



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 239**

51 Int. Cl.:

**C07C 233/60** (2006.01)

**C07C 233/58** (2006.01)

**C07C 233/59** (2006.01)

**C07C 233/62** (2006.01)

**C07D 335/12** (2006.01)

**A61K 31/185** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02758329 .3**

96 Fecha de presentación : **09.07.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1392642**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

54

Título: **Nuevos compuestos como agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores y antiproliferativos.**

30

Prioridad: **10.07.2001 PCT/EP01/07948**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.04.2010**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.04.2010**

73

Titular/es: **4SC AG.  
Am Klopferspitz 19a  
82152 Martinsried, DE**

72

Inventor/es: **Kramer, Bernd;  
Leban, Johann;  
Garcia, Gabriel y  
Saeb, Wael**

74

Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 337 239 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos como agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores y antiproliferativos.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que se pueden usar como agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores y antiproliferativos. En particular, la invención se refiere a nuevos compuestos que inhiben dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), a un procedimiento para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso para el tratamiento y prevención de enfermedades, en particular a su uso en enfermedades en las que es una ventaja la inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH).

10 La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad que es bastante común especialmente entre personas ancianas. Su tratamiento con medicaciones habituales, tales como por ejemplo agentes antiinflamatorios no esteroideos, no es satisfactorio. En vista del envejecimiento creciente de la población, especialmente en los países occidentales desarrollados o en Japón, se requiere urgentemente el desarrollo de nuevas medicaciones para el tratamiento de RA.

15 Los documentos WO 99/38846 y EP 0.646.578 describen compuestos que se afirma que son útiles para el tratamiento de RA.

20 Recientemente se ha comercializado por la compañía Aventis con el nombre comercial ARAVA [documentos EP 780128, WO 97/34600] un medicamento contra la artritis reumatoide con un nuevo mecanismo de acción, leflunomida. Leflunomida tiene propiedades inmunomoduladoras así como también antiinflamatorias [documentos EP 217206, DE 2524929]. El mecanismo de acción se basa en la inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), una enzima de la biosíntesis de pirimidinas.

25 En el organismo, DHODH cataliza la síntesis de pirimidinas, que son necesarias para el crecimiento celular. Una inhibición de DHODH inhibe el crecimiento de células que proliferan (patológicamente) rápido, mientras que las células que crecen a velocidad normal pueden obtener sus bases pirimidínicas requeridas a partir del ciclo metabólico normal. Los tipos más importantes de células para la respuesta inmunitaria, los linfocitos, usan exclusivamente la síntesis de pirimidinas para su crecimiento, y reaccionan de forma particularmente sensible a la inhibición por DHODH. Las sustancias que inhiben el crecimiento de linfocitos son medicamentos importantes para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.

30 La leflunomida (ARAVA) que inhibe DHODH es el primer medicamento de esta clase de compuestos (leflunomidas) para el tratamiento de artritis reumatoide. El documento WO 99/45926 es una referencia adicional que describe compuestos que actúan como inhibidores de DHODH.

35 El documento JP-A-50-121428 describe monoamidas de ácidos N-sustituidos-ciclopenten-1,2-dicarboxílicos como herbicidas, y su síntesis. Por ejemplo, la monoamida del ácido N-(4-clorofenil)-1-ciclopenten-1,2-dicarboxílico se produce haciendo reaccionar anhídrido 1-ciclopenten-1,2-dicarboxílico con 4-cloroanilina.

40 De Julian-Ortiz (J. Med. Chem. 1999, 42, 3308-3314) describe ciertos compuestos potenciales contra el herpes, con restos de ácidos ciclopentenoicos.

45 El documento DE 33 46 814 A1 describe ciertos derivados amídicos de ácidos carbónicos para el tratamiento, prevención y alivio de enfermedades relacionadas con disfunciones cerebrales y síntomas provocados por ellas.

50 En el Journal of Med. Chemistry, 1999, Vol. 42, páginas 3308-3314, se describen síntesis combinatorias virtuales y examen computacional de nuevos compuestos potenciales contra el herpes. En la Tabla 3, en la página 3313, se presentan resultados experimentales con relación a  $IC_{50}$  y a la citotoxicidad para ácido 2-{2,3-difluorofenilcarbamoil)-1-ciclopenten-1-carboxílico, ácido 2-(2,6-difluorofenilcarbamoil)-1-ciclopenten-1-carboxílico y ácido 2-(2,3,4-trifluorofenilcarbamoil)-1-ciclopenten-1-carboxílico.

55 Los documentos DE 3346814 y US 4661630 describen amidas de ácidos carboxílicos. Estos compuestos son útiles para enfermedades acompañadas de disfunción cerebral, y también tienen actividades antiulcerosas, antiasmáticas, antiinflamatorias e hipocolesterolémicas.

En los documentos EP 0097056, JP 55157547, DE 2851379 y DB 2921002 se describen derivados del ácido tetrahidroftalámico.

60 Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar agentes eficaces alternativos que se puedan usar para el tratamiento de enfermedades que requieran la inhibición de DHODH.

En consecuencia, se encontró una nueva clase de compuestos con un efecto inhibidor sobre DHODH, en particular DHODH humana.

65

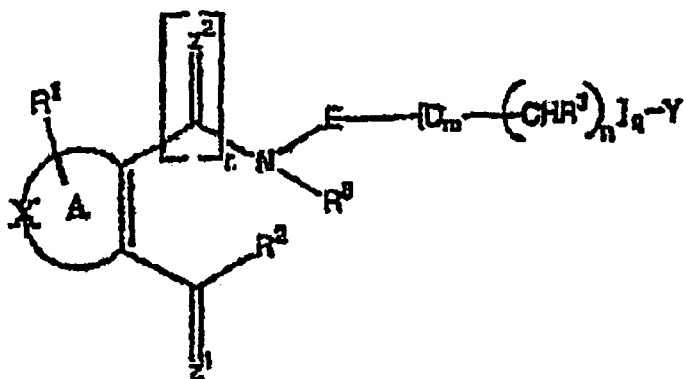
## ES 2 337 239 T3

Una forma de realización de la invención es un compuesto de la fórmula general (I) y sus sales,

5

10

15



en la que

20

A es un sistema anular no aromático que contiene cinco átomos de carbono, en el que el sistema anular comprende por lo menos un doble enlace, y en el que uno o más de los átomos de carbono en el anillo se pueden sustituir por un grupo X, en el que X se selecciona del grupo que consiste en S, O, N, NR<sup>4</sup>, SO o SO<sub>2</sub>, y en el que uno o más de los átomos de carbono del anillo pueden poseer un sustituyente R<sup>1</sup>;

25

D es O, S, SO<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>, o CH<sub>2</sub>;

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son, independientemente entre sí, O, S, o NR<sup>5</sup>;

30

R<sup>1</sup> es independientemente H, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi o alquilo;

R<sup>2</sup> es H, OR<sup>6</sup>, o NHR<sup>7</sup>;

35

R<sup>3</sup> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, O-arilo, O-cicloalquilo, halógeno, aminoalquilo, alquilamino, hidroxilamino, hidroxilalquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, heteroarilo, alquiltio, S-arilo, o S-cicloalquilo;

R<sup>4</sup> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

40

R<sup>5</sup> es H, OH, alcoxi, O-arilo, alquilo, o arilo;

R<sup>6</sup> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, alquilarilo, alcoxialquilo, acilmetilo, (aciloxi)alquilo, diéster (aciloxi)alquilico no simétrico, o fosfato de dialquilo;

45

R<sup>7</sup> es H, alquilo, arilo, alcoxi, O-arilo, cicloalquilo, u O-cicloalquilo;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo;

50

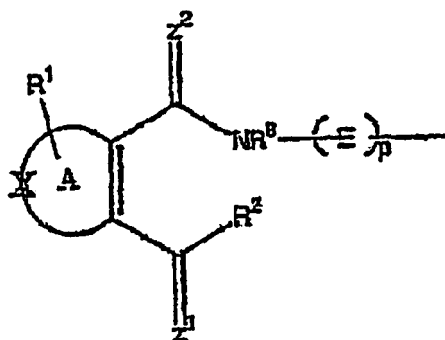
E es un grupo alquilo o cicloalquilo o un sistema anular monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido, que puede contener uno o más grupos X, y que contiene por lo menos un anillo aromático;

Y es cicloalquilo, un sistema anular monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido, que puede contener uno o más grupos X, y que contiene por lo menos un anillo aromático, o

55

60

65



## ES 2 337 239 T3

m es 0 ó 1;

n es 0 ó 1;

5 p es 0 ó 1;

r es 0 ó 1; y

q es 0 a 10;

10 y en la que

alquilo representa un grupo alquilo saturado o insaturado, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R' ;

15 R' es independientemente H, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R'', -CONHR'', -CR''O, -SO<sub>2</sub>NR'', -NR''CO-haloalquilo, -NR''-SO<sub>2</sub>-haloalquilo, -NR''-SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -NR''-CO-alquilo, -CN, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alquilamino, alcoxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquilo, hidroxialquilamino, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi, arilo, arilalquilo o heteroarilo;

20 R'' es independientemente hidrógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o aminoalquilo;

25 un grupo cicloalquilo representa un sistema anular no aromático que contiene 3 a 8 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de carbono en el anillo pueden estar sustituidos por un grupo X, siendo X como se define anteriormente;

un grupo alcoxi representa un grupo O-alquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

30 un grupo alquiltio representa un grupo S-alquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

un grupo hidroxialquilo representa un grupo HO-alquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

35 un grupo haloalquilo representa un grupo alquilo que está sustituido con uno a cinco, preferentemente tres, átomos de halógeno, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

un grupo haloalquiloxi representa un grupo alcoxi que está sustituido con uno a cinco, preferentemente tres, átomos de halógeno, siendo el grupo alcoxi como se define anteriormente;

40 un grupo hidroxialquilamino representa un grupo (HO-alquil)<sub>2</sub>-N- o un grupo HO-alquil-NH-, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

un grupo alquilamino representa un grupo HN-alquilo o N-dialquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

45 un grupo aminoalquilo representa un grupo H<sub>2</sub>N-alquilo, monoalquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

un grupo halógeno es cloro, bromo, flúor o yodo;

50 un grupo arilo representa un grupo aromático que tiene 5 a 15 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R', en el que R' es como se define anteriormente;

55 un grupo arilalquilo representa un grupo alquilo que está sustituido con uno a tres grupos arilo, siendo el grupo alquilo y arilo como se define anteriormente;

un grupo heteroarilo representa un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N, S, que puede estar condensado con otro anillo, y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R', en el que R' es como se define anteriormente;

60 con la condición de que, cuando el anillo A es un carbociclo no sustituido que contiene cinco átomos de carbono y un doble enlace entre los sustituyentes CZ<sup>1</sup> y CZ<sup>2</sup>, en los que Z<sup>1</sup> = Z<sup>2</sup> = O, y R<sup>2</sup> = OH, y r = 1, se excluyan los siguientes compuestos: q = 0; Y = fenilo; E = fenileno; q = 1; m = 1; n = 1; R<sup>3</sup> = H; E = fenileno; Y = arilo, opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; D = O, S.

65

## ES 2 337 239 T3

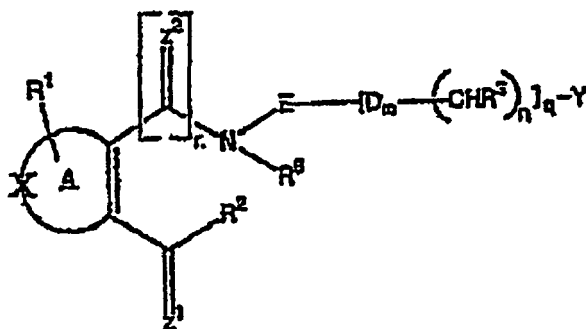
En una forma de realización preferida

E es un grupo alquilo o cicloalquilo, o un sistema anular sustituido monocíclico o policíclico que puede contener uno o más grupos X y que contiene por lo menos un anillo aromático.

En otra forma de realización preferida

n es 0.

Otra forma de realización de la invención es un compuesto de la fórmula general (I) y sus sales, para uso como un medicamento,



en la que

A es un sistema anular no aromático que contiene cinco átomos de carbono, en el que el sistema anular comprende por lo menos un doble enlace, y en el que uno o más de los átomos de carbono en el anillo se pueden sustituir por un grupo X, en el que X se selecciona del grupo que consiste en S, O, N, NR<sup>4</sup>, SO o SO<sub>2</sub>, y en el que uno o más de los átomos de carbono del anillo pueden poseer un sustituyente R<sup>1</sup>;

D es O, S, SO<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>, o CH<sub>2</sub>;

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son, independientemente entre sí, O, S, o NR<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> es independientemente H, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi o alquilo;

R<sup>2</sup> es H, OR<sup>6</sup>, o NHR<sup>7</sup>;

R<sup>3</sup> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, O-arilo, O-cicloalquilo, halógeno, aminoalquilo, alquilamino, hidroxilamino, hidroxilalquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, heteroarilo, alquiltio, S-arilo, o S-cicloalquilo;

R<sup>4</sup> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

R<sup>5</sup> es H, OH, alcoxi, O-arilo, alquilo, o arilo;

R<sup>6</sup> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, alquilarilo, alcoxialquilo, acilmetilo, (aciloxi)alquilo, diéster (aciloxi)alquilico no simétrico, o fosfato de dialquilo;

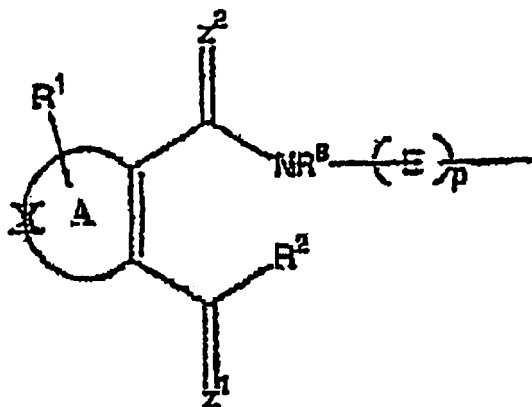
R<sup>7</sup> es H, alquilo, arilo, alcoxi, O-arilo, cicloalquilo, o O-cicloalquilo;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo;

E es un grupo alquilo o cicloalquilo o un sistema anular monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido, que puede contener uno o más grupos X, y que contiene por lo menos un anillo aromático;

## ES 2 337 239 T3

Y es cicloalquilo, un sistema anular monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido, que puede contener uno o más grupos X, y que contiene por lo menos un anillo aromático, o



m es 0 ó 1;

n es 0 ó 1;

p es 0 ó 1;

r es 0 ó 1; y

q es 0 a 10;

y en la que

alquilo representa un grupo alquilo saturado o insaturado, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> es independientemente H, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -CONHR<sup>1</sup>, -CR<sup>1</sup>O, -SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup>CO-haloalquilo, -NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-haloalquilo, -NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -NR<sup>1</sup>-CO-alquilo, -CN, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alquilamino, alcoxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquilo, hidroxialquilamino, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi, arilo, arilalquilo o heteroarilo;

R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o aminoalquilo;

un grupo cicloalquilo representa un sistema anular no aromático que contiene 3 a 8 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de carbono en el anillo pueden estar sustituidos por un grupo X, siendo X como se define anteriormente;

un grupo alcoxi representa un grupo O-alquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

un grupo alquiltio representa un grupo S-alquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

En una forma de realización preferida adicional, Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son ambos O, y r = 1.

En todavía una forma de realización preferida adicional, r = 1, y E es fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antraceno, 2-antraceno, 10,10-dióxido de 9H-tioxanteno, o cicloalquilo.

En todavía una forma de realización preferida adicional, Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son ambos O, y r = 1, y E es fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antraceno, 2-antraceno, 10,10-dióxido de 9H-tioxanteno, o cicloalquilo.

En todavía otra forma de realización preferida, E es fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antraceno, 2-antraceno, 10,10-dióxido de 9H-tioxanteno, o cicloalquilo y r = 1, y R<sup>2</sup> es OH u OR<sup>6</sup>.

En todavía otra forma de realización preferida, Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son ambos O, y r = 1, y E es fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antraceno, 2-antraceno, 10,10-dióxido de 9H-tioxanteno, o cicloalquilo y R<sup>2</sup> es OH u OR<sup>6</sup>.

Aún otra forma de realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención en forma libre o en forma de sales farmacéuticamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales, junto con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

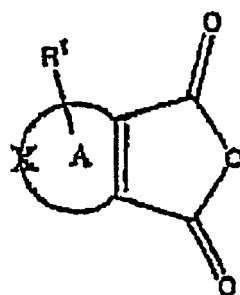
## ES 2 337 239 T3

Aún otra forma de realización de la presente invención es un compuesto según la presente invención y derivados fisiológicamente funcionales y sus sales farmacológicamente tolerables para uso en el tratamiento de una enfermedad o una indicación terapéutica en la que es beneficiosa la inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa.

