
14		δ= 1,95(m_C,2H,CH_2), 2,65(m_C, 2H,CH_2), 2,78(m_C,2H,CH_2), 7,35-7,72(m,8H,CH_{Ar}), 10,36 (s,1H,NH), 12,66(s,1H,OH)	341	342 $[M+H]^+$	A	C	C
15		δ= 1,94(m_C,2H,CH_2), 2,66(m_C, 2H,CH_2), 2,79(m_C,2H,CH_2), 3,76(s,3H,O-CH_3), 7,01-7,67 (m,8H,CH_{Ar}), 10,30(s,1H,NH)	337	338 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
16		δ= 1,90(m_C,2H,CH_2), 2,57(m_C, 2H, CH_2), 2,76(m_C,2H,CH_2), 5,08(s,2H,CH_2-O), 6,95-7,57 (m,7H,CH_{Ar}), 10,11(s,1H,NH), 11,33(s,1H,OH)	373	374 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.

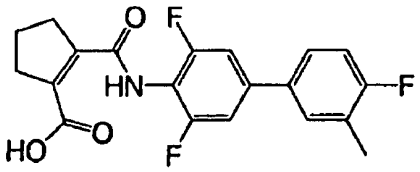
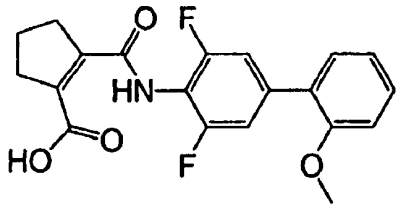
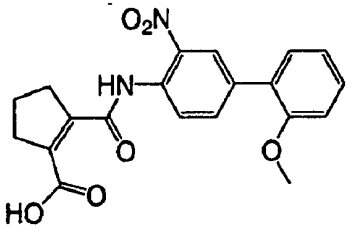
17		δ= 1,04 (m_C, 3H, O-CH_2-CH_3), 1,65 (m_C, 2H, CH_2), 2,45 (m_C, 2H, CH_2), 2,55 (m_C, 2H, CH_2), 3,82 (m_C, 2H, O-CH_2-CH_3), 6,75-6,87 (m, 2H, CH_{Ar}), 7,06-7,28 (m, 4H, CH_{Ar}), 7,71-7,77 (m, 1H, CH_{Ar}), 10,23 (s, 1H, NH), 12,83 (s, 1H, OH)	369	370 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
18		δ= 1,7 (m_C, 2H, CH_2), 2,60 (m_C, 2H, CH_2), 2,73 (m_C, 2H, CH_2), 7,36-7,91 (m, 7H, CH_{Ar}), 10,61 (s, 1H, NH), 12,61 (s, 1H, OH)	366	367 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
19		δ= 2,16 (m_C, 2H, CH_2), 2,89 (m_C, 2H, CH_2), 3,01 (m_C, 2H, CH_2), 4,03 (s, 3H, O-CH_3), 7,23-8,15 (m, 7H, CH_{Ar}), 10,66 (s, 1H, NH),	371	372 $[M+H]^+$	A	A	A

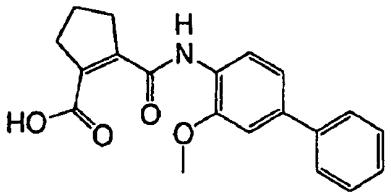
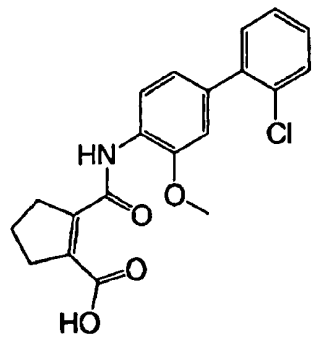
		13,00(s,1H,OH)					
20		δ= 2,7(m_C,2H,CH_2), 2,79(m_C, 2H,CH_2), 2,90(m_C,2H,CH_2), 3,40(s,3H,SO_2-CH_3), 7,54-8,14(m,7H,CH_{Ar}), 10,65(s, 1H,NH), 12,83(s,1H,OH)	429	420 $[M+H]^+$	B	N.D.	N.D.
21		δ= 1,86(m_C,2H,CH_2), 2,59(m_C, 2H,CH_2), 2,71(m_C,2H, CH_2), 7,33-7,90(m,7H, CH_{Ar}), 10,44 (s,1H,NH), 12,62(s,1H,OH)	366	367 $[M+H]^+$	B	N.D.	N.D.
22		δ= 1,74(m_C,2H,CH_2), 2,48(m_C, 2H,CH_2), 3,71(s,3H,O-CH_3), 6,70-8,02(m,6H,CH_{Ar}), 10,28 (s,1H,NH), 12,48(s,1H,OH)	372	373 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.

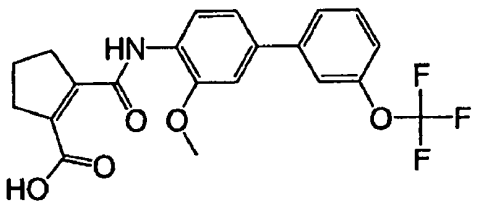
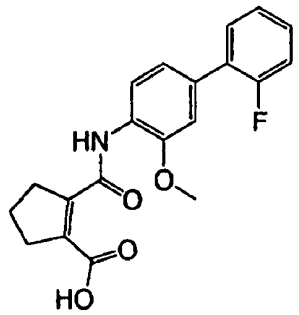
23		δ= 1,92(m_C,2H,CH_2), 2,50(s, 3H,CH_3), 2,66(m_C,2H,CH_2), 2,79(m_C,2H,CH_2), 3,79(s, 3H,O-CH_3), 6,97-7,54(m,7H, CH_{Ar}), 10,20(s,1H,NH), 12,00(s,1H,OH)	351	352 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
24		δ= 1,92(m_C,2H,CH_2), 2,64(m_C, 2H, CH_2), 2,74(m_C,2H,CH_2), 5,02(s,2H,O-CH_2), 7,28-7,93 (m,5H,CH_{Ar}), 10,41(s,1H,NH), 12,68(s,1H,OH)	529	530 $[M+H]^+$	A	B	C

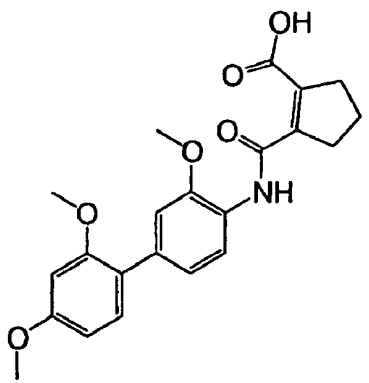
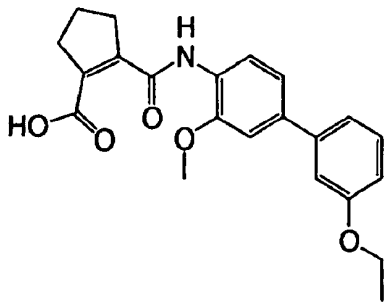
25		δ= 1,83(m_C,2H,CH_2), 2,55(m_C, 2H, CH_2), 2,65(m_C,2H,CH_2), 4,86(s,2H,O-CH_2), 7,28-7,85 (m,5H,CH_{Ar}), 10,34(s,1H,NH), 12,56(s,1H,OH)	529	530 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
26		δ= 1,89(m_C,2H,CH_2), 2,69(m_C, 2H,CH_2), 2,80(m_C,2H,CH_2), 3,83(s,3H,O-CH_3), 6,92-8,09 (m,7H,CH_{Ar}), 10,57(s,1H,NH)	355	356 $[M+H]^+$	A	C	C

