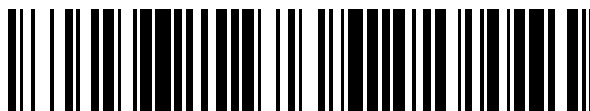


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 735**

51 Int. Cl.:
C07D 333/38 (2006.01)
C07D 307/68 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03789317 .9**
96 Fecha de presentación: **17.12.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1578741**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.09.2005**

54 Título: **COMPUESTOS AROMÁTICOS COMO AGENTES ANTIINFLAMATORIOS,
INMUNOMODULADORES Y ANTIPROLIFERATIVOS.**

30 Prioridad:
23.12.2002 DE 10260800

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.11.2011

73 Titular/es:
**4SC AG
AM KLOPFERSPITZ 19 A
82152 MARTINSRIED, DE**

72 Inventor/es:
**LEBAN, Johann y
TASLER, Stefan**

74 Agente: **Curell Aguila, Marcelino**

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

ES 2 368 735 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos aromáticos como agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores y antiproliferativos.

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

La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad que es bastante común especialmente entre personas de edad avanzada. Su tratamiento con las medicaciones habituales tales como, por ejemplo, los agentes antiinflamatorios no esteroideos no resulta satisfactorio. Debido al creciente envejecimiento de la población, especialmente en los países occidentales desarrollados o en Japón, se requiere con urgencia el desarrollo de nuevas medicaciones para el tratamiento de la RA.

Los documentos WO nº 99/38846 y EP nº 0 646 578 dan a conocer compuestos de los que se informa que resultan útiles para el tratamiento de la RA. El documento WO nº 01/21160 A2 describe compuestos de carboxamida como inhibidores selectivos de patógenos, por ejemplo virus tales como los virus herpes. Recientemente la compañía Aventis ha comercializado un medicamento contra la artritis reumatoide con un nuevo mecanismo de acción, la leflunómda, bajo el nombre comercial ARAVA [documentos EP nº 780128 y WO nº 97/34600]. La leflunómda presenta propiedades inmunomoduladoras así como antiinflamatorias [documentos EP nº 217206, DE nº 2524929]. El mecanismo de acción se basa en la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) un enzima de la biosíntesis de las pirimidinas.

En el cuerpo, la DHODH cataliza la síntesis de las pirimidinas, que resultan necesarias para el crecimiento celular. La inhibición de la DHODH inhibe el crecimiento de células de proliferación (patológicamente) rápida, mientras que las células que crecen a velocidad normal pueden obtener las bases pirimidina necesarias del ciclo metabólico normal. Los tipos de células más importantes para la respuesta inmunológica, los linfocitos, utilizan exclusivamente la síntesis de pirimidinas para su crecimiento y reaccionan con particular sensibilidad a la inhibición de la DHODH. Las sustancias que inhiben el crecimiento de los linfocitos son medicamentos importantes para el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias.

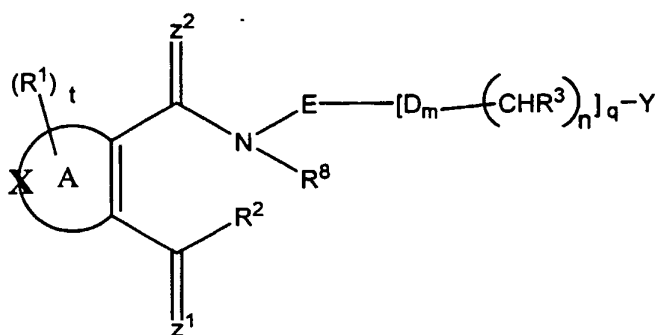
La leflunómda inhibidora de la DHODH (ARAVA) es el primer medicamento de dicha clase de compuestos (leflunómidas) para el tratamiento de la artritis reumatoide. El documento WO nº 99/45926 es una referencia adicional que da a conocer compuestos que actúan como inhibidores de la DHODH.

En los documentos EP nº 463444, WO nº 98/57937, EP nº 150034, Nucleosides & Nucleotides 16(10 y 11), 1997, 2025-2033; Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences 32(1-2):331-339, 1991; Journal für Praktische Chemie 333(4):619-624, 1991; Archives of Pharmaceutical Research 13(4):338-341, 1990; Sulfur Letters 7(4):127-136, 1988; Synthesis 6:449-452, 1988; Sulfur Letters 7(19):19-24, 1987; Archiv der Pharmazie 320(12):1281-1283, 1987; Natl. Def. Med. Cent. 35(1):57-64, 1983 y Sch. Pharm. Sci. 97(4):410-415, 1977, se describen varios sistemas de anillos aromáticos de cinco elementos fusionados con maleimida sustituida.