5 Preferentemente, la enfermedad o indicación se selecciona de entre el grupo que consiste en reumatismo; trastornos inmunológicos agudos, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades provocadas por proliferación de células tumorales, enfermedades inflamatorias, enfermedades que están provocadas por infestaciones de protozoos en seres humanos y animales, enfermedades que están provocadas por infecciones víricas y *Pneumocystis carinii*, fibrosis, uveítis, rinitis, asma o artropatía.

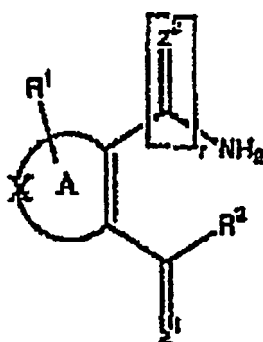
10 Otra forma de realización de la presente invención es el uso de un compuesto según la presente invención para la inhibición *in vitro* de DHOPH.

15 Otra forma de realización de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención, que comprende la etapa de hacer reaccionar un anhídrido ácido de fórmula (II)



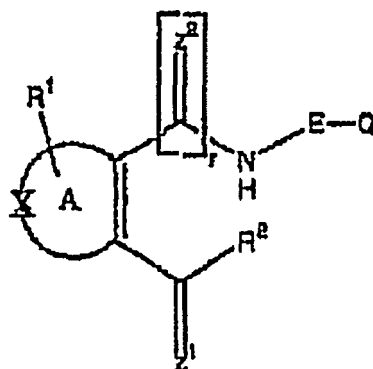
Fórmula II

30 con una amina de fórmula (III)  $H_2N-E-[D_m(-CNR^3)_n]_q-Y$  o una amina de fórmula (IV)



Fórmula IV

50 con un ácido borónico de fórmula (V)  $(HO)_2B-E-[D_m(-CNR^3)_n]_q-Y$ , o la etapa de hacer reaccionar un derivado halogenado de la fórmula (VI)



Fórmula VI

con un ácido arilborónico de fórmula general (VII).

## ES 2 337 239 T3

En el procedimiento según la presente invención, preferentemente el anhídrido de ácido de fórmula (II) se obtiene a partir del ácido dicarboxílico correspondiente.

5 En el procedimiento según la presente invención, preferentemente el ácido dicarboxílico se sintetiza vía síntesis de cianhidrina.

Otra forma de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (II) para la preparación de un compuesto como se define anteriormente.

10 Otra forma de realización de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (III) para la preparación de un compuesto como se define anteriormente.

Un grupo alquilo, si no se establece de otro modo, es preferentemente una cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo o hexilo, siendo el más preferido un grupo metilo, etilo, isopropilo o t-butilo. El término "alquilo", excepto que se señale de otro modo, también pretende incluir aquellos derivados de alquilo definidos con más detalle más abajo como "alquilo insaturado". Un grupo alquilo insaturado es aquel que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces, preferentemente vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos superiores e isómeros.

20 El grupo alquilo en los compuestos de fórmula (I) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R', preferentemente con halógeno.

R' es independientemente H, -CO<sub>2</sub>R'', -CONHR'', -CR''O, -SO<sub>2</sub>NR'', -NR''-CO-haloalquilo, -NO<sub>2</sub>, -NR''-SO<sub>2</sub>-haloalquilo, -NR''-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -NR''-CO-alquilo, -CN, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alquilamino, alcoxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquilo, hidroxialquilamino, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi, arilo, arilalquilo o heteroarilo;

30 R'' es independientemente hidrógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o aminoalquilo;

35 Un grupo cicloalquilo representa un sistema anular no aromático que contiene 3 a 8 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de carbono en el anillo puede estar sustituido por un grupo X, siendo X como se define anteriormente.

Un grupo alcoxi representa un grupo O-alquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente.

Un grupo alquiltio representa un grupo S-alquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente.

40 Un grupo hidroxialquilo representa un grupo HO-alquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente.

45 Un grupo haloalquilo representa un grupo alquilo que está sustituido con uno a cinco, preferentemente tres, átomos de halógeno, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente; prefiriéndose CF<sub>3</sub>.

Un grupo haloalquiloxi representa un grupo alcoxi que está sustituido con uno a cinco, preferentemente tres, átomos de halógeno, siendo el grupo alcoxi como se define anteriormente; prefiriéndose OCF<sub>3</sub>.

50 Un grupo hidroxialquilamino representa un grupo (HO-alquil)<sub>2</sub>-N- o un grupo HO-alquil-NH-, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente.

Un grupo alquilamino representa un grupo HN-alquilo o N-dialquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente.

55 Un grupo aminoalquilo representa un grupo H<sub>2</sub>N-alquilo, monoalquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente.

Un grupo halógeno es cloro, bromo, flúor o yodo, prefiriéndose flúor.

60 Un grupo arilo representa un grupo aromático que tiene 5 a 15 átomos de carbono, en particular un grupo fenilo. Este grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R', en el que R' es como se define anteriormente, preferentemente con haloalquiloxi.

65 Un grupo arilalquilo representa un grupo alquilo que está sustituido con uno a tres, preferentemente un, grupos arilo, siendo el grupo alquilo y arilo como se define anteriormente.

Un grupo heteroarilo representa un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N, S. Este grupo heterocíclico puede estar condensado con otro anillo. Por ejemplo, este grupo se puede seleccionar de un grupo oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,2,5-oxadiazol-4-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 1,2,5-tiadiazol-4-ilo, 4-imidazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, indolilo, indolinilo, benzo-[b]-furanilo, benzo[b]tiofenilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, o preferentemente isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo. Este grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R', en el que R' es como se define anteriormente.

El significado de E incluye grupos alquilo opcionales sustituidos con uno o más sustituyentes R', en el que alquilo es define como antes o como un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R' tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o grupos aromáticos carbocíclicos tales como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-naftilo, antraceno, en particular 1-antraceno y 2-antraceno, y grupos aromáticos heterocíclicos tales como N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 2-tienilo; 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-pirano, 3-pirano, 4-pirano, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo y 5-oxazolilo. E incluye también sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados tales como 10,10-dióxido de 9H-tioxanteno, en los que un anillo aromático carbocíclico o un anillo heteroarílico está condensado con uno o más anillos heteroarílicos diferentes.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), incluyendo los compuestos excluidos por la renuncia en la reivindicación 1, en forma libre o en forma de sales farmacéuticamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para ellos.

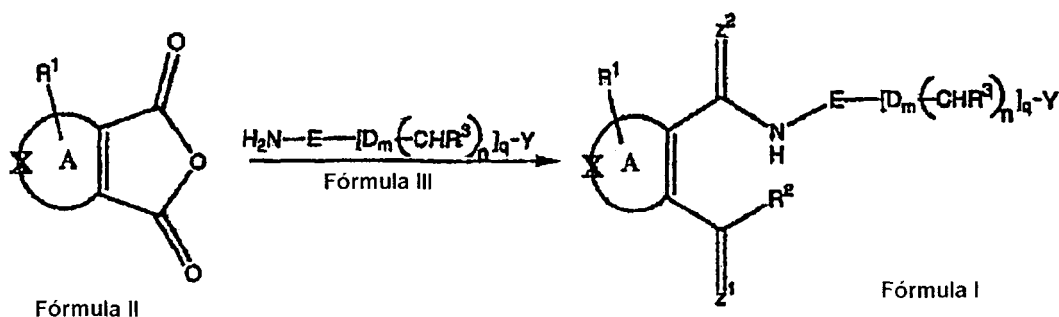
La expresión "derivado fisiológicamente funcional", como se usa aquí, se refiere a compuestos que no son farmacéuticamente activos por sí mismos pero que se transforman en su forma activa farmacéutica *in vivo*, es decir, en el sujeto al que se administra el compuesto. Los ejemplos de derivados fisiológicamente funcionales son profármacos tales como los descritos más abajo en la presente Solicitud.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona un compuesto de realización 4, y sales fisiológicamente aceptables o derivados fisiológicamente funcionales del mismo, para uso en el tratamiento o profilaxis de una afección en la que ellos son ventajosos inhibiendo dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH).

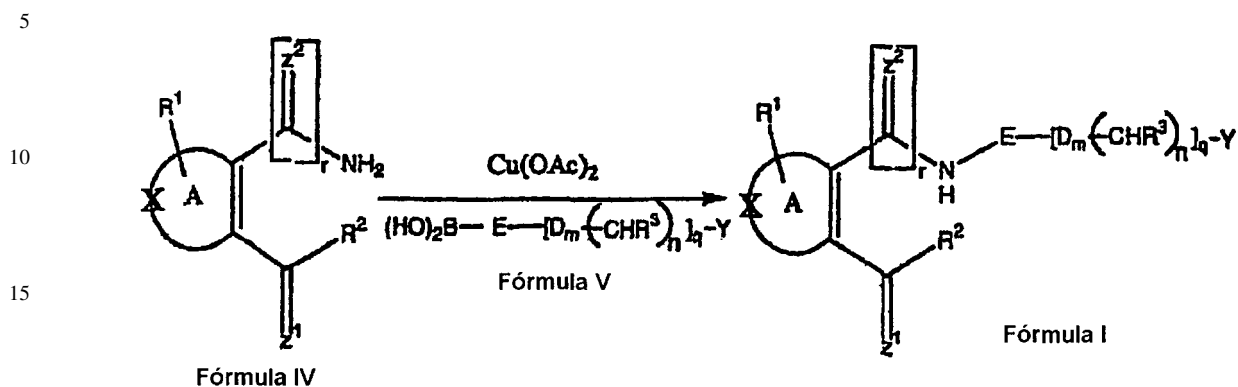
La invención también describe el uso de compuestos de la fórmula (I) y de sus sales farmacológicamente tolerables o derivados fisiológicamente funcionales para la producción de un medicamento para la prevención y tratamiento de enfermedades, en las que es beneficiosa la inhibición de la biosíntesis de pirimidinas.

Además, la presente invención proporciona métodos para preparar los compuestos de la invención tales como amidas deseadas de la fórmula (I).

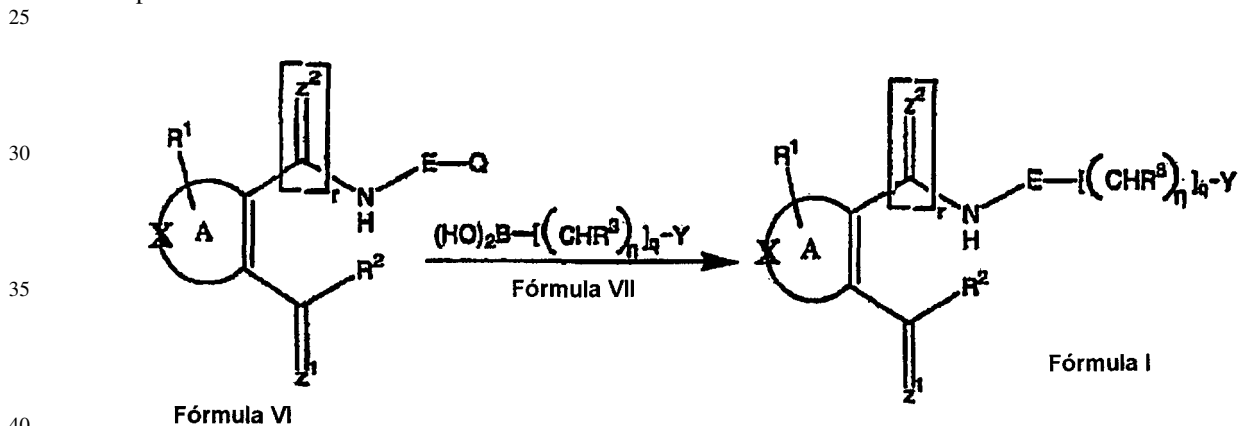
Un primer método para la síntesis de amidas de fórmula (I) comprende la etapa de hacer reaccionar un anhídrido de ácido de fórmula (II) con una amina de la fórmula (III).



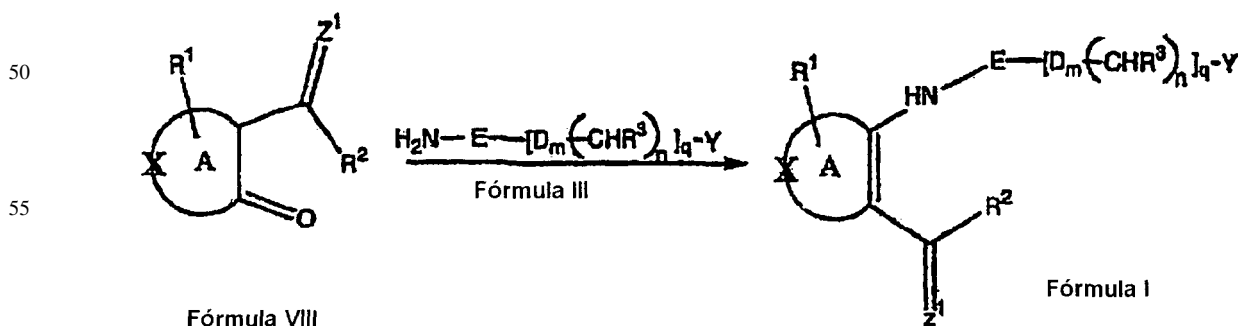
Un segundo método de la invención para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende la etapa de hacer reaccionar una amina de la fórmula (IV) con un ácido arilborónico de la fórmula general (V)  $(HO)_2B-E-[D_m-(CHR^3)_n]_{l_q}-Y$  [M. P. Winters, Tetrahedron Lett, 39, (1998), 2933-2936].



Un tercer método de la invención para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende la etapa de hacer reaccionar un derivado halogenado de la fórmula (VI) con un ácido arilborónico de la fórmula general (VII)  $(HO)_2B-[ (CHR^3)_n ]_{l_q}-Y$  [N. E. Leadbeater, S. M. Resouly, Tetrahedron, 55, 1999, 11889-11894]. Q es un grupo halógeno tal como cloro, bromo, flúor o yodo, siendo preferido bromo.



Un cuarto método de la invención para preparar los compuestos de fórmula (I) [ $r = 0$ ] comprende la etapa de hacer reaccionar una amina de la fórmula (III) con un compuesto de la fórmula (VIII) [Bew, J. Chem. Soc. 1955, 1775-1777].



En los compuestos de fórmula (I), el sistema de anillo no aromático A contiene 5 átomos de carbono.

El sistema de anillo A comprende por lo menos un doble enlace que está localizado entre los sustituyentes  $CZ^1$  y  $CZ^2$  según se representa en la fórmula (I). En formas de realización preferidas, los compuestos de la presente invención contienen sólo este doble enlace. En caso de dos o más dobles enlaces, estos dobles enlaces no están conjugados. Uno o más de los átomos de carbono en el sistema de anillo A pueden estar sustituidos por un grupo X, en el que X se

## ES 2 337 239 T3

selecciona del grupo que consiste en S, O, N, NR<sup>4</sup>, SO o SO<sub>2</sub>. En una forma de realización preferida, un átomo de carbono se sustituye por un grupo X = S o X = O. En una forma de realización más preferida, ninguno de los átomos de carbono se sustituye por un grupo X.

5 En otras formas de realización preferidas, en los compuestos de fórmula (I), A es 1-ciclopenten-1,2-diilo, 2,5-dihidro-tiofen-3,4-diilo, 2,5-dihidro-furan-3,4-diilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3,4-diilo, 2,5-dihidro-1-metil-pirrol-3,4-diilo, 2,5-dihidro-1-etil-pirrol-3,4-diilo, 2,5-dihidro-1-acetil-pirrol-3,4-diilo, 2,5-dihidro-1-metil-sulfonyl-pirrol-3,4-diilo.

10 En los compuestos de fórmula (I), D es O, S, SO<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>, o CH<sub>2</sub>, D es preferentemente S o más preferentemente O, cuando m = 1.

15 En otras formas de realización preferidas, en los compuestos de fórmula (I), m y q son cero, e Y es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi, alquilo, cicloalquilo o E, preferentemente F, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R', o más preferentemente un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más F, Cl, metoxi, CF<sub>3</sub>, u OCF<sub>3</sub>.

En los compuestos de fórmula (I), R<sup>1</sup> es independientemente H, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi o alquilo, preferentemente R<sup>1</sup> es H.

20 En los compuestos de fórmula (I), R<sup>2</sup> es H, OR<sup>6</sup>, o NHR<sup>7</sup>, preferentemente OH o OR<sup>6</sup>.