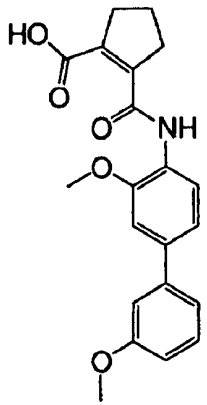
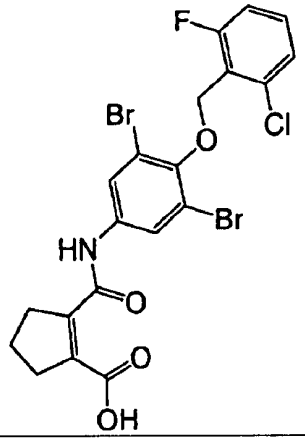
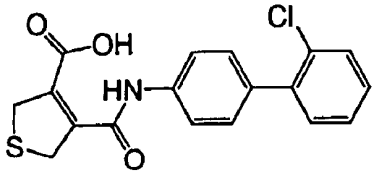
27		δ= 1,67(m_C,2H,CH_2), 2,47(m_C, 2H,CH_2), 2,58(m_C,2H,CH_2), 6,94-7,91(m,7H,CH_{Ar}), 10,40 (s,1H,NH), 12,81(s,1H,OH)	343	344 $[M+H]^+$	A	C	N.D.
28		δ= 1,92(m_C,2H,CH_2), 2,66(m_C, 2H,CH_2), 2,77(m_C,2H,CH_2), 7,41-8,62(m,7H,CH_{Ar}), 10,62 (s,1H,NH), 12,68(s,1H,OH)	342	343 $[M+H]^+$	B	N.D.	N.D.
29		δ= 3,93(m_C,2H,CH_2), 4,03 (m_C,2H,CH_2), 4,87(s,2H,O-CH_3), 7,30-7,83(m,7H, CH_{Ar}), 10,49(s,1H,OH)	511	512 $[M+H]^+$	A	C	B

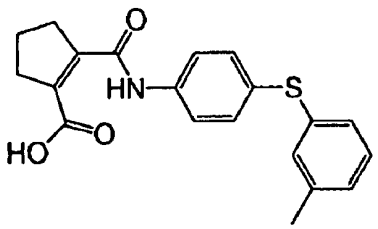
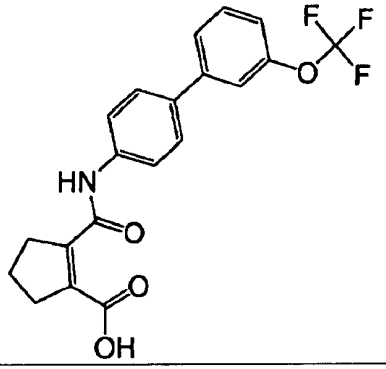
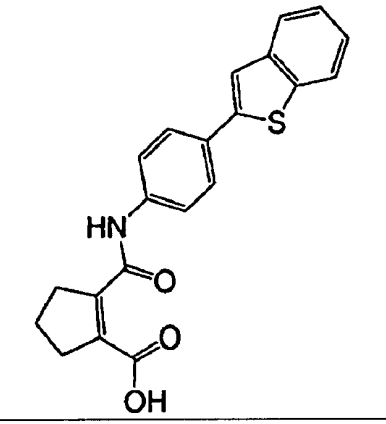
30		δ(CD_3OD)= 1,91(m_C,2H,CH_2), 2,32(s,3H,CH_3), 2,84(m_C,2H, CH_2), 2,93(m_C,2H,CH_2), 7,11(m_C,1H,CH_{Ar}), 7,29(s,1H, CH_{Ar}), 7,32(s,1H,CH_{Ar}), 7,43-7,56(m,2H,CH_{Ar})	375	376 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
31		δ(CD_3OD)= 2,00(m_C,2H,CH_2), 2,84(m_C,2H,CH_2), 2,94(m_C,2H, CH_2), 3,83(s,3H,O-CH_3), 7,00-7,10(m,2H,CH_{Ar}), 7,18 (s,1H,CH_{Ar}), 7,21(s,1H,CH_{Ar}), 7,31-7,39(m,2H,CH_{Ar})	373	374 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
32		δ= 1,90(m_C,2H,CH_2), 2,64(m_C, 2H,CH_2), 2,74(m_C,2H,CH_2), 3,76(s,3H,O-CH_3), 7,03(m_C, 1H,CH_{Ar}), 7,11(m_C,1H,CH_{Ar}), 7,34(s,1H,CH_{Ar}), 7,36(s,1H, CH_{Ar}), 7,72-7,82(m,2H,CH_{Ar}),	382	383 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.

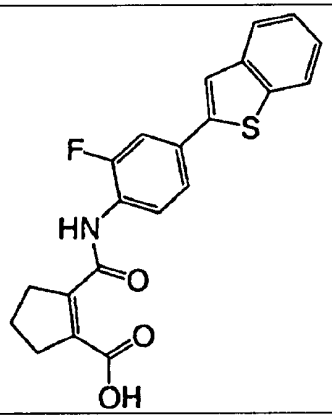
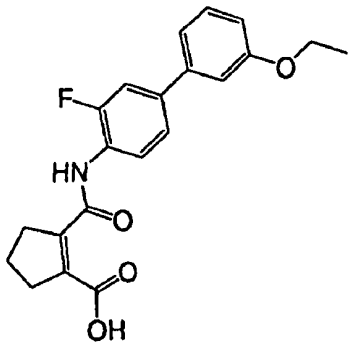
		8,02(s, 1H,CH_{Ar}), 10,59(s, 1H,NH), 12,85(s,1H,OH)					
33		δ= 1,85(m_C,2H,CH_2), 2,71(m_C, 2H,CH_2), 2,80(m_C,2H,CH_2), 3,92(s,3H,O-CH_3), 7,22(m_C, 1H,CH_{Ar}), 7,29-7,36(m,2H, CH_{Ar}), 7,45(m_C,2H,CH_{Ar}), 7,67 -7,71(m,2H,CH_{Ar}), 8,18(m_C,1H, CH_{Ar}), 10,17(s,1H,NH)	337	338 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
34		δ= 1,85(m_C,2H,CH_2), 2,71(m_C, 2H,CH_2), 2,80(m_C,2H,CH_2), 3,85(s,3H,O-CH_3), 6,98(m_C, 1H,CH_{Ar}), 7,10(m_C,1H,CH_{Ar}), 7,37-7,46(m,3H,CH_{Ar}), 7,55 (m_C,1H,CH_{Ar}), 8,17(m_C,1H, CH_{Ar}), 10,19(s,1H,NH)	371	372 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.

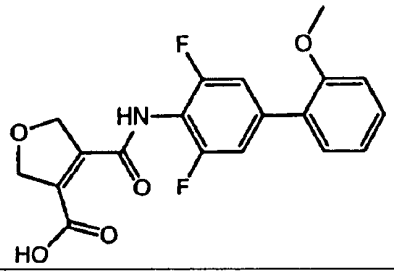
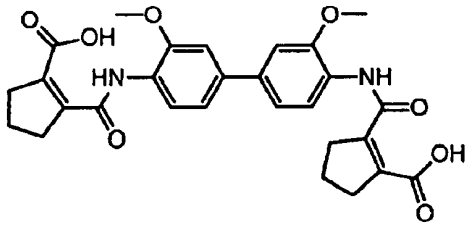
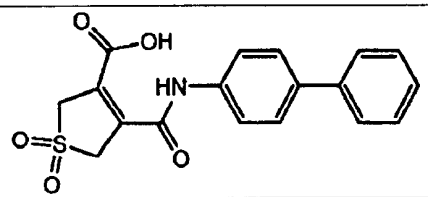
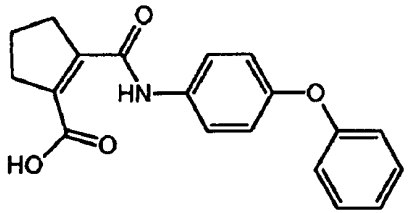
35		δ= 1,84(m_C,2H,CH_2), 2,71(m_C, 2H,CH_2), 2,80(m_C,2H,CH_2), 3,93(s,3H,O-CH_3), 7,26-7,35(m,3H,CH_{Ar}), 7,57 (m_C, 1H,CH_{Ar}), 7,67(s,1H,CH_{Ar}), 7,74(m_C,1H,CH_{Ar}), 8,23(m_C,1H, CH_{Ar}), 10,33(s,1H,NH)	421	422 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
36		δ= 1,85(m_C,2H,CH_2), 2,71(m_C, 2H,CH_2), 2,80(m_C,2H,CH_2), 3,88(s,3H,O-CH_3), 7,11(m_C, 1H,CH_{Ar}), 7,19(s,1H,CH_{Ar}), 7,25-7,42(m_C,3H, CH_{Ar}), 7,56 (m_C,1H,CH_{Ar}), 8,20(m_C,1H, CH_{Ar}), 10,23(s,1H,NH)	355	356 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.