25 En formas de realización preferidas, en los compuestos de fórmula (I), R<sup>6</sup> es benzoiloximetilo, isobutiriloximetilo, 4-aminobutiriloximetilo, butiriloximetilo, 1-(butiriloxi)etilo, 1-(butiriloxi)-2,2-dimetilpropilo, 1-dietilfosfonooxietilo, 2-(2-metoxietoxi)-acetiloximetilo, p-aminobenzoilmetilo, nicotiniloximetilo, pivaliloximetilo, glutariloximetilo, [2-(2-metoxietoxi)etoxi]-acetiloximetilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, 1-dietilfosfonooximetilo.

30 En los compuestos de fórmula (I), R<sup>3</sup> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, O-arilo, O-cicloalquilo, halógeno, aminoalquilo, alquilamino, hidroxilamino, haloalquilo, hidroxilalquilo, haloalquiloxi, heteroarilo, alquiltio, S-arilo, S-cicloalquilo, arilalquilo, preferentemente H;

30 R<sup>4</sup> en la fórmula (I) es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

En la fórmula (I), R<sup>8</sup> es H o alquilo, preferentemente H o metilo.

35 En la fórmula (I), Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son, independientemente entre sí, O, S, o NR<sup>5</sup>, preferentemente ambos son O.

40 En la fórmula (I), E es un grupo alquilo o cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R', o E es un sistema anular monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido, que contiene por lo menos un anillo aromático, y que también puede contener uno o más grupos X seleccionados de S, O, N, NR<sup>4</sup>, SO o SO<sub>2</sub>. En formas de realización preferidas, E es un anillo aromático monocíclico o un sistema de anillo aromático bicíclico o tricíclico, o cicloalquilo. En caso de sustituciones de átomos de carbono en el sistema anular, preferentemente se sustituyen uno, dos o tres átomos de carbono por un grupo X como se define anteriormente.

45 En la fórmula (I), E es preferentemente un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R', 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo.

En una forma de realización preferida de la presente invención, en compuestos de fórmula (I), E es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R', o un cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R'.

50 En la fórmula (I), sustituyentes preferidos R' son nitro, halógeno, alcoxi, haloalquilo, haloalquiloxi, heteroarilo, alquilo o arilo, más preferentemente R' es Br, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, o metoxi.

55 En la fórmula (I), grupos heteroarilo preferidos son imidazoilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirimidilo, piranilo, pirazolilo, pirazinilo, tiazolilo, o oxazolilo.

60 En formas de realización preferidas particulares de la invención, en compuestos de fórmula (I), q = 0, y r = 1, y A es un sistema de anillo no aromático carbocíclico, E es fenilo que está no sustituido o que está sustituido con Cl, F y/o CF<sub>3</sub> u OCF<sub>3</sub>.

En otra forma de realización particularmente preferida de la invención, en compuestos de fórmula (I), q = 0, y r = L, o A es un sistema de anillo no aromático carbocíclico, y E e Y son, respectivamente, fenileno y fenilo sustituidos o no sustituidos.

65 En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (I), D = O (de este modo, m = 1), R<sup>3</sup> es H (de este modo, n = 1), q = 1 ó 2, y r = 1, B es fenileno que está no sustituido o que está sustituido con Cl, F y/o CF<sub>3</sub> u OCF<sub>3</sub>, e Y es fenilo que también está no sustituido o que está sustituido con Cl, P y/o CF<sub>3</sub> u OCF<sub>3</sub>, o A es un sistema de anillo no aromático carbocíclico.

## ES 2 337 239 T3

En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (I),  $D = O$  (de este modo,  $m = 1$ ),  $n = 0$ ,  $q = 1$  ó  $2$ , y  $r = 1$ , E es fenileno que está no sustituido o que está sustituido con Cl, F y/o  $CF_3$  u  $OCF_3$ , e Y es fenilo que también está no sustituido o que está sustituido con Cl, F y/o  $CF_3$  u  $OCF_3$ , o A es un sistema de anillo no aromático carbocíclico.

5

En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (I),  $D = S$  (de este modo,  $m = 1$ ),  $n = 0$ ,  $q = 1$  ó  $2$ , y  $r = 1$ , E es fenileno que está no sustituido o que está sustituido con Cl, F y/o  $CF_3$  u  $OCF_3$ , e Y es fenilo que también está no sustituido o que está sustituido con Cl, F y/o  $CF_3$  u  $OCF_3$ , o A es un sistema de anillo no aromático carbocíclico.

10

En formas de realización preferidas particulares de la invención, en compuestos de fórmula (I),  $q = 0$ , y  $r = 1$ , o A es un sistema de anillo no aromático, en el que un átomo de carbono está sustituido por O, o Y es H o F, y E es fenilo que está no sustituido o que está sustituido con Cl, F y/o  $CF_3$  u  $OCF_3$ .

15

En otra forma de realización particularmente preferida de la invención, en compuestos de fórmula (I),  $q = 0$ , y  $r = 1$ , y A es un sistema de anillo no aromático, en el que un átomo de carbono está sustituido por O, o E e Y son, respectivamente, fenileno y fenilo sustituidos o no sustituidos.

20

En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (I),  $D = O$  (de este modo,  $m = 1$ ),  $R^3$  es H (de este modo,  $n = 1$ ),  $q = 1$  ó  $2$ , y  $r = 1$ , E es fenileno que está no sustituido o que está sustituido con Cl, F y/o  $CF_3$  u  $OCF_3$ , e Y es fenilo que también está no sustituido o que está sustituido con Cl, F y/o  $CF_3$  u  $OCF_3$ , o A es un sistema de anillo no aromático, en el que un átomo de carbono está sustituido por O.

25

En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (I),  $D = O$  (de este modo,  $m = 1$ ),  $n = 0$ ,  $q = 1$  ó  $2$ , y  $r = 1$ , E es fenileno que está no sustituido o que está sustituido con Cl, F y/o  $CF_3$  u  $OCF_3$ , e Y es fenilo que también está no sustituido o que está sustituido con Cl, F y/o  $CF_3$  u  $OCF_3$ , o A es un sistema de anillo no aromático, en el que un átomo de carbono está sustituido por O.

30

En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (I),  $D = S$ , (de este modo,  $m = 1$ ),  $n = 0$ ,  $q = 1$  ó  $2$ , y  $r = 1$ , B es fenileno que está no sustituido o que está sustituido con Cl, P y/o  $CF_3$  u  $OCF_3$ , e Y es fenilo, que también está no sustituido o que está sustituido con Cl, F y/o  $CF_3$  u  $OCF_3$ , o A es un sistema de anillo no aromático, en el que un átomo de carbono está sustituido por O.

35

En formas de realización preferidas particulares de la invención, en compuestos de fórmula (I),  $q = 0$ , y  $r = 1$ , o A es un sistema de anillo no aromático, en el que un átomo de carbono está sustituido por S.

40

En otra forma de realización particularmente preferida de la invención, en compuestos de fórmula (I),  $q = 0$ , y  $r = 1$ , y A es un sistema de anillo no aromático, en el que un átomo de carbono está sustituido por S, o E e Y son, respectivamente, fenileno y fenilo sustituidos o no sustituidos.

45

En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (I),  $D = O$  (de este modo,  $m = 1$ ),  $R^3$  es H (de este modo,  $n = 1$ ),  $q = 1$  ó  $2$ , y  $r = 1$ , E es fenileno que está no sustituido o que está sustituido con Cl, F y/o  $CF_3$  u  $OCF_3$ , e Y es fenilo que también está no sustituido o que está sustituido con Cl, F y/o  $CF_3$  u  $OCF_3$ , o A es un sistema de anillo no aromático, en el que un átomo de carbono está sustituido por S.

50

En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (I),  $D = O$  (de este modo,  $m = 1$ ),  $n = 0$ ,  $q = 1$  ó  $2$ , y  $r = 1$ , E es fenileno que está no sustituido o que está sustituido con Cl, F y/o  $CF_3$  u  $OCF_3$ , e Y es fenilo que también está no sustituido o que está sustituido con Cl, F y/o  $CF_3$  u  $OCF_3$ , o A es un sistema de anillo no aromático, en el que un átomo de carbono está sustituido por S.

55

En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (I),  $D = S$  (de este modo,  $m = 1$ ),  $n = 0$ ,  $q = 1$  ó  $2$ , y  $r = 1$ , B es fenileno que está no sustituido o que está sustituido con Cl, F y/o  $CF_3$  u  $OCF_3$ , e Y es fenilo que también está no sustituido o que está sustituido con Cl, F y/o  $CF_3$  u  $OCF_3$ , o A es un sistema de anillo no aromático, en el que un átomo de carbono está sustituido por S.

60

En la fórmula (I),  $q$  es 0 a 10, preferentemente  $q$  es 0, 1 ó 2. Si  $q$  es 1 y  $n$  es 0 ó 1, D es preferentemente 0 (de este modo,  $m = 1$ ) y  $r = 1$ .

65

Compuestos preferidos de la presente invención son: ácido 2-(bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(benzhidril-carbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4-benciloxi-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[N<sup>+</sup>-(bifenil-4-carbonil)-hidrazinocarbonil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4-(4-metoxifenilamino)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-fenoxi-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 3-(bifenil-4-ilcarbamoil)-acrílico; ácido 2-fenilcarbamoil-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4-fenoxi-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4-(pirimidin-2-ilsulfamoil)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilsulfamoil)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-benciloxi-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4-bencenosulfonil-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; 2-[4-2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-5,6-dihidro-4H-ciclopentil[c]pirrol-1,3-diona; ácido 2-[4-(4-

## ES 2 337 239 T3

fluoro-benciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4-estiril-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4-m-tolilsulfanil-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2,3,5,6,2',3',4',5',6'-nonafluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4-benciloxi-3,5-dibromo-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4-fenilamino-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2'-fluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2'-cloro-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4'-cloro-bifenil-3-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2',4-difluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[3,5-difluorobenciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4-(3,5-difluoro-benciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3'-acetil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[3,5-dibromo-4-(2,6-difluoro-benciloxi)-fenilcarbamoil]ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2'-etoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3'-etoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3',4'-dimetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2',4'-dimetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4'-fenoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[3,5-dibromo-4-(2,3-difluoro-benciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4-(2,3-difluoro-benciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4-(2,6-difluoro-benciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4'-metilsulfanil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4-tiofen-2-il-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4-benzofuran-2-il-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4-benzo[b]tiofen-2-il-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4-tiofen-3-il-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-fluoro-4'-metilsulfanil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2-fluoro-4-tiofen-3-il-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-fluorofenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4-benzofuran-2-il-2-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4-benzo[b]tiofen-2-il-2-fluoro-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4-(2,4-difluorobencilulfamoil)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2'-etoxi-3-fluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3'-etoxi-3-fluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-fluoro-3',4'-dimetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-fluoro-2',4'-dimetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-fluoro-4'-fenoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3'-acetil-3-fluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-fluoro-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-fluoro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; éster metílico del ácido 4-[(2-carboxi-ciclopent-1-encarbonil)-amino]-4'-fenoxi-bifenil-3-carboxílico; ácido 4-(bifenil-4-ilcarbamoil)-4,5-dihidro-tiofen-3-carboxílico; ácido 2-(3'-ciano-3-fluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-fluoro-4'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-fluoro-4'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[2-cloro-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2-cloro-3'-ciano-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2-cloro-4'-fenoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-cloro-4'-fenoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4-(2-cloro-fluoro-benciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-trifluorometil-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4'-metoxi-3-trifluorometil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-cloro-3'-ciano-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[2-fluoro-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2-cloro-4'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2-cloro-4'-metanosulfonil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2-cloro-4'-ciano-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-cloro-4'-ciano-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4'-ciano-3-fluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[3-cloro-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3'-ciano-3-trifluorometil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4'-metanosulfanil-3-trifluorometil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4'-fenoxi-3-trifluorometil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3'-ciano-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4'-ciano-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4'-metoxi-2-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2-metil-4'-fenoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4'-ciano-2-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[3,5-dibromo-4-(2,5-difluorobenciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4-(2,5-difluoro-benciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[3,5-dibromo-4-(3,4-difluoro-benciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[3,5-dibromo-4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-fluoro-3'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3,3'-difluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4-piridin-3-il-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-cloro-4'-metanosulfonil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4'-metanosulfonil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[2-cian-4-(6-metoxipiridin-3-il)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-cloro-4-piridin-3-il-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2-fluoro-4-piridin-3-il-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-fluoro-4'-metanosulfonil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4'-metanosulfonil-2-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; éster metílico del ácido 4-[(2-carboxi-ciclopent-1-encarbonil)-amino]-bifenil-3-carboxílico; ácido 4-(4-benciloxi-3,5-dibromo-fenilcarbamoil)-2,5-dihidro-tiofen-3-carboxílico; ácido 4-(2'-cloro-bifenil-4-ilcarbamoil)-2,5-dihidro-tiofen-3-carboxílico; ácido 2-[(bifenil-2-ilmetil)-carbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4-fenoxi-bencilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[(bifenil-4-ilmetil)-carbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4'-(2-carboxiciclopent-1-encarbonilamino)-3,3'-dimetoxibifenil-4-ilcarbamoil]ciclopent-1-encarboxílico; ácido 4-(3,5-difluoro-3'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-2,5-dihidro-fu-

ran-3-carboxílico; ácido 4-[3,5-dibromo-4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenilcarbamoil]-2,5-dihidro-tiofen-3-carboxílico; éster mono-bifenil-4-ílico del ácido ciclopent-1-en-1,2-dicarboxílico; ácido 2-(4-benciloxi-3-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[3-cloro-4-(2-cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[3-cloro-4-(2-fluoro-benciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4-fenil-butylcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[3-cloro-4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(bifenil-4-metilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(4'-fluoro-3,3'-dimetil-bifenil-4-il-carbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3,5,4'-trifluoro-3'-metil-bifenil-4-il-carbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3,5-difluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il-carbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3,2'-dimetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-metoxi-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2'-fluoro-3-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3,2',4'-trimetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3'-etoxi-3-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3,3'-dimetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-fluoro-2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3-cloro-2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2-cloro-2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2'-metoxi-3-trifluorofluorometil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2,3,5,6-tetrafluoro-2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2'-metoxi-3-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3,5-dicloro-2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[2-(2-metoxi-fenoxi)-5-trifluorometil-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[2-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)-5-trifluorometil-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[2-(4-metoxi-fenoxi)-5-triflorometil-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[2-(2,4-dicloro-fenoxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenilcarbamoil]-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2'-etoxi-3,5-difluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3,5-difluoro-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3,5,2'-trifluoro-bifenil-4-il-carbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3,5-difluoro-2',4'-dimetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(2'-metoxi-3-nitro-bifenil-4-il-carbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico; ácido 2-(3,5-difluoro-2'-metoxi-bifenil-4-il-carbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico.

Los compuestos de la fórmula (I) a usar según la invención pueden formar sales con ácidos o bases inorgánicas u orgánicas. Los ejemplos de tales sales son, por ejemplo, sales de metales alcalinos, en particular sales de sodio y potasio, o sales de amonio.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener vía diversos métodos, incluyendo el método descrito en el documento JP-A-50-121428. En formas de realización preferidas de los métodos de la invención, se usan los dos métodos de síntesis siguientes.

Método 1: en una primera etapa, los ácidos cicloalqueno-1,2-dicarboxílicos se pueden obtener a partir de los ácidos  $\alpha,\alpha'$ -dibromoalcanodicarboxílicos correspondientes, como se describe por R.N. Mc Donald y R.R. Reitz, *J. Org. Chem.* 37, (1972) 2418-2422. El ácido ciclopenteno-1,2-dicarboxílico también se puede obtener en grandes cantidades a partir de ácido pimélico [D.C. Owsley y J.J. Bloomfield, *Org. Prep. Proc. Int.* 3, (1971) 61-70; R. Willstätter, *J. Chem. Soc.* (1926), 655-663].

Los ácidos dicarboxílicos sustituidos en o sobre el sistema anular se pueden sintetizar en general vía la síntesis de cianhidrina [Shwu-Jivan Lee *et al.*, *Bull. Inst. Chem. Academic Sinica* Number 40, (1993), 1-10, o B. R. Baker *et al.*, *J. Org. Chem.* 13, 1948, 123-133; y 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].

Los ácidos dicarboxílicos se pueden convertir entonces en los anhídridos de ácido correspondientes haciéndolos reaccionar con anhídrido de ácido acético [P. Singh y S.M. Weinreb, *Tetrahedron* 32, (1976), 2379-2380].

Otros métodos para preparar diferentes anhídridos de ácido de fórmula (II) se describen en 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; y W. Flaig, *J. Lieb. Annalen d. Chem.* 568, (1950), 1-33.

Estos anhídridos se pueden hacer reaccionar entonces con las aminas correspondientes hasta las amidas deseadas de fórmula (I). Esta reacción se puede llevar a cabo mediante uso de las condiciones de reacción como se describe en J.V. de Julián Ortiz *et al.*, *J. Med. Chem.* 42, (1999), 3308 (denominada ruta A en el Ejemplo 1), o mediante uso de 4-dimetilaminopiridina (denominada ruta B en el Ejemplo 1).