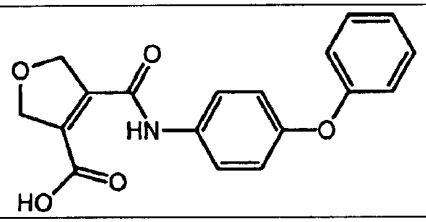
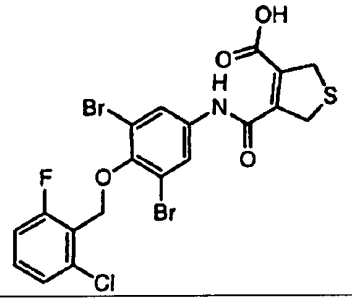
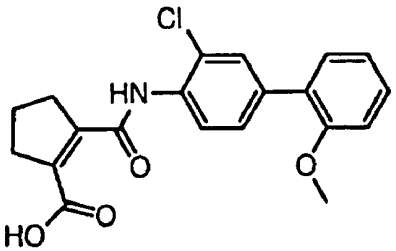
37		δ= 1,84 (m_C,2H,CH_2), 2,71 (m_C, 2H,CH_2), 2,79 (m_C,2H,CH_2), 3,76 (s,3H,O-CH_3), 3,79 (s,3H,O-CH_3), 3,83 (s,3H, O-CH_3), 6,60 (m_C,1H,CH_{Ar}), 6,64 (m_C,1H,CH_{Ar}), 7,98 (m_C,1H, CH_{Ar}), 7,08 (m_C,1H,CH_{Ar}), 7,24 (m_C,1H,CH_{Ar}), 8,04 (m_C,1H, CH_{Ar}), 10,24 (s,1H,NH)	397	398 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
38		δ= 1,34 (m_C,3H,O-CH_2CH_3), 1,84 (m_C,2H,CH_2), 2,71 (m_C,2H,CH_2), 2,80 (m_C,2H,CH_2), 3,92 (s,3H,O-CH_3), 4,09 (m_C,2H,O-CH_2CH_3), 6,90 (m_C,1H, CH_{Ar}), 7,18-7,24 (m_C,1H,CH_{Ar}), 7,34 (m_C,1H,CH_{Ar}), 8,17 (m_C,1H,CH_{Ar}), 10,20 (s,1H, NH)	381	382 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.

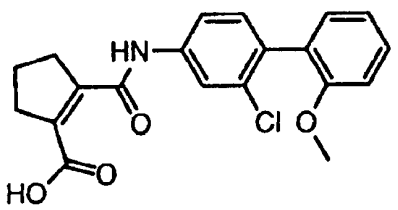
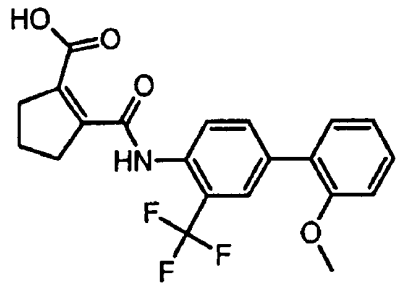
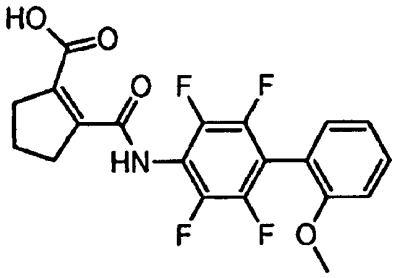
39		δ= 1,84 (m_C,2H,CH_2), 2,71 (m_C, 2H,CH_2), 2,80 (m_C,2H,CH_2), 3,82 (s,3H,O-CH_3), 3,92 (s,3H, O-CH_3), 6,92 (m_C,1H,CH_{Ar}), 7,20-7,26 (m,3H,CH_{Ar}), 7,28 (m_C,1H,CH_{Ar}), 7,36 (m_C,1H, CH_{Ar}), 8,19 m_C,1H,CH_{Ar}), 10,24 (s,1H,NH)	367	368 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
40		δ= 1,91 (m_C,2H,CH_2), 2,63 (m_C, 2H,CH_2), 2,74 (m_C,2H,CH_2), 5,21 (s,2H,O-CH_2), 7,22-7,89 (m,5H,CH_{Ar}), 10,38 (s,1H,NH), 12,65 (s,1H,OH)	545	546 $[M+H]^+$	A	C	C
41		δ= 4,22 (m_C,2H,CH_2), 4,34 (m_C,2H,CH_2), 7,57-7,90 (m, 8H,CH_{Ar}), 10,65 (s,1H,OH)	359	360 $[M+H]^+$	A	C	C

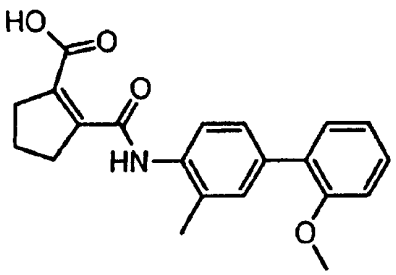
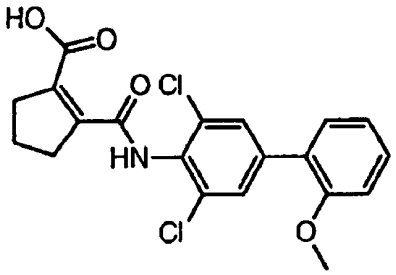
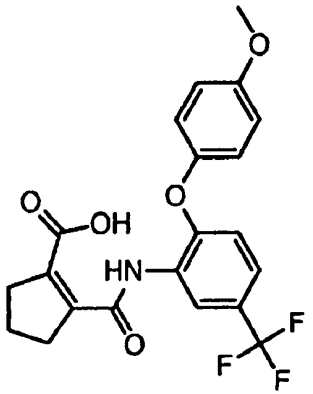
42		δ= 1,85(m_C,2H,CH_2), 2,17(s, 2H,CH_3), 2,56(m_C,2H,CH_2), 2,65-2,70(m.2H,CH_2), 6,89-7,59(m,8H,CH_{Ar}), 10,29(s,1H, NH), 12,55(s,1H,OH)	353	354 $[M+H]^+$	A	A	A
43		δ= 1,94(m_C,2H,CH_2), 2,66(m_C, 2H,CH_2), 2,79(m_C,2H,CH_2), 7,25-7,76(m,8H,CH_{Ar}), 10,36 (s,1H,NH)	391	392 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
44		δ= 2,03(m_C,2H,CH_2), 2,77(m_C, 2H,CH_2), 2,88(m_C,2H,CH_2), 7,41-8,07(m,9H,CH_{Ar}), 10,55 (s,1H,NH), 12,83(s,1H,OH)	363	364 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.