Método 2: las amidas de fórmula (I) también se pueden sintetizar haciendo reaccionar una amina de la fórmula (IV) con un ácido arilborónico de la fórmula general (V) [M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* 39, (1998), 2933-2936].

La biarilnilina se puede sintetizar en general vía el acoplamiento con paladio [G. W. Kabalka *et al.*, *Chem. Commun.*, (2001), 775; A. Demeter, *Tetrahedron Lett.* 38; (1997), 5219-5222; V. Snieckus, *Chem. Commun.* 22, (1999), 2259-2260].

## ES 2 337 239 T3

Método 3: las amidas de fórmula (I) también se pueden sintetizar haciendo reaccionar un derivado halogenado de la fórmula (VI) con un ácido arilborónico o la fórmula general (VII) o la fórmula (VIIa) [N. E. Leadbeater, S. M. Resouly, Tetrahedron, 35, 1999, 11889-11894].

5 Método 4: los compuestos de fórmula (I) [ $r = 0$ ] se pueden sintetizar haciendo reaccionar una amina de la fórmula (III) con un compuesto de fórmula (VIII) [Bew, J. Chem. Soc. 1955, 1775-1777].

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para una variedad de enfermedades humanas y de animales, preferentemente enfermedades humanas, en las que es beneficiosa la inhibición del metabolismo de pirimidinas. Tales enfermedades son:

- fibrosis, uveítis, rinitis, asma o artropatía, en particular artrosis
- todas las formas de reumatismo
- sucesos y trastornos inmunológicos agudos tales como septicemia, choque séptico, choque endotóxico, septicemia por gramnegativas, síndrome de choque tóxico, síndrome disneico agudo, apoplejía, lesión por reperfusión, lesión del SNC, formas serias de alergia, reacciones de injerto frente a hospedante y de hospedante frente a injerto, enfermedad de Alzheimer o piresis, restenosis, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea. Estos sucesos inmunológicos también incluyen una modulación y supresión deseadas del sistema inmunitario;
- todos los tipos de enfermedades autoinmunitarias, en particular artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, esclerosis múltiple, diabetes mellitus insulino dependiente y diabetes no insulino dependiente, y lupus eritematoso, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, así como otras inflamaciones crónicas, diarrea crónica;
- trastornos dermatológicos tales como psoriasis
- atrofia retiniana progresiva
- todos los campos de infecciones, incluyendo infecciones oportunistas.

35 Los compuestos según la invención, y los medicamentos preparados con ellos, generalmente son útiles para el tratamiento de trastornos de proliferación celular, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades y afecciones inmunológicas (como, por ejemplo, enfermedades inflamatorias, enfermedades neuroinmunológicas, enfermedades autoinmunitarias, u otras).

40 Los compuestos de la presente invención también son útiles para el desarrollo de medicamentos inmunomoduladores y antiinflamatorios, o, más generalmente, para el tratamiento de enfermedades en las que es beneficiosa la inhibición de la biosíntesis de pirimidinas.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de enfermedades que están provocadas por proliferación de células tumorales, tales como todas las formas de cáncer hematológico y sólido. Por lo tanto, los compuestos según la invención, y los medicamentos preparados con ellos, generalmente son útiles para regular la activación celular, la proliferación celular, la supervivencia celular, la diferenciación celular, el ciclo celular, la maduración celular y la muerte celular, o para inducir cambios sistémicos en el metabolismo, tales como cambios en el metabolismo de azúcares, lípidos o proteínas. También se pueden usar para apoyar la poyesis de la generación de células, incluyendo el crecimiento y generación de células sanguíneas (efecto prohematopoyético) tras el agotamiento o destrucción de células, tal como provocado por, por ejemplo, agentes tóxicos, radiación, inmunoterapia, defectos del crecimiento, malnutrición, mala absorción, desregulación inmunitaria, anemia y similar, o para proporcionar un control terapéutico de la generación y degradación tisular, y modificación terapéutica del mantenimiento de células y tejidos y homeostasis de las células de la sangre.

55 Estas enfermedades y afecciones incluyen, pero no se limitan a, cáncer, tal como tumores hematológicos (por ejemplo leucemia, linfoma, mieloma) o sólidos (por ejemplo, de mama, de próstata, de hígado, de vejiga, de pulmón, esofágico, de estómago, colorrectal, genitourinario, gastrointestinal, de piel, pancreático, de cerebro, uterino, de colon, de cuello y cabeza, y ovárico, melanoma, astrocinoma, cáncer de pulmón microcítico, glioma, carcinoma de células basales y escamosas, sarcomas tales como sarcoma de Kaposi y osteosarcoma), tratamiento de trastornos que implican células T, tales como anemia aplásica y síndrome de DiGeorge, enfermedad de Graves.

Se encontró previamente que leflunomida inhibe la replicación del HCMV en cultivo celular. El herpes ocular es la causa más común de ceguera infecciosa en el mundo desarrollado. Hay alrededor de 50.000 casos por año en los Estados Unidos solo, de los cuales el 90% son recidivas de infecciones iniciales. Las recidivas se tratan con antivirales y corticosteroides. El citomegalovirus, otro virus del herpes, es una causa común de daño retiniano y ceguera en pacientes con SIDA. Los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o en combinación con otros compuestos antivirales tales como Ganciclovir y Foscarnet para tratar tales enfermedades.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar además para enfermedades que son provocadas por infestaciones protozoicas en seres humanos y animales. Tales protozoos patógenos veterinarios y de seres humanos son preferentemente parásitos activos intracelulares del filo Apicomplexa o Sarcostigaphora, especialmente Trypanosoma, Plasmodia, Leishmania, Babesia y Theileria, Cryptosporidia, Sacrocystida, Amoebia, Coccidia y Trichomonadia. Estas sustancias activas o fármacos correspondientes son especialmente adecuados para el tratamiento de malaria tropical, provocada por *Plasmodium falciparum*, malaria terciana, provocada por *Plasmodium vivax* o *Plasmodium ovale*, y para el tratamiento de malaria cuartana, provocada por *Plasmodium malariae*. También son adecuados para el tratamiento de toxoplasmosis, provocada por *Toxoplasma gondii*, coccidiosis, provocada por ejemplo por *Isospora belli*, sarcosporidiosis intestinal, provocada por *Sarcocystis suihominis*, disentería provocada por *Entamoeba histolytica*, criptosporidiosis, provocada por *Cryptosporidium parvum*, enfermedad de Chagas, provocada por *Trypanosoma cruzi*, tripanosomiasis africana, provocada por *Trypanosoma brucei rhodesiense* o *gambiense*, la forma cutánea y visceral así como otra forma de leishmaniosis. También son adecuados para el tratamiento de animales infectados por protozoos patógenos veterinarios, como *Theileria parva*, el patógeno que provoca la fiebre de la costa ste bovina, *Trypanosoma congolense congolense* o *Trypanosoma vivax vivax*, *Trypanosoma brucei brucei*, patógenos que provocan la enfermedad de nagana bovina en África, *Trypanosoma brucei evansi*, que provoca surra, *Babesia bigemina*, el patógeno que provoca la fiebre tejana en ganado y búfalos, *Babesia bovis*, el patógeno que provoca babesiosis bovina europea así como babesiosis en perros, gatos y ovejas, *Sarcocystis ovis* y *ovifelis*, los patógenos que provocan sarcocistiosis en ovejas, ganado y cerdos, *Cryptosporidia*, patógenos que provocan criptosporidiosis en ganado y pájaros, especies de *Eimeria* e *Isospora*, patógenos que provocan coccidiosis en conejos, ganado, ovejas, cabras, cerdos y pájaros, especialmente en pollos y pavos. El uso de los compuestos de la presente invención se prefiere en particular para el tratamiento de infecciones de coccidiosis o malaria, o para la preparación de un fármaco o pienso para el tratamiento de estas enfermedades. Este tratamiento puede ser profiláctico o curativo. En el tratamiento de malaria, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros agentes antimaláricos.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar además para infecciones víricas u otras infecciones provocadas, por ejemplo, por *Pneumocystis carinii*.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacológicamente aceptables se pueden administrar a animales, preferentemente a mamíferos, y en particular a seres humanos, perros y pollos, como medicamentos *per se*, como mezclas entre sí, o en forma de preparaciones farmacéuticas que permiten el uso entérico o parenteral y que, como constituyente activo, contienen una dosis eficaz de por lo menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, además de excipientes y aditivos farmacéuticamente inocuos habituales. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar en forma de sus sales, que se pueden obtener haciendo reaccionar los compuestos respectivos con ácidos y bases fisiológicamente aceptables.

Los medicamentos se pueden administrar oralmente, por ejemplo en forma de pastillas, comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos con azúcar, cápsulas duras y blandas de gelatinas, disoluciones, jarabes, emulsiones o suspensiones, o como mezclas de aerosoles. Sin embargo, la administración también se puede llevar a cabo de forma rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en forma de inyecciones o infusiones, o percutáneamente, por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o tinturas.

Además de los compuestos activos de fórmula (I), la composición farmacéutica puede contener otros materiales o excipientes habituales, normalmente inertes. De este modo, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener aditivos, tales como, por ejemplo, cargas, extendedores, disgregantes, aglutinantes, agentes que proporcionan deslizamiento, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, agentes edulcorantes, colorantes, saborizantes o aromatizantes, sustancias tamponantes, y además disolventes o solubilizantes o agentes para lograr un efecto de depósito, así como sales para cambiar la presión osmótica, agentes de revestimiento, o antioxidantes. También pueden contener dos o más compuestos de la fórmula (I) o sus sales farmacológicamente aceptables, y también otras sustancias terapéuticamente activas.

De este modo, los compuestos de la presente invención se pueden usar en forma de una sustancia sola o en combinación con otros compuestos activos - por ejemplo con medicamentos ya conocidos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, mediante lo cual, en este último caso, se observa un efecto amplificador aditivo favorable. Las cantidades adecuadas a administrar a seres humanos están comprendidas entre 5 y 500 mg.

Para preparar las preparaciones farmacéuticas, se pueden usar excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes. Para preparar pastillas, comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas de gelatina duras, se pueden usar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico y sus sales, etc. Los excipientes para cápsulas blandas de gelatina y supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Los excipientes adecuados para la producción de disoluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, sacarosa, azúcar invertida, glucosa, polioles, etc. Los excipientes adecuados para la producción de disoluciones para inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, glicerol, polioles o aceites vegetales.

La dosis puede variar dentro de amplios límites, y se adecuará a las condiciones individuales en cada caso individual. Para los usos anteriores, la dosificación apropiada variará dependiendo del modo de administración, de la afección particular a tratar, y del efecto deseado. Sin embargo, en general, se logran resultados satisfactorios a tasas de dosificación de alrededor de 1 a 100 mg/kg de peso corporal del animal, preferentemente 1 a 50 mg/kg. Las tasas

de dosificación adecuadas para mamíferos superiores, por ejemplo seres humanos, son del orden de alrededor de 10 mg a 3 g/día, convenientemente administradas de una sola vez, en dosis divididas 2 a 4 veces al día, o en forma de liberación sostenida.

5 En general, una dosis diaria de aproximadamente 10 mg a 5000 mg, preferentemente 50 a 500 mg, por ser humano es apropiada en el caso de la administración oral, que es la forma preferida de administración según la invención. En el caso de otras formas de administración adicionales, la dosis diaria está en intervalos similares.

10 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden usar en forma de un precursor (profármaco) o una forma adecuadamente modificada, que libera *in vivo* el compuesto activo. Dichos precursores, tales como las formas de realización preferidas de R<sup>6</sup>, se pueden obtener, por ejemplo, enmascarando el grupo ácido libre con un grupo éster, que entonces se transforma a su vez en el grupo ácido libre *in vivo* [F. W. Sum *et al* Bioorg. & Med. 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]. También, tales precursores para las formas de realización preferidas de R<sup>5</sup>, se pueden obtener, por ejemplo, enmascarando la amidina con un grupo hidroxilo, que entonces se transforma a su vez en la amidina libre *in vivo* [R.M. Scarborough, J. Med Chem. 43, 19, (2000), 3454-3413].

La invención se ilustra además mediante los siguientes Ejemplos no limitativos, Tabla 1 y Figura 1.

20 Figura 1 muestra la reducción de la proliferación de células linfocíticas humanas provocada por ácido (bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclopent-1-encarboxílico en una concentración de 100  $\mu$ M;

Los siguientes ejemplos muestran ejemplos para la síntesis de los compuestos de la presente invención, y demuestran su efecto inhibitor de DHODH.

25

## Ejemplos

### 1. Síntesis de compuestos de fórmula (I)

30

Los compuestos de fórmula (I) se obtuvieron mediante la ruta sintética (A) o (B). Las aminas se adquirieron de Sigma-Aldrich Chemie GmbH. Grünwalder Weg 30, D-82041 Deisenhofen, Maybridge, plc Trevillet, Tintangel, Cornwall PL34 OHW, Inglaterra, o se sintetizaron mediante un procedimiento general para biarilaminas.

### 35 Síntesis de éter 4-aminofenilbencílico

Una mezcla de p-nitrofenol (5 mmoles), NaOR (7,5 mmoles), agua (10 ml), *i*-propanol (10 ml), CE<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml), Et<sub>3</sub>N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>Ph<sup>-</sup>Cl<sup>-</sup> (1,4 mmoles) y cloruro de bencilo (5,8 mmoles) se agitó durante 2 días. La capa inferior se separó, se lavó con una disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, después con agua, y se evaporó hasta sequedad para dar 60%. Una mezcla de polvo de Fe (1,3 g), agua (3 ml), AcOH (0,25 ml), NH<sub>4</sub>Cl (0,08 g), etanol (5 ml) y el nitrocompuesto (5,2 mmoles) se puso a reflujo con agitación a 60-70°C durante 2 horas. El precipitado de óxido de hierro se filtró y se lavó con 30 ml de etanol. Los líquidos combinados se evaporaron hasta sequedad. El residuo se diluyó con agua, se separó por filtración, se lavó con agua, se secó a < 70°C y se volvió a precipitar en CCl<sub>4</sub> con hexano. Rendimiento 50%.

### 45 Procedimiento general para la síntesis de biarilaminas

#### Procedimiento general I

50 Se disolvieron bromuro de arilo (100 mg, 1 eq.), ácido aril- o heteroaril-borónico (1,2 eq., 0,6 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,03 eq.), y carbonato de cesio (15 eq.) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla se agitó durante 16 h a reflujo. La mezcla se dejó enfriar entonces hasta la temperatura ambiente. Tras la separación de la fase acuosa y orgánica, la fase acuosa se lavó con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se concentraron, y después se purificaron mediante cromatografía de capa fina preparativa (Merck, 20 x 20 cm, gel de sílice 60 F<sub>254</sub>, 1 mm) usando (*n*-hexano:EtOAc, 8:2) como un eluyente.

55

#### Procedimiento general II

60 Se trituraron ácido arilborónico (2,5 eq.), negro de paladio (0,25 eq.), fluoruro de potasio (6,5 eq.) y 4-yodoanilina (1 eq.) en *n*-butanol (1 eq.), y se agitaron durante 8 horas a reflujo. La mezcla de reacción se filtró, el disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexano:EtOAc (7:3) como un eluyente.

### Procedimiento general para la síntesis de compuestos de fórmula (I)

#### 65 Ruta sintética (A)

Una disolución de la amina correspondiente (1 eq.) se añadió lentamente a una disolución de ácido dicarboxílico (1 eq.) en tolueno a 60°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora, después se dejó enfriar hasta la

## ES 2 337 239 T3

temperatura ambiente y se filtró. El precipitado se lavó con HCl 2 M, y después se recrystalizó en etanol:agua (1:1). La amida así obtenida se caracterizó mediante HPLC-espectroscopía de masas.

### Ruta sintética (B)

5 Una disolución de la amina correspondiente (1 eq.) en diclorometano seco se añadió lentamente a una disolución de anhídrido de ácido dicarboxílico (1 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (1 eq.) en diclorometano seco a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla se concentró mediante evaporación a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo  
10 obtenido fue la amida correspondiente, que se caracterizó mediante HPLC-espectroscopía de masas.

### Ruta sintética (C)

15 Una disolución de la amina correspondiente (1 eq.) en diclorometano seco se añadió lentamente a una disolución de anhídrido de ácido dicarboxílico (1 eq.) en diclorometano seco a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla se concentró a vacío. El residuo obtenido se recogió en acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido fue la amida correspondiente, que se caracterizó mediante HPLC-espectroscopía de masas.

20 Los compuestos 1 y 2 se sintetizaron como se describió en el método A y B. Los compuestos 13 a 52 se sintetizaron según el método C. Todos los demás compuestos se sintetizaron como se describió en el método B.

## Ejemplos

### 25 Compuesto 1 (Ruta sintética A)

Una disolución de 117 mg (0,5 mmoles) de hidrocloreto de 4#omilonfcailanfino en 1 ml de tolueno se añadió lentamente a una disolución de 69 mg (0,5 mmoles) de 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]furan-1,3-diona en 2 ml de tolueno  
30 a 60°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El precipitado se lavó con HCl 2 M y después se recrystalizó en etanol/agua (1:1), produciendo 158 mg (85%) del producto.

### 35 Compuesto 2 (Ruta sintética A)

Una disolución de 8,6 g (51 mmoles) de bifenil-4-amina en 50 ml de tolueno se añadió lentamente a una disolución de 7,0 g (51 mmoles) de 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]furan-1,3-diona en 50 ml de tolueno a 60°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El precipitado se lavó  
40 con HCl 2 M y después se recrystalizó en etanol:agua (1:1), produciendo 14 g (91%) del producto.

### Compuesto 47 (Ruta sintética C)

Se disolvió ácido 2,5-dihidrofuran-3,4-dicarboxílico (1 eq.) en diclorometileno seco, y se añadió anhídrido acético (10 eq.). La mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío. La anilina (1 eq.) se añadió al producto sólido y se disolvió en diclorometileno seco. La mezcla se agitó durante 15 horas a  
45 temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío, y el producto se cristalizó en etanol:agua (1:1). Rendimiento 75-90%.

### 50 Compuesto 49 (Ruta sintética C)

El ácido 4-(bifenil-4-ilcarbamoil)-2,5-dihidrotiofen-3-carboxílico (1 eq.), sintetizado mediante la ruta sintética C, y el ácido 3-cloroperoxibenzoico (10 eq.) se disolvieron en diclorometileno. La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Después de separar el disolvente, el producto se cristalizó en etanol/agua 1:1. Rendimiento:  
55 51%.

### *Síntesis de anhídrido 2,5-dihidrotiofen-3,4-dicarboxílico*

A una disolución de éster metílico del ácido 4-oxotetrahidrotiofen-3-carboxílico (4 g, 25 mmoles) en metanol (7 ml) enfriado a 0°C se añadió una disolución de cianuro de potasio (1,68 g, 30 mmoles) en agua (10 ml). La mezcla se acidificó con ácido acético (1,5 ml, 25 mmoles), y se agitó a 0°C durante 8 horas. Después, la mezcla se acidificó con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 30 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar éster metílico del ácido 4-ciano-tetrahidrotiofen-3-carboxílico con un rendimiento del 75%.

65 El éster metílico del ácido 4-ciano-tetrahidrotiofen-3-carboxílico (3,5 g, 18,7 mmoles) se puso a reflujo en una mezcla de ácido acético (10 ml) y HCl concentrado (15 ml) durante 20 horas. La disolución se diluyó con agua (50 ml), y después se aclaró con carbón activado. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (30 ml) y se concentró de nuevo. El residuo sólido se trituró con acetona, se filtró en cloruro

## ES 2 337 239 T3

de amonio y se concentró a vacío para dar éster 4-metilico del ácido 3-hidroxi-tetrahidrotiofen-3,4-dicarboxílico con un rendimiento del 80%.

Una disolución de éster metílico del ácido 3-hidroxi-tetrahidrotiofen-3,4-dicarboxílico (2,87 g, 14,9 mmoles) en anhídrido acético (20 ml) se puso a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se trituró con acetona, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El producto sólido se recrystalizó en benceno para dar anhídrido 2,5-dihidrotiofen-3,4-dicarboxílico con un rendimiento del 26%.

### *Síntesis de ácido 2,5-dihidrofurano-3,4-dicarboxílico*

Se pulverizaron 2,3 g (0,1 moles) de sodio en tolueno, y el disolvente se substituyó por 75 ml de éter. Se añadieron 11 ml (0,1 moles) de glicolato de metilo a la mezcla con agitación hasta que cesó el desprendimiento de gas hidrógeno. Al derivado de sodio seco que queda tras la destilación del éter se añadió una disolución de 10 ml (0,12 moles) de acrilato de metilo destilado en 50 ml de DMSO, mientras que la reacción se mantenía a 4°C. Después de 15 minutos, la disolución se agitó durante 30-40 minutos adicionales a temperatura ambiente, y se vertió en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso a 4°C y se extrajo con éter. El lavado de la capa orgánica con disolución saturada de NaCl, el secado sobre NaSO<sub>4</sub> y la eliminación del éter fue seguido de la destilación a presión reducida para dar 4,5 g (31%) de éster metílico del ácido 4-oxo-tetrahidrofurano-3-carboxílico.

A una disolución agitada de 3,9 g (60 mmoles) de KCN en 5,5 ml de agua a 4°C se añadió una disolución de 2,9 g (20 mmoles) de éster metílico del ácido 4-oxotetrahidrofurano-3-carboxílico en éter (26 ml). Al precipitado de sales se añadieron 3,5 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (18 N), y se agitó durante 16 horas. Después, la disolución orgánica se separó, las sales se lavaron dos veces con benceno, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para dar éster metílico del ácido 4-ciano-tetrahidrofurano-3-carboxílico.

Se disolvió éster metílico del ácido 4-ciano-tetrahidrofurano-3-carboxílico en 49 ml de piridina y se trató con 4,4 ml (60 mmoles) de SOCl<sub>2</sub> durante 90 min. en nitrógeno a 4°C. La disolución resultante se calentó hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 6 horas y se vertió en 40 ml de agua a 4°C y se extrajo con benceno. Los extractos combinados se secaron y se concentraron a vacío para dar de éster metílico del ácido 4-ciano-2,5-dihidrofurano-3-carboxílico con un 90% de rendimiento.

Se pusieron a reflujo 1,1 g de éster metílico del ácido 4-ciano-2,5-dihidrofurano-3-carboxílico durante 3 horas en 6 ml de HCl conc. La disolución se dejó reposar toda la noche a 5°C. Después, el precipitado (0,55 g) se separó por filtración, y la disolución acuosa se evaporó a vacío, y el residuo se trató con EtOAc. La disolución orgánica se secó y se evaporó a vacío para dar 0,4 g de precipitado. Los precipitados combinados se purificaron sobre gel de sílice para dar ácido 2,5 dihidrofurano-3,4-dicarboxílico (0,8 g).

### *2. Ensayo de inhibición de la actividad de DHODH*

La mezcla de ensayo estándar contenía 50 μM de dicicloubiquinona, 100 μM de dihidroorotato, 60 μM de 2,6-dicloroindofenol, así como 20 mU de DHODH. La actividad en volumen de la enzima recombinante usada fue 30 U/ml. Las medidas se llevaron a cabo en 50 mM de TrisHCl (150 mM de KCl, 0,1% de Triton X-100, pH 8,0) a 30°C en un volumen final de 1 ml. Los componentes se mezclaron, y la reacción se inició añadiendo dihidroorotato. El transcurso de la reacción fue seguido midiendo espectrofotométricamente la disminución en la absorción a 600 nm durante 2 min.

Se llevaron a cabo estudios inhibidores en un ensayo estándar con cantidades variables adicionales de inhibidor. Para la determinación de los valores de IC<sub>50</sub> (concentración de inhibidor requerida para la inhibición del 50%), se aplicaron por lo menos cinco concentraciones diferentes del inhibidor.

Estas investigaciones se llevaron a cabo con DHODH humana recombinante así como con DHODH murina recombinante, proporcionada por Prof. M. Löffler, Marburg, Alemania [M. Löffler, Chem. Biol. Interact. 124, (2000), 61-76].

Como referencia, se usó el metabolito activo de leflunomida A77-1726 (Compuesto 12) [J. Jöckel *et al* Biochemical Pharmacology 56 (1998), 1053-1060].

Los resultados del ensayo de inhibición se muestran en la siguiente Tabla 1. Es evidente de la comparación de los valores de IC<sub>50</sub> que los compuestos usados en la presente invención no sólo tienen una actividad inhibidora comparable o incluso mejor sobre la enzima humana que el metabolito activo de leflunomida, sino también una mayor especificidad por la enzima humana.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
 La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

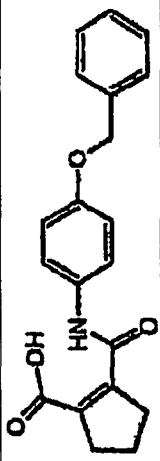
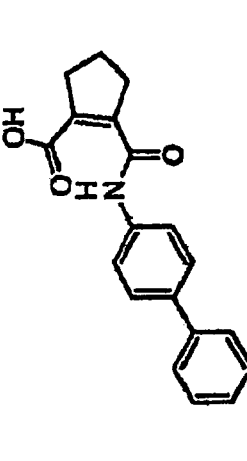
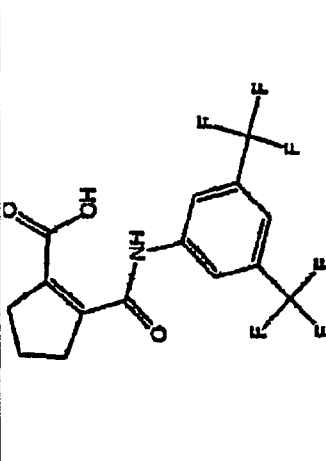
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> rata [μM]
01		N.D.	337,37	338 [M+H] <sup>+</sup>	0,350	8,2	N.D.
02		δ = 1,93 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,66 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,79 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,33 (m, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,45 (m, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,64 (m, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,72 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,34 (s, 1H, NH)	307,35	306 [M-H] <sup>+</sup>	0,690	4,0	N.D.
03		N.D.	367,24	366 [M-H] <sup>+</sup>	1,0	N.D.	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado,  $m_c$  = centro múltiple  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

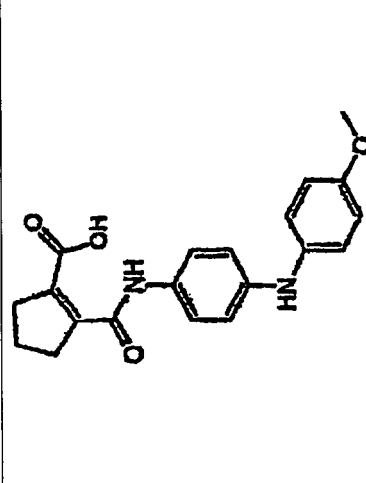
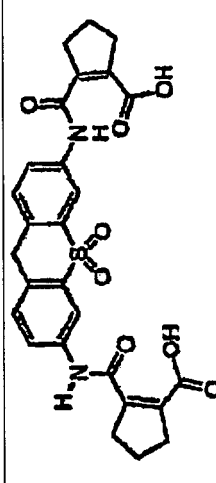
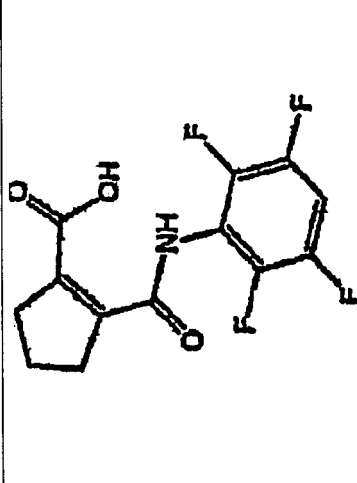
N	Estructura	RMN $^1\text{H}$	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de $\text{IC}_{50}$ humana [ $\mu\text{M}$ ]	Valor de $\text{IC}_{50}$ murina [ $\mu\text{M}$ ]	Valor de $\text{IC}_{50}$ rata [ $\mu\text{M}$ ]
04		N.D.	352,39	353 [M+M] <sup>+</sup>	1,0	Débilmente activo	N.D.
05		N.D.	536,55	537 [M+H] <sup>+</sup>	1,1	débilmente activo	N.D.
06		N.D.	303,21	302 [M-H] <sup>+</sup>	1,3	N.D.	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

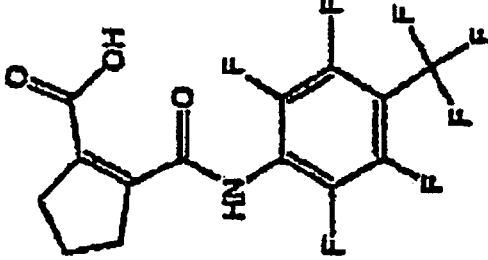
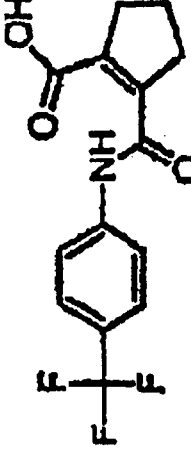
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> de rata [μM]
07		N.D.	371,21	370 [M-H] <sup>+</sup>	1,6	N.D.	N.D.
08		N.D.	299,25	300 [M+H] <sup>+</sup>	1,6	0,93	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

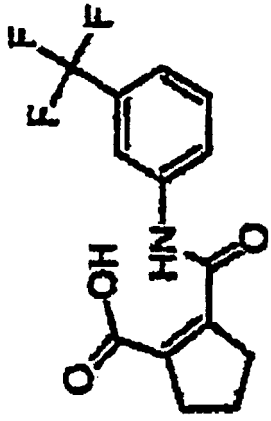
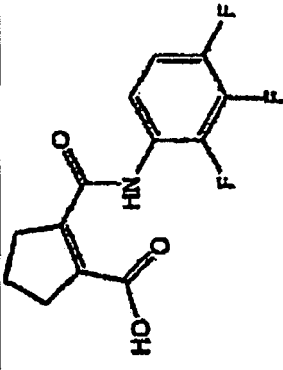
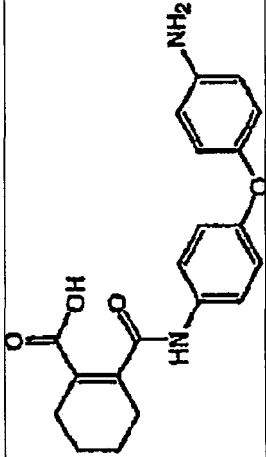
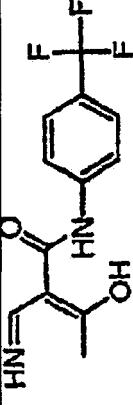
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> rata [μM]
09		N.D.	299,25	300 [M+H] <sup>+</sup>	6,8	55	N.D.
10		N.D.	285,22	286 [M+H] <sup>+</sup>	6,8	N.D.	N.D.
11		N.D.	352,38	353 [M+H] <sup>+</sup>	7.0	N.D.	N.D.
12		N.D.	272,22		0,670	0,20	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

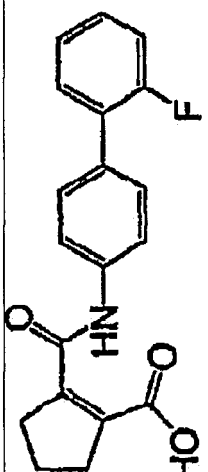
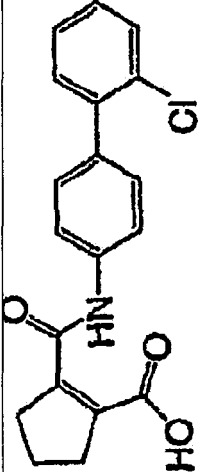
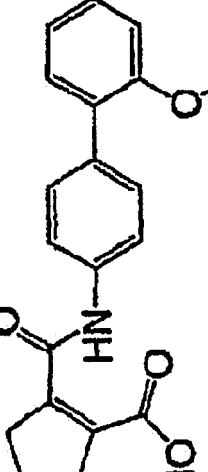
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> rata [μM]
13		δ = 1,91 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,65 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,78 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,27-7,51 (m, 6H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,72 (d, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,40 (s, 1H, NH), 12,67 (s, 1H, OH).	325	326 [M+H] <sup>+</sup>	A	C	C
14		δ = 1,95 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,65 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,78 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,35-7,72 (m, 8H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,36 (s, 1H, NH), 12,66 (s, 1H, OH).	341	342 [M+H] <sup>+</sup>	A	C	C
15		δ = 1,94 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,66 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,79 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,76 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 7,01-7,67 (m, 8H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,30 (s, 1H, NH).	337	338 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