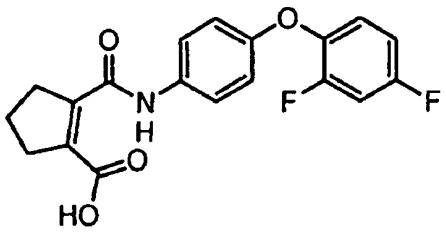
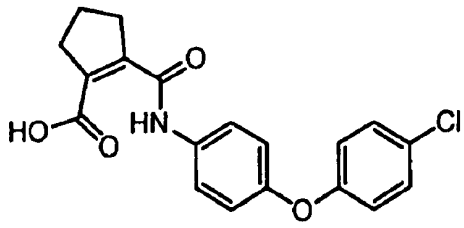
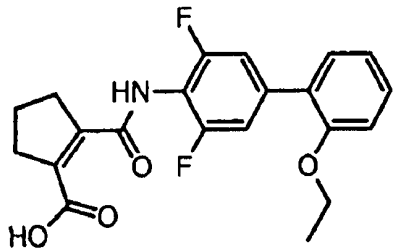
45		δ= 1,74 (m_C,2H,CH_2), 2,55 (m_C, 2H,CH_2), 2,64 (m_C,2H,CH_2), 7,18-8,02 (m,8H,CH_{Ar}), 10,55 (s,1H,NH)	381	382 $[M+H]^+$	A	N.D.	N.D.
46		δ= 1,19 (s,3H,O-CH_2-CH_3), 1,74 (m_C,2H,CH_2), 2,54 (m_C,2H, CH_2), 2,65 (m_C,2H,CH_2), 3,95 (m_C,2H,O-CH_2-CH_3), 6,75-6,78 (m,1H,CH_{Ar}), 7,04-7,38 (m,3H, CH_{Ar}), 7,43-7,48 (m,2H,CH_{Ar}), 7,87-7,48 (m,2H,CH_{Ar}), 7,87-7,93 (m,1H,CH_{Ar}), 10,41 (s,1H, NH), 12,90 (s,1H,OH)	369	370 $[M+H]^+$	A	C	C

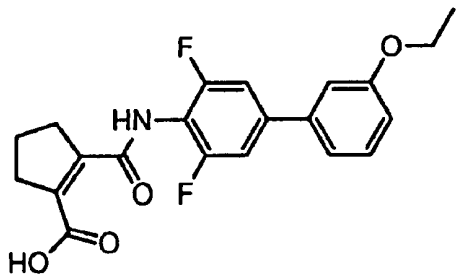
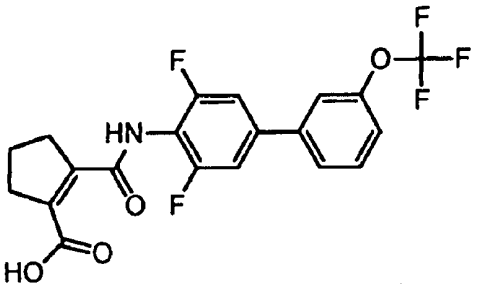
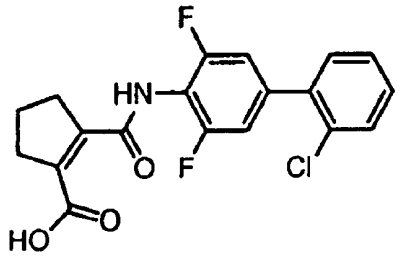
47		δ= 4,00(s,3H,O-CH_3), 5,10-5,17(m,4H,CH_2), 7,25-7,60(m,6H,CH_{Ar}), 10,55(s,1H,NH)	375	376 $[M+H]^+$	A	C	A
48		δ= 1,85(m_C,4H,CH_2), 2,75(m_C,8H,CH_2), 3,93(s,6H,O-CH_3), 7,25-8,19(m,6H,CG_{Ar}), 10,13(s,2H,NH), 13,18(s,2H,OH)	521	521 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.
49		δ= 4,24-4,40(m,4H,CH_2), 7,30-7,74(m,9H,CH_{Ar}), 10,72(s,1H,NH)	357	358 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.
50		δ= 1,90(m_C,2H,CH_2), 2,64(m_C,2H,CH_2), 2,76(m_C,2H,CH_2), 6,94-7,64(m,9H,CH_{Ar}), 10,25(s,1H,NH), 12,73(s,1H,OH)	323	324 $[M+H]^+$	A	A	A

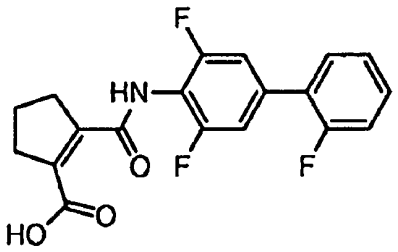
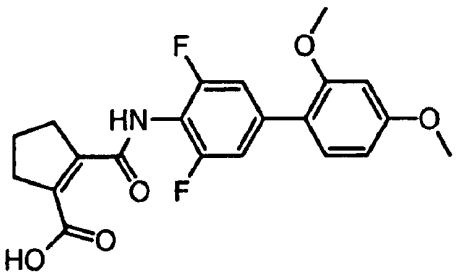
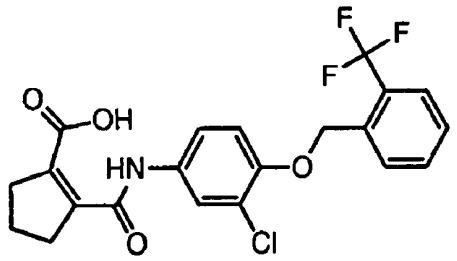
51		δ= 4,84 (m_C, 2H, CH_2), 4,94 (m_C, 2H, CH_2), 6,61-7,63 (m, 9H, CH_{Ar}), 11,24 (s, 1H, NH)	325	326 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.
52		δ= 4,08 (m_C, 4H, CH_2), 5,21 (m_C, 2H, CH_2), 6,61-7,63 (m, 9H, CH_{Ar}), 11,24 (s, 1H, NH)	563	564 $[M+H]^+$	A	B	A
53		δ ($CDCl_3$) = 2,03 (m_C, 2H, CH_2), 3,01-3,09 (m, 4H, CH_2), 3,81 (s, 3H, O-CH_3), 6,96-7,05 (m, 2H, CH_{Ar}), 7,26-7,37 (m, 2H, CH_{Ar}), 7,50 (m_C, 1H, CH_{Ar}), 7,63 (s, 1H, CH_{Ar}), 8,36-8,39 (m, 2H, NH e CH_{Ar})	371	372 $[M+H]^+$	A	B	B

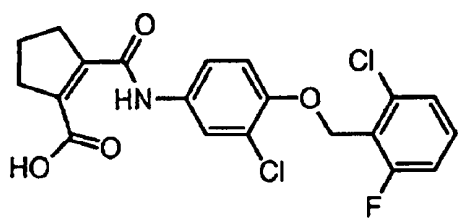
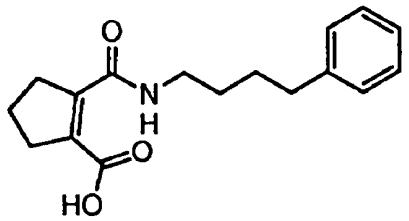
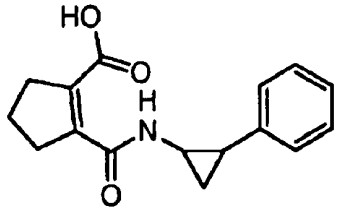
54		δ(CD_3OD)= 2,00(m_C,2H,CH_2), 2,81(m_C,2H,CH_2), 2,9(m_C,2H,CH_2), 3,76(s,3H,O-CH_3), 6,97-7,07(m,2H,CH_{Ar}), 7,14(m_C,1H,CH_{Ar}), 7,22(m_C,1H,CH_{Ar}), 7,37(m_C,1H,CH_{Ar}), 7,50(m_C,1H,CH_{Ar}), 7,85(m_C,1H,CH_{Ar})	371	372 $[M+H]^+$	A	B	A
55		δ(CD_3OD)= 1,99(m_C,2H,CH_2), 2,81-2,93(m,4H,CH_2), 3,81(s,3H,O-CH_3), 7,01-7,11(m,2H,CH_{Ar}), 7,31-7,40(m,2H,CH_{Ar}), 7,67-7,77(m,2H,CH_{Ar}), 7,82(m_C,1H,CH_{Ar})	405	406 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.
56		δ(DMSO-d6)= 1,93(m_C,2H,CH_2), 2,67(m_C,2H,CH_2),2,79(m_C,2H,CH_2) 3,79(s,3H,O-CH_3), 7,09 (m_C,1H,CH_{Ar}), 7,20(m_C,1H,CH_{Ar}),7,37(m_C,1H,CH_{Ar}), 7,51(m_C,1H,CH_{Ar})	409	410 $[M+H]^+$	A	A	A