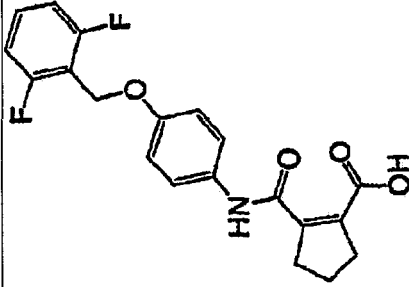
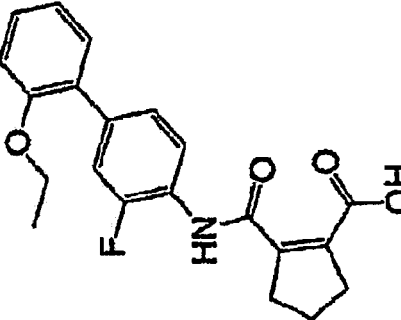
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> de rata [μM]
16		δ = 1,90 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,57 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,76 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 5,08 (8, 2H, CH <sub>2</sub> -O), 6,95-7,57 (m, 7H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,11 (8, 1H NH), 11,33 (8, 1H, OH).	373	374 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.
17		δ = 1,04 (m <sub>c</sub> , 3H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,65 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,45 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,55 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,82 (m <sub>c</sub> , 2H, O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 6,75-6,87 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,06-7,28 (m, 4H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,71-7,77 (m, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,23 (s, 1H, NH), 12,83 (s, 1H, OH).	369	370 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> rata [μM]
18		δ = 1,7 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,60 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,73 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,36-7,91 (m, 7H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,61 (s, 1H, NH), 12,61 (s, 1H, OH).	366	367 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.
19		δ = 2,16 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,89 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,01 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 4,03 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 7,23-8,15 (m, 7H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,66 (s, 1H, NH), 13,00 (s, 1H, OH).	371	372 [M+H] <sup>+</sup>	A	A	A
20		δ = 2,7 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,79 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,90 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,40 (s, 3H, SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 7,54-8,14 (m, 7H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,65 (s, 1H, NH), 12,83 (s, 1H, OH).	429	420 [M+H] <sup>+</sup>	B	N.D.	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
 La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

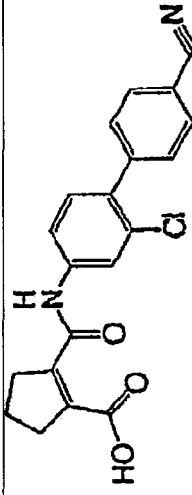
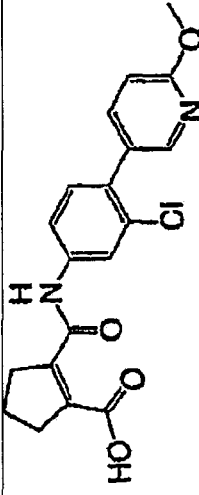
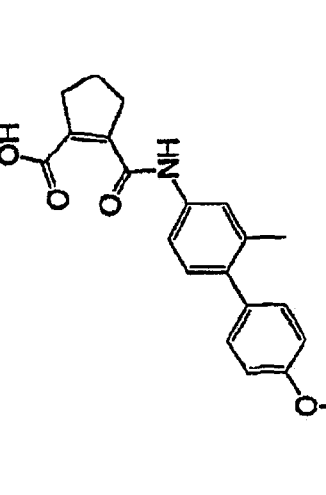
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> de rata [μM]
21		δ = 1,86 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,59 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,71 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,33-7,90 (m, 7H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,44 (s, 1H, NH), 12,62 (s, 1H, OH).	366	367 [M+H] <sup>+</sup>	B	N.D.	N.D.
22		δ = 1,74 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,48 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,71 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 6,70-8,02 (m, 6H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,28 (s, 1H, NH), 12,48 (s, 1H, OH).	372	373 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.
23		δ = 1,92 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,50 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2,66 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,79 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,79 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 6,97-7,54 (m, 7H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,20 (s, 1H, NH), 12,00 (s, 1H, OH).	351	352 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
 La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

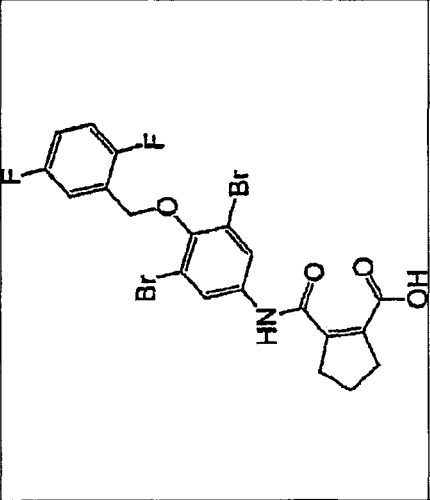
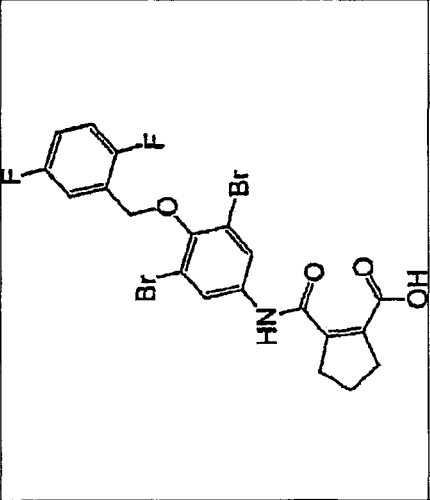
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> rata [μM]
24		$\delta = 1,92$ (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), $2,64$ (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), $2,74$ (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), $5,02$ (s, 2H, O-CH <sub>2</sub> ), $7,28-7,93$ (m, 5H, CH <sub>Ar</sub> ), $10,41$ (s, 1H, NH), $12,68$ (s, 1H, OH).	529	530 [M+H] <sup>+</sup>	A	B	C
25		$\delta = 1,83$ (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), $2,55$ (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), $2,65$ (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), $4,86$ (s, 2H, O,CH <sub>2</sub> ), $7,28-7,85$ (m, 5H, CH <sub>Ar</sub> ), $10,34$ (s, 1H, NH), $12,56$ (s, 1H, OH).	529	530 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
 La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

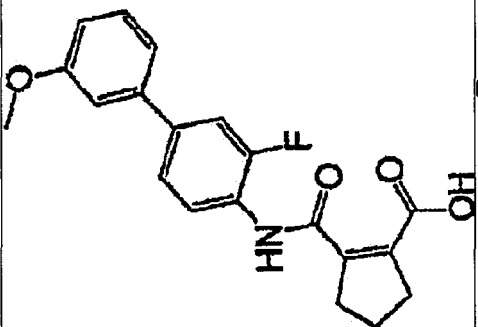
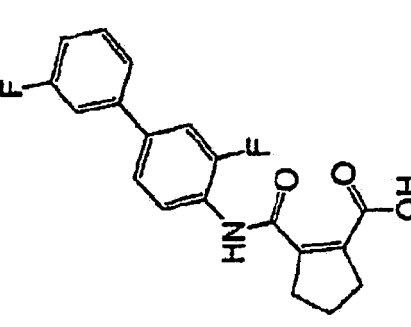
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> rata [μM]
26		δ = 1,89 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,69 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,80 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,83 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 6,92-8,09 (m, 7H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,57 (s, 1H, NH).	355	356 [M+H] <sup>+</sup>	A	C	C
27		δ = 1,67 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,47 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,58 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,94-7,91 (m, 7H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,40 (s, 1H, NH), 12,81 (s, 1H, OH).	343	344 [M+H] <sup>+</sup>	A	C	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

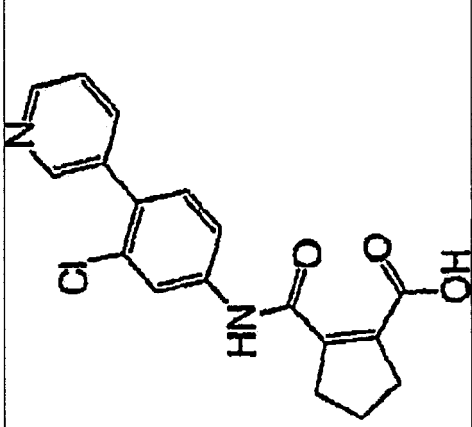
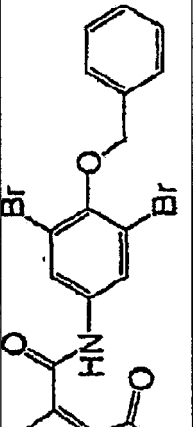
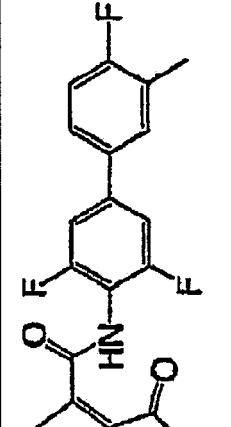
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> de rata [μM]
28		δ = 1,92 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,66 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,77 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,41-8,62 (m, 7H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,62 (s, 1H, NH), 12,68 (s, 1H, OH).	342	343 [M+H] <sup>+</sup>	B	N.D.	N.D.
29		δ = 3,93 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 4,03 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 4,87 (s, 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 7,30 - 7,83 (m, 7H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,49 (s, 1H, OH).	511	512 [M+H] <sup>+</sup>	A	C	B
30		δ (CD <sub>3</sub> OD) = 1,91 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,32 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2,84 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,93 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,11 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,29 (s, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,32 (s, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,43-7,56 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ).	375	376 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> rata [μM]
31		δ (CD <sub>3</sub> OD) = 2,00 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,84 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,94 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,83 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 7,00-7,10 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,18 (s, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,21 (s, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,31-7,39 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ).	373	374 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.
32		δ = 1,90 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,64 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,74 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,76 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 7,03 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,11 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,34 (s, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,36 (s, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,72-7,82 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 8,02 (s, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,59 (s, 1H, NH), 12,85 (s, 1H, OH).	382	383 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.
33		δ = 1,85 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,71 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,80 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,92 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 7,22 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,29-7,36 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,45 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,67-7,71 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 8,18 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,17 (s, 1H, NH).	337	338 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

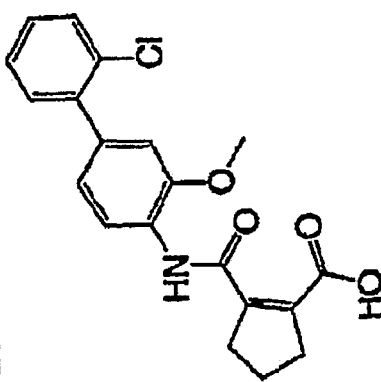
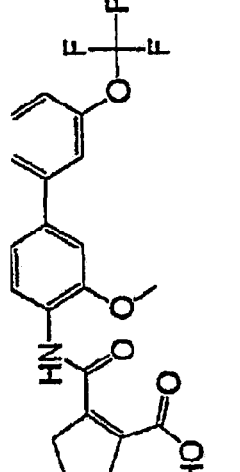
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> rata [μM]
34		δ = 1,85 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,71 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,80 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,85 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 6,98 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,10 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,37-7,46 (m, 3H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,55 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 8,17 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,19 (s, 1H, NH).	371	372 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.
35		δ = 1,84 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,71 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,80 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,93 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 7,26-7,35 (m, 3H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,57 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,67 (s, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,74 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 8,23 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,33 (s, 1H, NH).	421	422 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

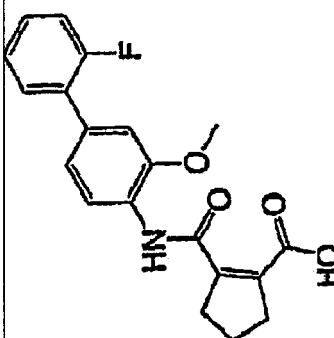
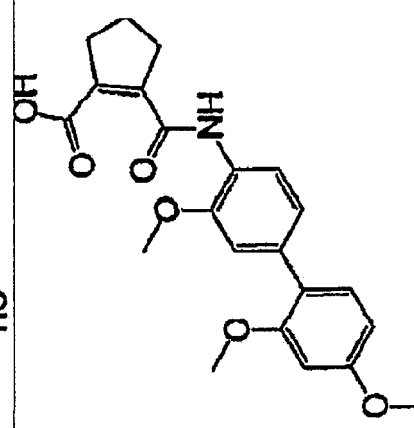
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> rata [μM]
36		δ = 1,85 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,71 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,80 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,88 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 7,11 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,19 (s, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), CH <sub>Ar</sub> ), 7,56 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), CH <sub>Ar</sub> ), 8,20 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,23 (s, 1H, NH).	355	356 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.
37		δ = 1,84 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,71 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,79 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,76 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 3,79 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 3,83 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 6,60 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 6,64 (me 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,98 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,08 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,24 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 8,04 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,24 (s, 1H, NH).	397	398 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
 La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

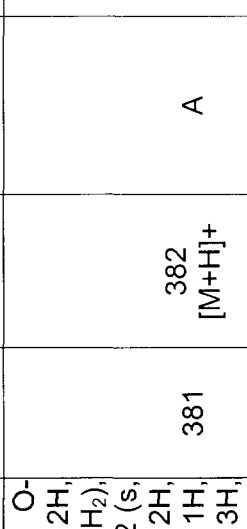
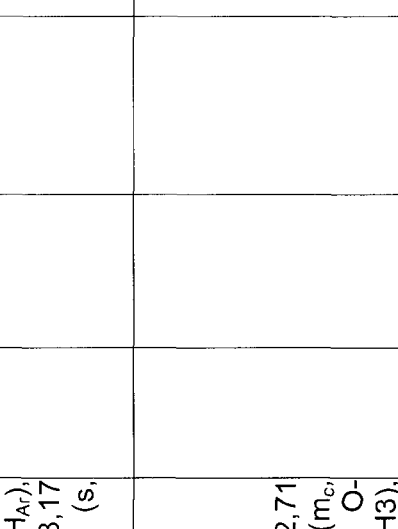
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> rata [μM]
38		$\delta = 1,34$ (m <sub>c</sub> , 3H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,84 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,71 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,80 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,92 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 4,09 (m <sub>c</sub> , 2H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 6,90 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,18-7,24 (m <sub>c</sub> , 3H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,28 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,34 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 8,17 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,20 (s, 1H, NH).	381	382 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.
39		$\delta = 1,84$ (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,71 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,80 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,82 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 3,92 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 6,92 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,20 - 7,26 (m, 3H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,28 (m <sub>c</sub> , 1H, 7,36 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 8,19 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,24 (s, 1H, NH).	367	368 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

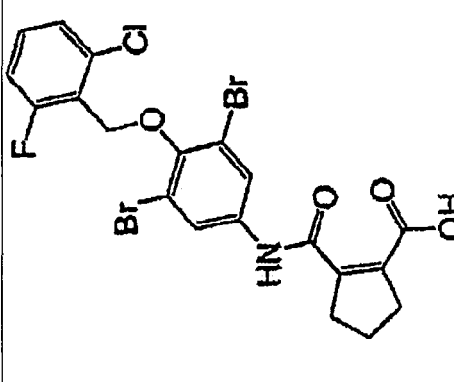
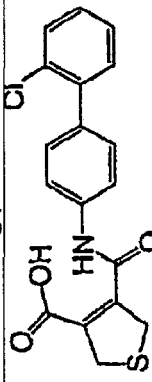
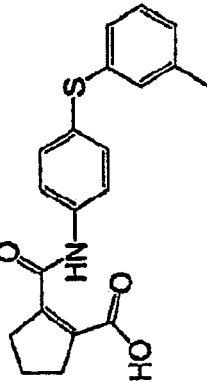
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> rata [μM]	
40		δ = 1,91 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,63 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,74 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 5,21 (s, 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 7,22 - 7,89 (m, 5H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,38 (s, 1H, NH), 12,65 (s, 1H, OH).	545	546 [M+H] <sup>+</sup>	A	C	C	
41		δ = 4,22 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 4,34 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), (m, 8H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,65 (s, 1H, OH).	359	360 [M+H] <sup>+</sup>	A	C	C	
42		δ = 1,85 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,17 (s, 2H, CH <sub>3</sub> ), 2,56 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,65-2,70 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,89-7,59 (m, 8H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,29 (s, 1H, NH), 12,55 (s, 1H, OH).	353	354 [M+H] <sup>+</sup>	A	A	A	A

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
 La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

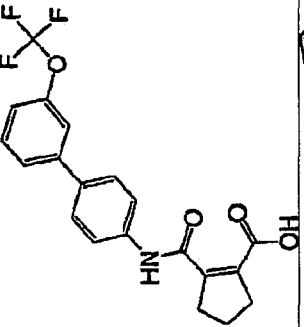
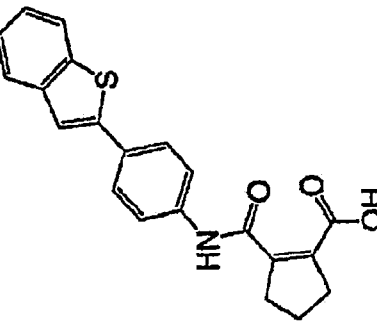
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> rata [μM]
43		δ = 1,94 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,66 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,79 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,25-7,76 (m, 8H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,36 (s, 1H, NH).	391	392 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.
44		δ = 2,03 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,77 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,88 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,41-8,07 (m, 9H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,5 (s, 1H, NH), 12,83 (s, 1H, OH).	363	364 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