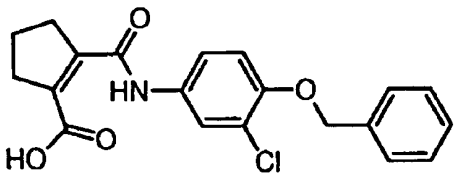
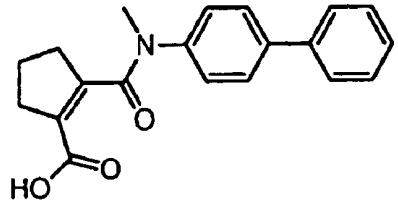
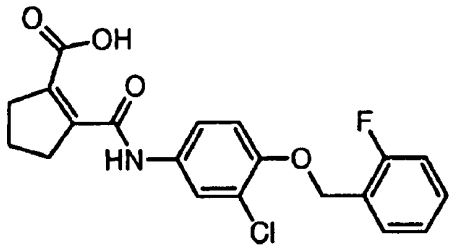
57		$\delta(CD_3OD) = 1,97(m_C,2H,CH_2)$, 2,33(s,3H,$CH_3$), 2,84($m_C$,2H, CH_2), 2,94(m_C,2H,CH_2), 3,78 (s,3H,O-CH_3), 6,96-7,06(m, 2H,CH_{Ar}), 7,25-7,35(m,4H, CH_{Ar}), 7,50(m_C,1H,CH_{Ar})	351	352 $[M+H]^+$	A	B	B
58		$\delta(CD_3OD) = 1,93(m_C,2H,CH_2)$, 2,87-2,95(m,4H,$CH_2$), 3,83(s, 3H,O-$CH_3$), 7,01-7,10(m,2H, CH_{Ar}), 7,29-7,37(m,2H,CH_{Ar}), 7,56(s,2H,CH_{Ar})	405	406 $[M+H]^+$	A	B	B
59		$\delta(CD_3OD) = 1,91(m_C,2H,CH_2)$, 2,87-2,90(m,4H,$CH_2$), 3,78(s, 3H,O-$CH_3$), 6,85($m_C$,1H,$CH_{Ar}$), 6,94($m_C$,2H,$CH_{Ar}$), 7,03($m_C$,2H, CH_{Ar}), 7,32(m_C,1H,CH_{Ar}), 8,60 m_C,1H,CH_{Ar})	421	422 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.

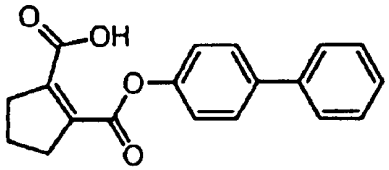
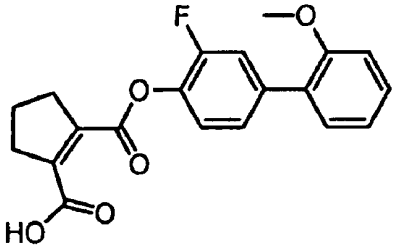
60		δ= 1,70 (m_C, 2H, CH_2), 2,45 (m_C, 2H, CH_2), 2,56 (m_C, 2H, CH_2), 6,75 (m_C, 2H, CH_{Ar}), 6,86-7,05 (m, 2H, CH_{Ar}), 7,22-7,29 (m, 1H, CH_{Ar}), 7,40 (m_C, 2H, CH_{Ar}), 10,07 (s, 1H, NH)	359	360 $[M+H]^+$	B	N.D.	N.D.
61		δ (DMSO-d6)= 1,87 (m_C, CH_2), 2,62 (m_C, 2H, CH_2), 2,73 (m_C, 2H, CH_2), 6,95 (m_C, 2H, CH_{Ar}), 6,98 (m_C, 2H, CH_{Ar}), 7,36 (m_C, 2H, CH_{Ar}), 7,60 (m_C, 2H, CH_{Ar}), 10,32 (s, 1H, NH)	357	358 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.
62		δ (CD_3OD)= 1,35 (m_C, 3H, OCH_2CH_3), 2,00 (m_C, 2H, CH_2), 2,84 (m_C, 2H, CH_2), 2,94 (m_C, 2H, CH_2), 4,07 (m_C, 2H, OCH_2CH_3), 6,98-7,08 (m, 2H, CH_{Ar}), 7,23 m_C, 2H, CH_{Ar}), 7,30-7,37 (m, 2H, CH_{Ar})	387	388 $[M+H]^+$	A	B	A

63		δ(CD_3OD)= 1,40(m_C,3H, OCH_2CH_3), 1,99(m_C,2H,CH_2), 2,84(m_C,2H,CH_2), 2,93(t, J=7,5Hz,2H,CH_2), 4,09(m_C,2H, OCH_2CH_3), 6,94(m_C,1H,CH_{Ar}), 7,13-7,20(m,2H,CH_{Ar}), 7,30-7,38(m,3H,CH_{Ar})	387	388 $[M+H]^+$	A	B	A
64		δ(CD_3OD)= 1,99(m_C,2H,CH_2), 2,85(m_C,2H,CH_2), 2,91(m_C,2H, CH_2), 7,31-7,39(m,3H,CH_{Ar}), 7,54-7,59(m,2H,CH_{Ar}), 7,66 (m_C,2H,CH_{Ar})	427	428 $[M+H]^+$	A	C	N.D.
65		δ(CD_3OD)= 2,00(m_C,2H,CH_2), 2,84(m_C,2H,CH_2), 2,94(m_C,2H, CH_2), 7,12(s,1H,CH_{Ar}), 7,14 (s,1H,CH_{Ar}), 7,37-7,42(m,3H, CH_{Ar}), 7,49-7,53(m,1H,CH_{Ar})	377	378	A	A	N.D.