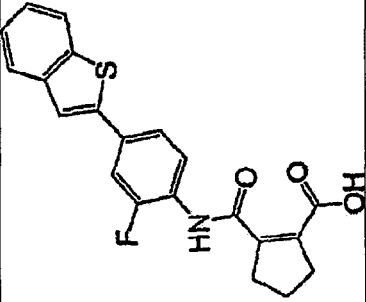
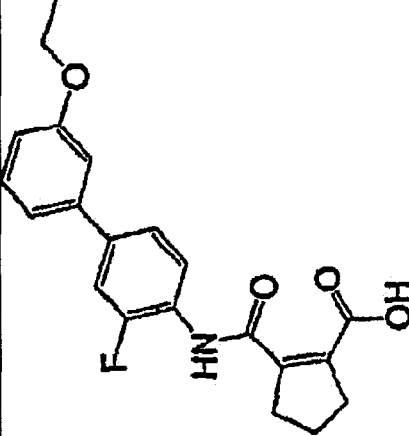
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> de rata [μM]
45		δ = 1,74 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,55 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ) 2,64 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,18-8,02 (m, 8H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,55 (s, 1H, NH), 12,91 (s, 1H, OH).	381	382 [M+H] <sup>+</sup>	A	N.D.	N.D.
46		δ = 1,19 (s, 3H, O- CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,74 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,54 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,65 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,95 (m <sub>c</sub> , 2H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 6,75- 6,78 (m, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,04- 7,38 (m, 3H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,43- 7,48 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,87- 7,93 (m, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,41 (s, 1H, NH), 12,90 (s, 1H, OH).	369	370 [M+H] <sup>+</sup>	A	C	C

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> rata [μM]
47		δ = 4,00 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 5,10-5,17 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 7,25-7,60 (m, 6H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,55 (s, 1H, NH).	375	376 [M+H] <sup>+</sup>	A	C	A
48		δ = 1,85 (m <sub>c</sub> , 4H, CH <sub>2</sub> ), 2,75 (m <sub>c</sub> , 8H, CH <sub>2</sub> ), 3,93 (s, 6H, O-CH <sub>3</sub> ), 7,25 -8,19 (m, 6H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,13 (s, 2H, NH), 13,18 (s, 2H, OH).	521	521 [M+H] <sup>+</sup>	C	N.D.	N.D.
49		δ = 4,24-4,40 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 7,30-7,74 (m, 9H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,72 (s, 1H, NH).	357	358 [M+H] <sup>+</sup>	C	N.D.	N.D.
50		δ = 1,90 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,64 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,76 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,94-7,64 (m, 9H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,25 (s, 1H, NH), 12,73 (s, 1H, OH).	323	324 [M+H] <sup>+</sup>	A	A	A

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> de rata [μM]
51		δ = 4,84 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 4,94 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,61- 7,63 (m, 9H, CH <sub>Ar</sub> ), 11,24 (s, 1H, NH).	325	326 [M+H] <sup>+</sup>	C	N.D.	N.D.
52		δ = 4,08 (m <sub>c</sub> , 4H, CH <sub>2</sub> ), 5,21 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,61- 7,63 (m, 9H, CH <sub>Ar</sub> ), 11,24 (s, 1H, NH).	563	564 [M+H] <sup>+</sup>	A	B	A
53		δ (CDCl <sub>3</sub> ) = 2,03 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,01- 3,09 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 3,81 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 6,96-7,05 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,26-7,37 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,50 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,63 (s, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 8,36-8,39 (m, 2H, NH y CH <sub>Ar</sub> ).	371	372 [M+H] <sup>+</sup>	A	B	B

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
 La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

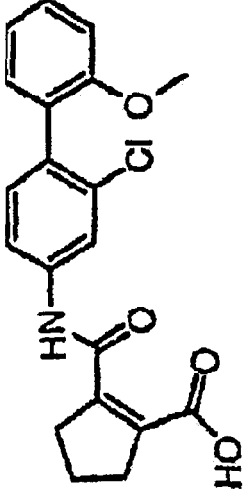
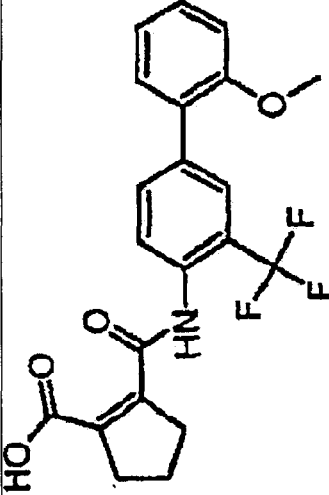
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> rata [μM]	
54		δ (CD <sub>3</sub> OD) = 2,00 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,81 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,9 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,76 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 6,97-7,07 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,14 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,22 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,37 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,50 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,85 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ).	371	372 [M+H] <sup>+</sup>	A	B	A	
55		δ (CD <sub>3</sub> OD) = 1,99 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,81 - 2,93 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 3,81 (s, 3H, (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,01-7,11 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,31-7,40 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,67-7,77 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,82 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ).	405	406 [M+H] <sup>+</sup>	C	N.D.	N.D.	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

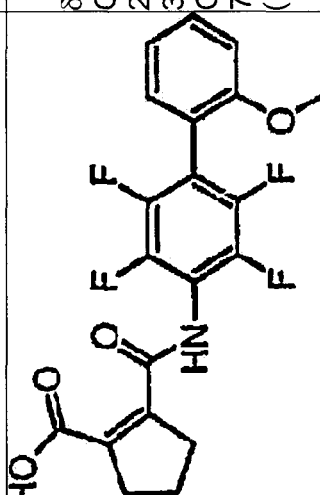
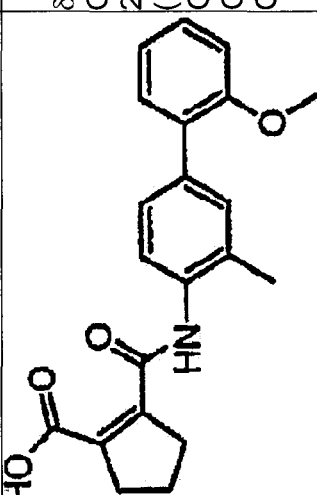
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> de rata [μM]	
56		δ (DMSO-d <sub>6</sub> ) = 1,93 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,67 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,79 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,79 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 7,09 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,20 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,37 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,51 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ).	409	410 [M+H] <sup>+</sup>	A	A	A	
57		δ (CD <sub>3</sub> OD) = 1,97 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,33 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2,84 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,94 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,78 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 6,96 -7,46 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,25 -7,35 (m, 4H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,50 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ).	351	352 [M+M] <sup>+</sup>	A	B	B	B

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
 La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> rata [μM]
58		δ (CD <sub>3</sub> OD) = 1,93 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,87-2,95 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 3,83 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 7,01-7,10 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,29-7,37 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,56 (s, 2H, CH <sub>Ar</sub> ).	405	406 [M+H] <sup>+</sup>	A	B	B
59		δ (CD <sub>3</sub> OD) = 1,91 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,87 - 2,90 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 3,78 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 6,85 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,03 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,32 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 8,60 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ).	421	422 [M+H] <sup>+</sup>	C	N.D.	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> de rata [μM]
60		δ = 1,70 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,45 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,56 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,75 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 6,86-7,05 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,22-7,29 (m, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,40 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,07 (s, 1H, NH).	359	360 [M+H] <sup>+</sup>	B	N.D.	N.D.
61		δ (DUSO-d <sub>6</sub> ) = 1,87 (m <sub>c</sub> , CH <sub>2</sub> ), 2,62 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,73 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,95 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 6,98 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,36 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,60 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,32 (s, 1H, NH).	357	358 [M+M] <sup>+</sup>	C	N.D.	N.D.
62		δ (CD <sub>3</sub> OD) = 1,35 (m <sub>c</sub> , 3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,00 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,84 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,94 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 4,07 (m <sub>c</sub> , 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 6,98-7,08 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,23 (me 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,30-7,37 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,30	387	388 [M+H] <sup>+</sup>	A	B	A

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

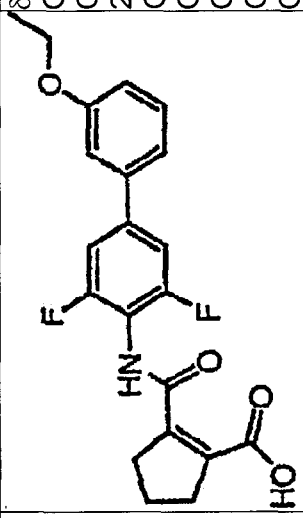
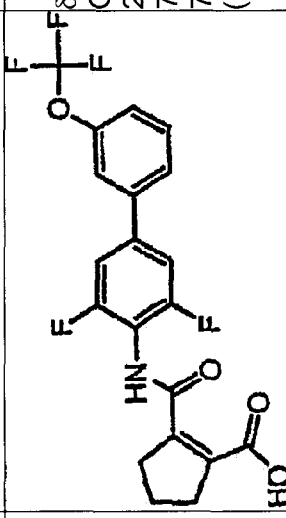
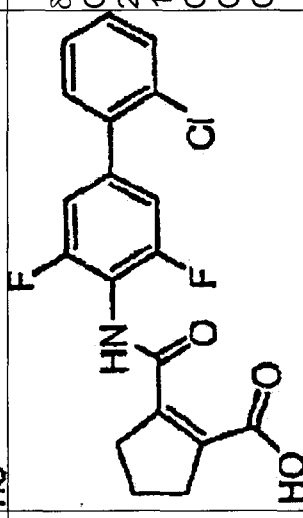
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> de rata [μM]
63		δ (CD <sub>3</sub> OD) = 1,40 (m <sub>c</sub> , 3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,99 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,84 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,93 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4,09 (m <sub>c</sub> , 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 6,94 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,13-7,20 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,30-7,38 (m, 3H, CH <sub>Ar</sub> ).	387	388 [M+H] <sup>+</sup>	A	B	A
64		δ (CD <sub>3</sub> OD) = 1,99 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,85 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,91 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,3-7,39 (m, 3H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,54-7,59 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,66 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>Ar</sub> ).	427	428 [M+M] <sup>+</sup>	A	C	N.D.
65		δ (CD <sub>3</sub> OD) = 2,00 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,84 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,94 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,12 (s, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,14 (s, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,37-7,42 (m, 3H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,49-7,53 (m, 1H, CH <sub>Ar</sub> ).	377	378 [M+H] <sup>+</sup>	A	A	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> de rata [μM]
66		δ (CD <sub>3</sub> OD) = 2,00 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,84 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,94 (t, J = 7,8 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7,18-7,30 (m, 4H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,38-7,46 (m, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,46-7,55 (m, 1H, CH <sub>Ar</sub> ).	361	362 [M+H] <sup>+</sup>	A	B	N.D.
67		δ (CD <sub>3</sub> OD) = 1,94 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,84-2,92 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 3,82 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 3,83 (s, 3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 6,58-6,64 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,14 (s, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,17 (s, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,26 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ).	403	404 [M+H] <sup>+</sup>	A	C	N.D.
68		δ = 1,90 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,63 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,74 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 5,27 (s, 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 7,19-7,82 (m, 7H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,23 (s, 1H, NH), 12,69 (s, 1H, OH).	439	440 [M+H] <sup>+</sup>	A	C	C

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> rata [μM]
69		δ = 1,89 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,62 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,74 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 5,18 (m <sub>c</sub> , 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 7,27-7,77 (m, 6H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,21 (s, 1H, NH), 12,69 (s, 1H, OH).	423	424 [M+H] <sup>+</sup>	A	A	N.D.
70		δ = 1,44-1,62 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1,79 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,55-2,75 (m, 6H, CH <sub>2</sub> ), 3,15-3,22 (m, 2H, NH-CH <sub>2</sub> ), 7,13-7,29 (m, 5H, CH <sub>Ar</sub> ), 8,53 (m, 1H, NH), 14,84 (s, 1H, OH).	287	288 [M+H] <sup>+</sup>	C	N.D.	N.D.
71		δ = 1,26 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 1,81 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,05 (m <sub>c</sub> , 1H, CH), 2,63 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,71 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,90 (m <sub>c</sub> , 1H, CH), 7,10-7,28 (m, 5H, CH <sub>Ar</sub> ), 8,61-8,62 (m, 1H, NH), 14,12 (s, 1H, OH).	271	272 [N+M] <sup>+</sup>	C	N.D.	N.D.
72		δ = L73 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,46 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,57 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 4,99 (m <sub>c</sub> , 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 7,00-7,62 (m, 8H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,02 (s, 1H, NH).	371	372 [M+H] <sup>+</sup>	A	B	N.D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

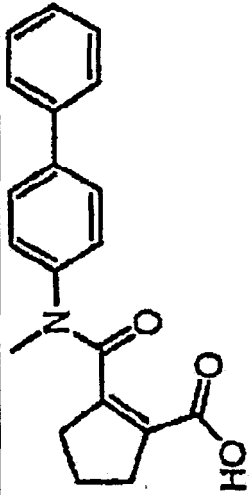
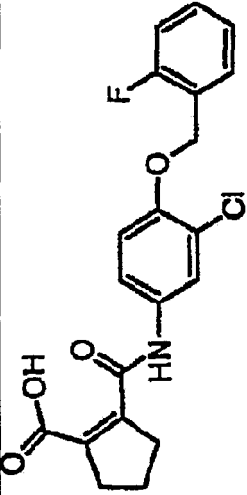
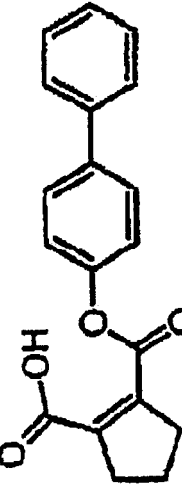
N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> rata [μM]
73		12,70 (s, 1H, OH). δ = 1,47 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,13-2,45 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,34-2,36 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3,10 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 7,20- 7,55 (m, 9H, CH <sub>Ar</sub> ), 12,32 (s, 1H, OH).	321	322 [M+H] <sup>+</sup>	C	N.D.	N.D.
74		δ = 1,82 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,55 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,67 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 5,11 (m <sub>c</sub> , 2H, D-CH <sub>2</sub> ), 7,14 - 7,72 (m, 7H, CH <sub>Ar</sub> ), 10,18 (s, 1H, NH), 12,53 (s, 1H, OH).	389	390 [M+H] <sup>+</sup>	A	A	N. D.
75		δ = 1,98 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,62-2,83 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 6,79-7,85 (m, 9H, CH <sub>Ar</sub> ), 9,53 (s, 1H, OH).	308	309 [M+H] <sup>+</sup>	C	N.D.	N. D.

Tabla 1: abreviaturas: N.D. = no determinado, m<sub>c</sub> = centro multiplete  
 La actividad de la inhibición se define: A: 0-800 nM B: 800-1500 nM C: > 1500 nM

N	Estructura	RMN <sup>1</sup> H	Masa molecular [g/mol]	HPLC/MS (ESI)	Valor de IC <sub>50</sub> humana [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> murina [μM]	Valor de IC <sub>50</sub> rata [μM]
76		$\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ) = 2,01 (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,99-3,04 (m, 4H, CH <sub>2</sub> ), 3,81 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 6,96-7,04 (m, 2H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,27-7,41 (m, 4H, CH <sub>Ar</sub> ), 8,19 (s, 1H, NH), 8,28 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> ).	355	356 [M+H] <sup>+</sup>	A	B	A

Los compuestos 03, 06, 07, 08, 09, 10, 11 y 12 son Ejemplos de referencia.

## ES 2 337 239 T3

### 3. Ensayo de proliferación de células T humanas

Se obtuvieron capas leucocíticas de donantes sanos procedentes de la Cruz Roja local; a partir de éstas, se aislaron células mononucleares humanas (MNC) usando Accuspin™ System-Histopaque-107T (Sigma) según el protocolo  
5 recomendado por el fabricante. Las células se sembraron a densidades de  $5 \times 10^4$  ó  $1 \times 10^5$  células por pocillo en  
placas de fondo plano de 96 pocillos en RPMI 1640 suplementado con 10% de suero fetal de ternera, 2 mM de  
L-glutamina y penicilina/estreptomicina. Las células se activaron con  $1 \mu\text{g/ml}$  de fitohemaglutinina (PHA, Sigma)  
o 20 mM de PMA (12-miristato-13-acetato de forbol)/ $10 \mu\text{M}$  de ionomicina (Calbiochem), y se incubaron con los  
10 compuestos de ensayo en un volumen final de  $100 \mu\text{l}$  durante 48 horas. La proliferación se midió usando el ensayo  
de proliferación celular en una disolución acuosa CellTiter 96® (Promega) según el protocolo de ensayo de linfocitos  
suministrado por el fabricante.

El ácido 2-(bifenil-4-ilcarbamoil)-ciclapent-1-encarboxílico ( $100 \mu\text{M}$ ) provocó una reducción de la proliferación  
de células linfocíticas humanas de 40%, indicando que el compuesto tiene un efecto inhibitor sobre DHODH *in vivo*  
15 (véase la Figura 1).