66		$\delta(CD_3OD)$= 2,00(m_C,2H,CH_2), 2,84(m_C,2H,CH_2), 2,94(t,J= 7,8Hz,2H,CH_2), 7,18-7,30(m, 4H,CH_{Ar}), 7,38-7,46(m,1H, CH_{Ar}), 7,46-7,55(m,1H,CH_{Ar})	361	362 $[M+H]^+$	A	B	N.D.
67		$\delta(CD_3OD)$= 1,94(m_C,2H,CH_2), 2,84-2,92(m,4H,CH_2), 3,82(s, 3H,O-CH_3), 3,83(s,3H,O-CH_3), 6,58-6,44(m,2H,CH_{Ar}), 7,14 (s,1H,CH_{Ar}), 7,17(s,1H,CH_{Ar}), 7,26(m_C,1H,CH_{Ar})	403	404 $[M+H]^+$	A	C	N.D.
68		δ= 1,90(m_C,2H,CH_2), 2,63(m_C, 2H,CH_2), 2,74(m_C,2H,CH_2), 5,27(s,2H,O-CH_3), 7,19-7,82 (m,7H,CH_{Ar}), 10,23(s,1H,NH), 12,69(s,1H,OH)	439	440 $[M+H]^+$	A	C	C

69		δ= 1,89(m_C,2H,CH_2), 2,62(m_C, 2H,CH_2), 2,74(m_C,2H,CH_2), 5,18(m_C,2H,O-CH_2), 7,27-7,77 (m,6H,CH_{Ar}), 10,21(s,1H,NH), 12,69(s,1H,OH)	423	424 $[M+H]^+$	A	A	N.D.
70		δ= 1,44-1,62(m,4H,CH_2), 1,79 (m_C,2H,CH_2), 2,55-2,75(m,6H, CH_2), 3,15-3,22(m,2H,NH-CH_2), 7,13-7,29(m,5H,CH_{Ar}), 8,53(m_C,1H,NH), 14,84(s,1H, OH)	287	288 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.
71		δ= 1,26(m_C,2H,CH_2), 1,81(m_C, 2H,CH_2), 2,05(m_C,1H,CH), 2,63(m_C,2H,CH_2), 2,71(m_C,2H, CH_2), 2,90(m_C,1H,CH), 7,10-7,28(m,5H,CH_{Ar}), 8,61-8,62 (m,1H,NH), 14,12(s,1H,OH)	271	272 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.

72		δ= 1,73(m_C,2H,CH_2), 2,46(m_C, 2H,CH_2), 2,57(m_C,2H,CH_2), 4,99(m_C,2H,O-CH_2), 7,00-7,62 (m,8H,CH_{Ar}), 10,02(s,1H,NH), 12,70(s,1H,OH)	371	372 $[M+H]^+$	A	B	N.D.
73		δ= 1,47(m_C,2H,CH_2), 2,13-2,45(m,2H,CH_2), 2,34-2,36(m, 2H,CH_2), 3,10(s,3H,N-CH_3), 7,20-7,55(m,9H,CH_{Ar}), 12,32 (s,1H,OH)	321	322 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.
74		δ= 1,82(m_C,2H,CH_2), 2,55(m_C, 2H,CH_2), 2,67(m_C,2H,CH_2), 5,11(m_C,2H,O-CH_2), 7,14-7,22 (m,7H,CH_{Ar}), 10,18(s,1H,NH), 12,53(s,1H,OH)	389	390 $[M+H]^+$	A	A	N.D.

75		δ= 1,98(m_C,2H,CH_2), 2,62-2,83(m,4H,CH_2), 6,79-7,85(m,9H,CH_{Ar}), 9,53(s,1H,OH)	308	309 $[M+H]^+$	C	N.D.	N.D.
76		$\delta(CDCl_3)$= 2,01(m_C,2H,CH_2), 2,99-3,04(m,4H,CH_2), 3,81(s,3H,O-CH_3), 6,96-7,04(m,2H,CH_{Ar}), 7,27-7,41(m,4H,CH_{Ar}), 8,19(s,1H,NH), 8,28(m_C,1H,CH_{Ar})	355	356 $[M+H]^+$	A	B	A

PI0210855

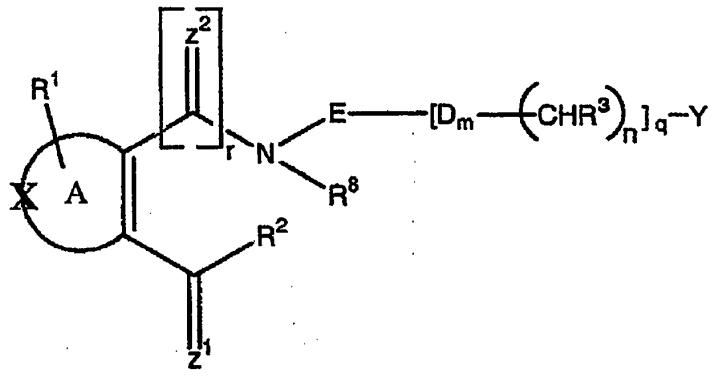
3. Ensaio de proliferação de células T humanas

Camadas leucoplaquetárias de doadores saudáveis foram obtidas por intermédio da Cruz Vermelha local, destas, células mononucleares humanas (MNC) foram isoladas utilizando-se o Accuspin™ System-Histopaque-1077 (Sigma) de acordo com o protocolo do fabricante. As células foram semeadas a densidades de $5x10^4$ ou $1x10^5$ células por poço em placas de 96 poços de fundo chato em RPMI 1640 suplementado com soro fetal bovino 10%, L-glutamina 2 mM e penicilina/estreptomicina. As células foram ativadas com 1 µg/ml de fitohemaglutinina (PHA, Sigma) ou PMA (forbol-12-miristato-13-acetato) 20 nM/ionomicina 10 µM (Calbiochem) e incubadas com os compostos de teste a um volume final de 100 µl por 48 horas. A proliferação foi mensurada utilizando-se o CellTiter® Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega) de acordo com protocolo de ensaio de linfócito fornecido pelo fabricante.

O ácido 2-(bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico (100 µM) causou uma redução na proliferação de células de linfócito humano de 40%, indicando que o composto apresenta um efeito inibitório sobre DHODH *in vivo* (ver Fig. 1).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula geral (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, **caracterizado** por apresentar a fórmula



onde

A é um sistema de anéis não aromático contendo cinco átomos de carbono, onde o sistema de anéis compreende pelo menos uma dupla ligação e onde um dos átomos de carbono no anel podem ser trocados por um grupo X, onde X é selecionado do grupo consistindo em S, O, N, NR^4, SO ou SO_2, e onde um ou mais dos átomos de carbono do anel podem portar um substituinte R^1;

D é O, S, SO_2, NR^4, ou CH_2;

Z^1 e Z^2 são O;

R^1 é independentemente H, halogênio, haloalquil, haloalquiloxi ou alquil;

R^2 é OH ou OR^6;

R^3 é H, alquil, cicloalquil, aril, arilalquil, alcoxi, O-aril, O-cicloalquil, halogênio,

aminoalquil, alquilamino, hidroxilamino, hidroxialquil, haloalquil, haloalquiloxi, heteroaril, alquiltio, S-aril, ou S-cicloalquil;

R^4 é H, alquil, cicloalquil, aril, ou heteroaril;

R^5 é H, OH, alcoxi, O-aril, alquil, ou aril;

R^6 é H, alquil, cicloalquil, aril, heteroaril, arilalquil, alquilaril, alcoxialquil, acilmetil, (aciloxi)alquil, (aciloxi)alquildiéster não simétrico, ou dialquilfosfato;

R^7 é H, alquil, aril, alcoxi, O-aril, cicloalquil, ou O-cicloalquil;

R^8 é hidrogênio ou metil;

E é fenil;

Y é hidrogênio, halogênio, alquil, cicloalquil ou fenil;

M é 0 ou 1;

N é 0 ou 1;

P é 0 ou 1;

R é 1; e

Q é de 0 a 10;

e onde

alquil refere-se a um grupo alquil saturado ou insaturado, composto de uma cadeia linear ou ramificada de 1 a 6 átomos de carbono;

R' é independentemente H, $-NO_2$, $-CO_2R"$, CONHR", -CR"O, $-SO_2NR"$, -NR"-CO-haloalquil, -NR"-SO_2-haloalquil, -NR"-SO_2-alquil, $-SO_2$-alquil, -NR"-CO-alquil, -CN, alquil, cicloalquil, aminoalquil, alquilamino, alcoxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquil, hidroxialquilamino, halogênio, haloalquil, haloalquiloxi, aril, arilalquil ou heteroaril;

no qual composto fenil é opcionalmente substituído com um ou mais R';