20

25

30

35

40

45

50

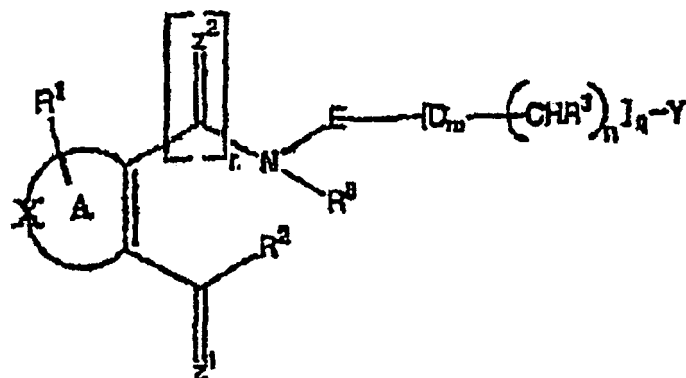
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general (I) y sus sales,



en la que

A es un sistema anular no aromático que contiene cinco átomos de carbono, en el que el sistema anular comprende por lo menos un doble enlace, y en el que uno o más de los átomos de carbono en el anillo se pueden sustituir por un grupo X, en el que X se selecciona del grupo que consiste en S, O, N, NR<sup>4</sup>, SO o SO<sub>2</sub>, y en el que uno o más de los átomos de carbono del anillo pueden poseer un sustituyente R<sup>1</sup>;

D es O, S, SO<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>, o CH<sub>2</sub>;

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son, independientemente entre sí, O, S, o NR<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> es independientemente H, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi o alquilo;

R<sup>2</sup> es H, OR<sup>6</sup>, o NHR<sup>7</sup>;

R<sup>3</sup> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, O-arilo, O-cicloalquilo, halógeno, aminoalquilo, alquilamino, hidroxilamino, hidroxilalquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, heteroarilo, alquiltio, S-arilo, o S-cicloalquilo;

R<sup>4</sup> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

R<sup>5</sup> es H, OH, alcoxi, O-arilo, alquilo, o arilo;

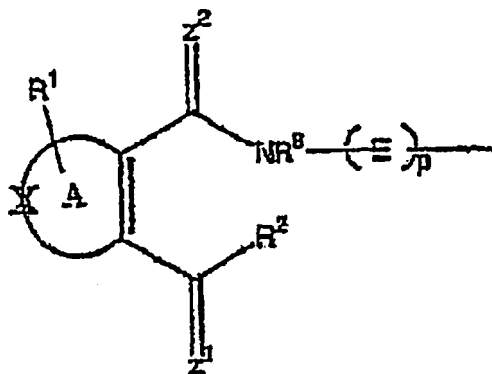
R<sup>6</sup> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, alquilarilo, alcoxialquilo, acilmetilo, (aciloxi)alquilo, diéster (aciloxi)alquilico no simétrico, o fosfato de dialquilo;

R<sup>7</sup> es H, alquilo, arilo, alcoxi, O-arilo, cicloalquilo, u O-cicloalquilo;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo;

E es un grupo alquilo o cicloalquilo o un sistema anular monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido, que puede contener uno o más grupos X, y que contiene por lo menos un anillo aromático;

Y es cicloalquilo, un sistema anular monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido, que puede contener uno o más grupos X, y que contiene por lo menos un anillo aromático, o



## ES 2 337 239 T3

m es 0 ó 1;

m es 0 ó 1;

5 p es 0 ó 1;

r es 0 ó 1; y

q es 0 a 10;

10 y en la que

alquilo representa un grupo alquilo saturado o insaturado, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R' ;

15 R' es independientemente H, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R'', -CONHR'', -CR''O, -SO<sub>2</sub>NR'', -NR''CO-haloalquilo, -NR''-SO<sub>2</sub>-haloalquilo, -NR''-SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -NR''-CO-alquilo, -CN, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alquilamino, alcoxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquilo, hidroxialquilamino, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi, arilo, arilalquilo o heteroarilo;

20 R'' es independientemente hidrógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o aminoalquilo;

un grupo cicloalquilo representa un sistema anular no aromático que contiene 3 a 8 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de carbono en el anillo pueden estar sustituidos por un grupo X, siendo X como se define anteriormente;

25 un grupo alcoxi representa un grupo O-alquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

un grupo alquiltio representa un grupo S-alquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

30 un grupo hidroxialquilo representa un grupo HO-alquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

35 un grupo haloalquilo representa un grupo alquilo que está sustituido con uno a cinco, preferentemente tres, átomos de halógeno, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

un grupo haloalquiloxi representa un grupo alcoxi que está sustituido con uno a cinco, preferentemente tres, átomos de halógeno, siendo el grupo alcoxi como se define anteriormente;

40 un grupo hidroxialquilamino representa un grupo (HO-alquil)<sub>2</sub>-N- o un grupo HO-alquil-NH-, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

un grupo alquilamino representa un grupo HN-alquilo o N-dialquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

45 un grupo aminoalquilo representa un grupo H<sub>2</sub>N-alquilo, monoalquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

un grupo halógeno es cloro, bromo, flúor o yodo;

50 un grupo arilo representa un grupo aromático que tiene 5 a 15 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R', en el que R' es como se define anteriormente;

55 un grupo arilalquilo representa un grupo alquilo que está sustituido con uno a tres grupos arilo, siendo el grupo alquilo y arilo como se define anteriormente;

un grupo heteroarilo representa un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N, S, que puede estar condensado con otro anillo, y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R', en el que R' es como se define anteriormente;

60 con la condición de que, cuando el anillo A sea un carbociclo no sustituido que contiene cinco átomos de carbono y un doble enlace entre los sustituyentes CZ<sup>1</sup> y CZ<sup>2</sup>, en los que Z<sup>1</sup> = Z<sup>2</sup> = O, y R<sup>2</sup> = OH, y r = 1, se excluyan los siguientes compuestos:

65 q = 0; Y = fenilo; E = fenileno;

q = 1; m = 1; n = 1; R<sup>3</sup> = H; E = fenileno; Y = arilo, opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; D = O, S.

## ES 2 337 239 T3

2. Compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula general (I) y sus sales, en el que

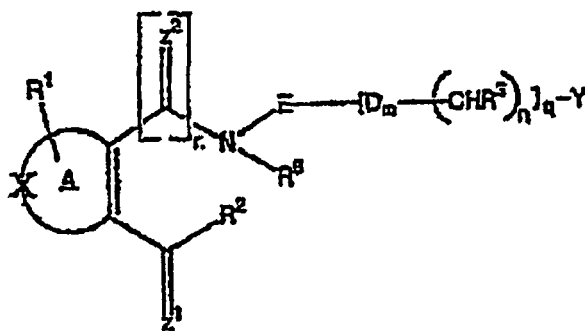
E es un grupo alquilo o cicloalquilo, o un sistema anular sustituido monocíclico o policíclico que puede contener uno o más grupos X y que contiene por lo menos un anillo aromático.

5

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 0.

4. Compuesto de la fórmula general (I) y sus sales, para uso como un medicamento,

10



15

20

25

en la que

A es un sistema anular no aromático, que contiene cinco átomos de carbono, en el que el sistema anular comprende por lo menos un doble enlace, y en el que uno o más de los átomos de carbono en el anillo se pueden sustituir por un grupo X, en el que X se selecciona del grupo que consiste en S, O, N, NR<sup>4</sup>, SO o SO<sub>2</sub>, y en el que uno o más de los átomos de carbono del anillo pueden poseer un sustituyente R<sup>1</sup>;

30

D es O, S, SO<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>, o CH<sub>2</sub>;

35

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son, independientemente entre sí, O, S, o NR<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> es independientemente H, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi o alquilo;

40

R<sup>2</sup> es H, OR<sup>6</sup>, o NHR<sup>7</sup>;

R<sup>3</sup> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, O-arilo, O-cicloalquilo, halógeno, aminoalquilo, alquilamino, hidroxilamino, hidroxilalquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, heteroarilo, alquiltio, S-arilo, o S-cicloalquilo;

45

R<sup>4</sup> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

R<sup>5</sup> es H, OH, alcoxi, O-arilo, alquilo, o arilo;

R<sup>6</sup> es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, alquilarilo, alcoxialquilo, acilmetilo, (aciloxi)alquilo, diéster (aciloxi)alquilico no simétrico, o fosfato de dialquilo;

50

R<sup>7</sup> es H, alquilo, arilo, alcoxi, O-arilo, cicloalquilo, o O-cicloalquilo;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo;

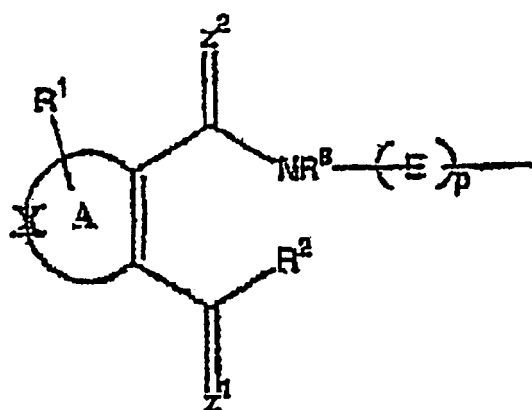
55

E es un grupo alquilo o cicloalquilo o un sistema anular monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido, que puede contener uno o más grupos X, y que contiene por lo menos un anillo aromático;

Y es cicloalquilo, un sistema anular monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido, que puede contener uno o más grupos X, y que contiene por lo menos un anillo aromático, o

60

65



m es 0 ó 1;

n es 0 ó 1;

p es 0 ó 1;

r es 0 ó 1; y

q es 0 a 10;

y en la que

alquilo representa un grupo alquilo saturado o insaturado, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R';

R' es independientemente H, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R'', -CONHR'', -CR''O, -SO<sub>2</sub>NR'', -NR''CO-haloalquilo, -NR''-SO<sub>2</sub>-haloalquilo, -NR''-SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -NR''-CO-alquilo, -CN, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alquilamino, alcoxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquilo, hidroxialquilamino, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi, arilo, arilalquilo o heteroarilo;

R'' es independientemente hidrógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o aminoalquilo;

un grupo cicloalquilo representa un sistema anular no aromático que contiene 3 a 8 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de carbono en el anillo pueden estar sustituidos por un grupo X, siendo X como se define anteriormente;

un grupo alcoxi representa un grupo O-alquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

un grupo alquiltio representa un grupo S-alquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

un grupo hidroxialquilo representa un grupo HO-alquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

un grupo haloalquilo representa un grupo alquilo que está sustituido con uno a cinco, preferentemente tres, átomos de halógeno, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

un grupo haloalquiloxi representa un grupo alcoxi que está sustituido con uno a cinco, preferentemente tres, átomos de halógeno, siendo el grupo alcoxi como se define anteriormente;

un grupo hidroxialquilamino representa un grupo (HO-alquil)<sub>2</sub>-N- o un grupo HO-alquil-NH-, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

un grupo alquilamino representa un grupo HN-alquilo o N-dialquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

un grupo aminoalquilo representa un grupo H<sub>2</sub>N-alquilo, monoalquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo, siendo el grupo alquilo como se define anteriormente;

un grupo halógeno es cloro, bromo, flúor o yodo;

## ES 2 337 239 T3

un grupo arilo representa un grupo aromático que tiene 5 a 15 átomos de carbono, que está \* opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R', en el que R' es como se define anteriormente;

un grupo arilalquilo representa un grupo alquilo que está sustituido con uno a tres grupos arilo, siendo el grupo alquilo y arilo como se define anteriormente;

un grupo heteroarilo representa un grupo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de O, N, S, que puede estar condensado con otro anillo, y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R', en el que R' es como se define anteriormente.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son ambos O, y r = 1.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que r = 1, y E es fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antraceno, 2-antraceno, 10,10-dióxido de 9H-tioxanteno, o cicloalquilo.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son ambos O, y r = 1, y E es fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antraceno, 2-antraceno, 10,10-dióxido de 9H-tioxanteno, o cicloalquilo.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que E es fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antraceno, 2-antraceno, 10,10-dióxido de 9H-tioxanteno, o cicloalquilo y r = 1, y R<sup>2</sup> es OH u OR<sup>6</sup>.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son ambos O, y r = 1, y E es fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antraceno, 2-antraceno, 10,10-dióxido de 9H-tioxanteno, o cicloalquilo y R<sup>2</sup> es OH u OR<sup>6</sup>.

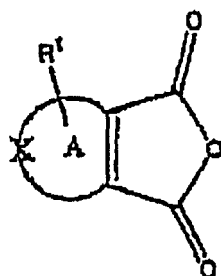
10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en forma libre o en forma de sales farmacéuticamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales, junto con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

11. Compuesto según la reivindicación 4, y derivados fisiológicamente funcionales y sus sales farmacológicamente tolerables, para uso en el tratamiento de una enfermedad o una indicación terapéutica en la que es beneficiosa la inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa.

12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que la enfermedad o indicación se selecciona del grupo que consiste en reumatismo, trastornos inmunológicos agudos, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades provocadas por proliferación de células tumorales, enfermedades inflamatorias, enfermedades que están provocadas por infestaciones de protozoos en seres humanos y animales, enfermedades que están provocadas por infecciones víricas y *Pneumocystis carinii*, fibrosis, uveítis, rinitis, asma o artropatía.

13. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 u 11 ó 12, para la inhibición *in vitro* de DHODH.

14. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende la etapa de hacer reaccionar un anhídrido de ácido de fórmula (II)



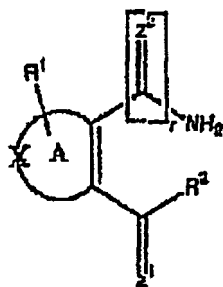
Fórmula II

con una amina de fórmula (III)  $H_2N-E-[D_m(-CNR^3)_n]_q-Y$  o una amina de fórmula (IV)

5

10

15



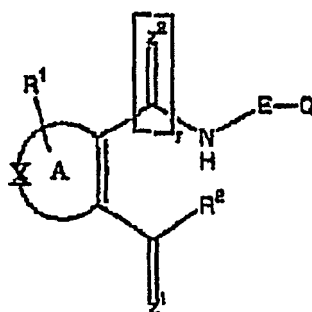
Fórmula IV

con un ácido borónico de fórmula (V)  $(HO)_2B-E-[D_m(-CNR^3)_n]_q-Y$ , o la etapa de hacer reaccionar un derivado halogenado de la fórmula (VI)

20

25

30



Fórmula VI

35

con un ácido arilborónico de fórmula general (VII).

40

15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el anhídrido de ácido de fórmula (II) se obtiene a partir del ácido dicarboxílico correspondiente.

16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que el ácido dicarboxílico se sintetiza vía síntesis de cianhidrina.

45

17. Uso de un compuesto de fórmula (II) para la preparación de un compuesto tal como se define en la reivindicación 14.

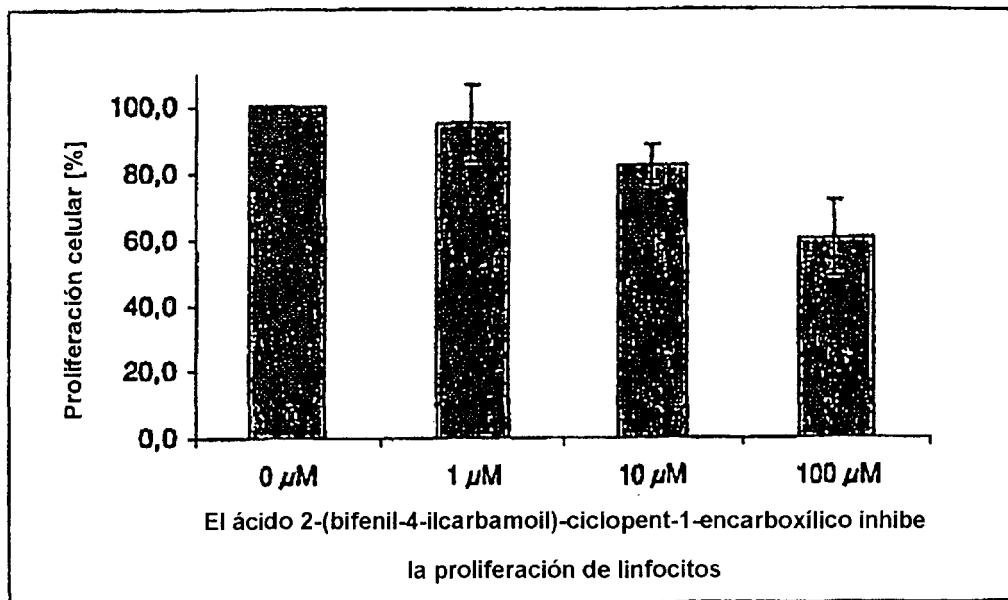
18. Uso de un compuesto de fórmula (III) para la preparación de un compuesto tal como se define en la reivindicación 14.

50

55

60

65



**Fig. 1**