R" é independentemente hidrogênio, haloalquil, hidroxialquil, alquil, cicloalquil, aril, heteroaril ou aminoalquil;

um grupo cicloalquil refere-se a um sistema de anéis não aromático contendo de 3 a 8 átomos de carbono, onde um ou mais dos átomos de carbono no anel podem ser trocado por um grupo X, X sendo como definido acima;

um grupo alcoxi refere-se a um grupo O-alquil, o grupo alquil sendo como definido acima;

um grupo alquiltio refere-se a um grupo S-alquil, o grupo alquil sendo como definido acima;

um grupo hidroxialquil refere-se a um grupo HO-alquil, o grupo alquil sendo como definido acima;

um grupo haloalquil refere-se a um grupo alquil substituído por de um a cinco átomos de halogênio preferivelmente três, o grupo alquil sendo como definido acima;

um grupo haloalquiloxi refere-se a um grupo alcoxi substituído por de um a cinco átomos de halogênio preferivelmente três, o grupo alcoxi sendo como definido acima;

um grupo hidroxialquilamino refere-se a um grupo $(HO\text{-alquil})_2\text{-N-}$ ou HO-alquil-NH-, o grupo alquil sendo como definido acima;

um grupo alquilamino refere-se a um grupo HN-alquil ou N-dialquil, o grupo alquil sendo como definido acima;

um grupo aminoalquil refere-se a um grupo H_2N-alquil, monoalquilaminoalquil, ou dialquilaminoalquil, o grupo alquil sendo como definido acima;

um grupo halogênio é cloro, bromo, fluor ou iodo;

um grupo aril preferivelmente refere-se a um grupo aromático contendo de 5 a 15 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R', onde R' é como definido acima;

um grupo arilalquil refere-se a um grupo alquil o qual é substituído por de um a três grupos aril, os grupos alquil e aril sendo como definidos acima;

um grupo heteroaril refere-se a um grupo heteroaromático de 5 ou 6 membros, o qual contém pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N, S, o qual pode ser fundido a um outro anel e o qual é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R', onde R' é como definido acima;

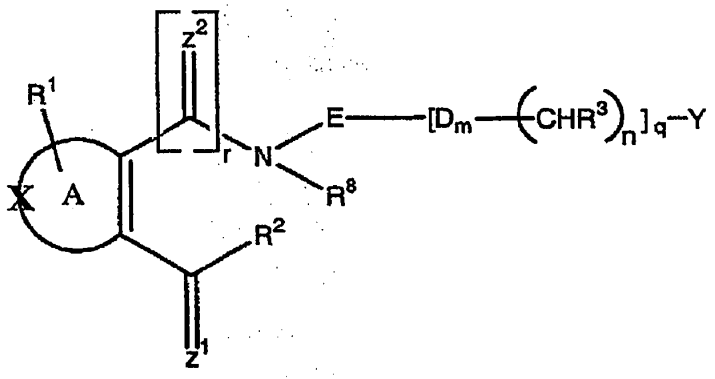
desde que quando o anel A é um carbociclo não substituído contendo cinco átomos de carbono e uma dupla ligação entre os substituintes CZ^1 e CZ^2, onde $Z^1=Z^2=O$, e $R^2=OH$, e r=1, os seguintes compostos são excluídos:

q=0; Y=fenil; E=fenileno;

q=1; m=1; n=1; $R^3=H$; E=fenileno; Y=4-cloro-fenil; D=O, S;

q=1; m=1; n=1; $R^3=H$; E=fenileno; Y=fenil; D=0.

2. Composto de fórmula geral (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, **caracterizado** por apresentar a fórmula



onde

A é um sistema de anéis não aromático contendo cinco átomos de carbono, onde o sistema de anéis compreende pelo menos uma dupla ligação e onde um dos átomos de carbono no anel podem ser trocados por um grupo X, onde X é selecionado do grupo consistindo em S, O, N, NR^4, SO ou SO_2, e onde um ou mais dos átomos de carbono do anel podem portar um substituinte R^1;

D é O, S, SO_2, NR^4, ou CH_2;

Z^1 e Z^2 são O;

R^1 é independentemente H, halogênio, haloalquil, haloalquiloxi ou alquil;

R^2 é OH ou OR^6;

R^3 é H, alquil, cicloalquil, aril, arilalquil, alcoxi, O-aril, O-cicloalquil, halogênio, aminoalquil, alquilamino, hidroxilamino, hidroxialquil, haloalquil, haloalquiloxi, heteroaril, alquiltio, S-aril, ou S-cicloalquil;

R^4 é H, alquil, cicloalquil, aril, ou heteroaril;

R^5 é H, OH, alcoxi, O-aril, alquil, ou aril;

R^6 é H, alquil, cicloalquil, aril, heteroaril,

arilalquil, alquilaril, alcoxialquil, acilmetil, (aciloxi)alquil, (aciloxi)alquildiéster não simétrico, ou dialquilfosfato;

R^7 é H, alquil, aril, alcoxi, O-aril, cicloalquil, ou O-cicloalquil;

R^8 é hidrogênio ou metil;

E é fenil;

Y é hidrogênio, halogênio, alquil, cicloalquil ou fenil;

M é 0 ou 1;

N é 0 ou 1;

R é 1; e

Q é de 0 a 10;

e onde

alquil refere-se a um grupo alquil saturado ou insaturado, composto de uma cadeia linear ou ramificada de 1 a 6 átomos de carbono;

R' é independentemente H, $-NO_2$, $-CO_2R"$, CONHR", -CR"O, $-SO_2NR"$, -NR"-CO-haloalquil, -NR"-SO_2-haloalquil, -NR"-SO_2-alquil, $-SO_2$-alquil, -NR"-CO-alquil, -CN, alquil, cicloalquil, aminoalquil, alquilamino, alcoxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquil, hidroxialquilamino, halogênio, haloalquil, haloalquiloxi, aril, arilalquil ou heteroaril;

R" é independentemente hidrogênio, haloalquil, hidroxialquil, alquil, cicloalquil, aril, heteroaril ou aminoalquil;

um grupo cicloalquil refere-se a um sistema de anéis não aromático contendo de 3 a 8 átomos de carbono, onde um ou mais dos átomos de carbono no anel podem ser trocado por um grupo X, X sendo como definido acima;

um grupo alcoxi refere-se a um grupo O-alquil, o grupo alquil sendo como definido acima;

um grupo alquiltio refere-se a um grupo S-alquil, o grupo alquil sendo como definido acima;

um grupo hidroxialquil refere-se a um grupo HO-alquil, o grupo alquil sendo como definido acima;

um grupo haloalquil refere-se a um grupo alquil substituído por de um a cinco átomos de halogênio preferivelmente três, o grupo alquil sendo como definido acima;

um grupo haloalquiloxi refere-se a um grupo alcoxi substituído por de um a cinco átomos de halogênio preferivelmente três, o grupo alcoxi sendo como definido acima;

um grupo hidroxialquilamino refere-se a um grupo $(HO\text{-alquil})_2\text{-N-}$ ou HO-alquil-NH-, o grupo alquil sendo como definido acima;

um grupo alquilamino refere-se a um grupo HN-alquil ou N-dialquil, o grupo alquil sendo como definido acima;

um grupo aminoalquil refere-se a um grupo H_2N-alquil, monoalquilaminoalquil, ou dialquilaminoalquil, o grupo alquil sendo como definido acima;

um grupo halogênio é cloro, bromo, fluor ou iodo;

um grupo aril preferivelmente refere-se a um grupo aromático contendo de 5 a 15 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R', onde R' é como definido acima;

um grupo arilalquil refere-se a um grupo alquil o qual é substituído por de um a três grupos aril, os grupos alquil e aril sendo como definidos acima;

um grupo heteroaril refere-se a um grupo heteroaromático de 5 ou 6 membros, o qual contém pelo menos um heteroátomo selecionado de O, N, S, o qual pode ser fundido a um outro anel e o qual é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R', onde R' é como definido acima;

desde que quando o anel A é um carbociclo não substituído contendo cinco átomos de carbono e uma dupla ligação entre os substituintes CZ^1 e CZ^2, onde $Z^1=Z^2=O$, e $R^2=OH$, e r=1, os seguintes compostos são excluídos: q=0; Y=hidrogênio; E=fenileno.

3. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de compreender um composto conforme definido em uma das reivindicações 1 ou 2 na forma livre ou na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis, nos quais um grupo ácido livre é mascarado por um grupo éster, ou amidina é mascarada por um grupo hidróxi,e juntamente com diluentes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser usado como um medicamento.

5. Composto de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de ser usado como medicamento.

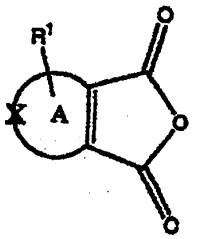
6. Uso de um composto conforme definido em uma das reivindicações 4 ou 5 e nos quais um grupo ácido livre é mascarado por um grupo éster, ou amidina é mascarada por um grupo hidróxi, e seus sais farmacologicamente toleráveis **caracterizado** pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para utilização no tratamento de uma doença ou uma indicação terapêutica na qual a inibição de dihidroorotato desidrogenase é benéfica.

7. Uso de acordo com a reivindicação 6 **caracterizado** pelo fato de da doença ou indicação ser selecionada do grupo consistindo em reumatismo, distúrbios imunológicos agudos, doenças auto-imunes, doenças causadas pela proliferação de células malignas, doenças inflamatórias, doenças que são causadas por infestações protozoárias em seres humanos ou animais, doenças que são causadas por infecções virais e por *Pneumocystis carinii*, fibrose, uveíte, rinite, asma ou atropatia.

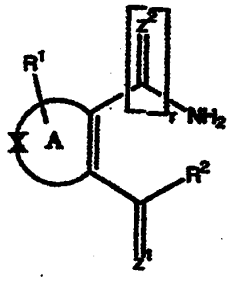
8. Uso de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato da doença ou indicação ser selecionada do grupo consistindo em reumatismo, distúrbios imunológicos agudos, doenças auto-imunes, doenças causadas pela proliferação de células malignas, doenças inflamatórias, doenças que são causadas por infestações protozoárias em seres humanos ou animais, doenças que são causadas por *Pneumocystis carinii*, fibrose, uveíte, rinite, asma ou atropatia.

9. Uso de um composto de uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de ser para a inibição de DHODH *in vitro*.

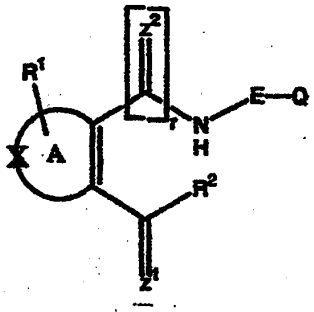
10. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I), **caracterizado** pelo fato de compreender a etapa de reagir um anidrido ácido de fórmula (II)



com uma amina de fórmula (III) ($H_2N - E - [D_m-(CHR_3)_n]_q-Y$) ou uma amina de fórmula (IV)

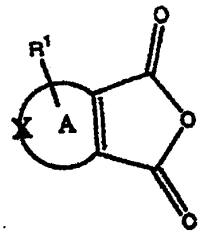


com um ácido borônico de fórmula (V) ($(HO)_2B-E-[D_m-(CHR^3)_n]_q-Y$) ou a etapa de reagir um derivado halogenado de fórmula (VI)

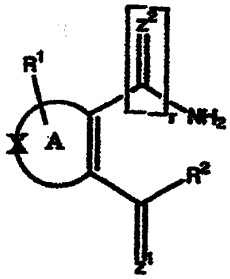


com um ácido arilborônico de fórmula geral (VII) ($(HO)_2B-[(CHR^3)_n]_q-Y$).

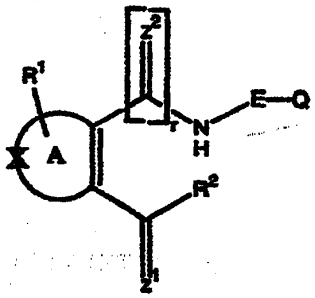
11. Processo para a preparação de um composto de fórmula (Ia), **caracterizado** pelo fato de compreender a etapa de reagir um anidrido ácido de fórmula (II)



com uma amina de fórmula (III) ($H_2N - E - [D_m-(CHR_3)_n]_q-Y$) ou uma amina de fórmula (IV)

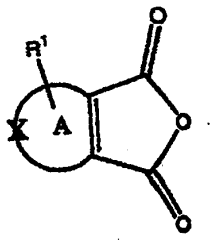


com um ácido borônico de fórmula (Va) ($(HO)_2B-E-[D_m-(CHR^3)_n]_q-Y$) ou a etapa de reagir um derivado halogenado de fórmula (VI)



com um ácido arilborônico de fórmula geral (VIIa) ($(HO)_2B-[(CHR^3)_n]_q-Y$).

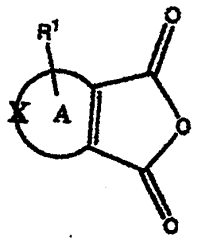
12. Processo de acordo com as reivindicações 10 ou 11, **caracterizado** pelo fato do anidrido ácido de fórmula (II)



ser obtido a partir do ácido dicarboxílico correspondente.

13. Processo de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de ácido dicarboxílico ser sintetizado através da síntese de cianidrina.

14. Uso de um composto de fórmula (II)



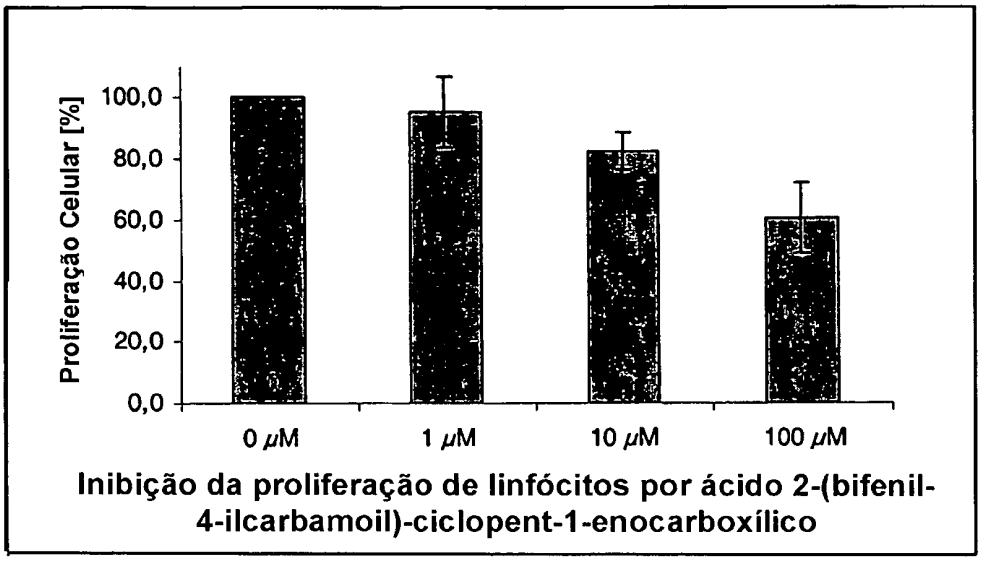
caracterizado pelo fato de ser na preparação de um composto conforme definido em uma das reivindicações 10 ou 11.

15. Uso de um composto de fórmula (III) ($H_2N - E - [D_m-(CHR_3)_n]_q-Y$), **caracterizado** pelo fato de ser na preparação de um composto conforme definido em uma das reivindicações 10 e 11.

PI0211055

98

DESENHO



Inibição da proliferação de linfócitos por ácido 2-(bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico

Fig. 1