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar agentes efectivos alternativos que pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades que requieren la inhibición de la DHODH.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, se ha descubierto una nueva clase de compuestos con un efecto inhibidor de la DHODH, en particular la DHODH humana.

La presente invención se refiere asimismo a compuestos de la fórmula general (II):



en la que:

A es un sistema heteroaromático de anillos de 5 elementos que contiene un grupo X seleccionado de entre el grupo constituido por S, O, N, NR^4 , SO_2 y SO ,

D es O, S, SO_2 , NR^4 o CH_2 ,

Z^1 y Z^2 son, independientemente, O, S o NR^5 ,

R^1 representa independientemente H, $-\text{CO}_2\text{R}''$, $-\text{OH}$,

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

R^2 es H o OR^6 , NHR^7 , NR^7OR^7 o R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno que se encuentra unido a R^8 forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 elementos con la condición de que R^2 sea $-\text{[CH}_2\text{]}$ y R^8 se encuentre ausente,

R^3 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, O-arilo, O-cicloalquilo, halógeno, aminoalquilo, alquilamino, hidroxilamino, hidroxialquilo, haloalquiloxi, heteroarilo, alquiltio, S-arilo, S-cicloalquilo, arilalquilo o haloalquilo,

R^4 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo,

R^5 es H, OR, alcoxi, O-arilo, alquilo o arilo,

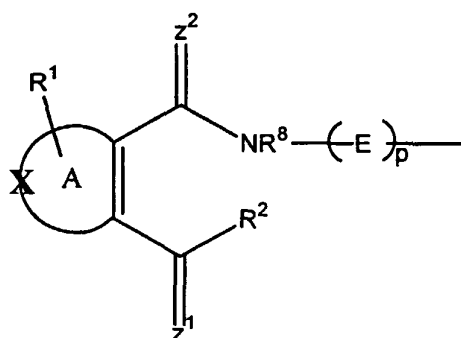
R^6 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquilarilo, alcoxialquilo, acilmetilo, (aciloxi)alquilo, (aciloxi)alquildióster no simétrico o dialquilfosfato,

R^7 es H, OH, alquilo, arilo, alcoxi, O-arilo, cicloalquilo o O-cicloalquilo,

R^8 es hidrógeno o alquilo,

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

Y es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi, alquilo, cicloalquilo, un sistema monocíclico o policíclico sustituido o no sustituido de anillos 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,

q es 0 ó 1,

s es 0 a 2, y

t es 0 a 3,

con la condición de que se excluyan los compuestos siguientes:

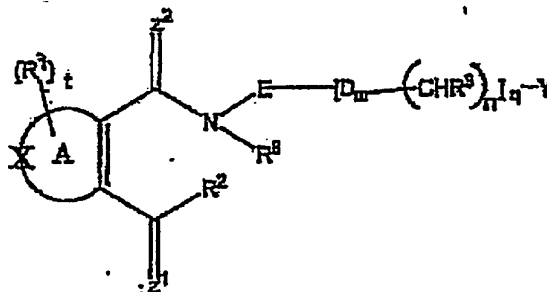
compuestos en los que el anillo A contiene cinco átomos, $Z^1=Z^2=O$, y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno que se encuentra unido a R^8 forman un anillo heterocíclico de 5 elementos con la condición de que R^2 sea $-[CH_2]_5$, R^8 se encuentre ausente y sea 0,

- 5 metil-éster de ácido 3-(metil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-carboxílico,
ácido 3-(metil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-carboxílico,
- 10 ácido 2-fenilcarbamoil-furán-3-carboxílico,
ácido 2-terc-butilcarbamoil-furán-3-carboxílico,
metil-éster de ácido 2-(metil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-carboxílico,
- 15 ácido 2-(metil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-carboxílico,
ácido 2-etilcarbamoil-tiofén-3-carboxílico,
terc-butilamida de ácido 3-formil-tiofén-2-carboxílico,
- 20 ácido 2-terc-butilcarbamoil-tiofén-3-carboxílico,
ácido 3-isopropilcarbamoil-tiofén-2-carboxílico,
- 25 ácido 3-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-tiofén-2-carboxílico,
ácido 3-fenilcarbamoil-tiofén-2-carboxílico,
ácido 3-terc-butilcarbamoil-tiofén-2-carboxílico,
- 30 2,5-dioxo-pirrolidín-il-éster de ácido 3-isopropilcarbamoil-tiofén-2-carboxílico,
ácido 2-(2,5-dicloro-tiofén-3-ilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico,
- 35 ácido 2-(2,5-dibromo-tiofén-3-ilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico,
ácido 2-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico,
ácido 2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico,
- 40 ácido 2-fenilcarbamoil-tiofén-3-carboxílico,
ácido 2-dimetilcarbamoil-tiofén-3-carboxílico,
- 45 ácido 2-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico,
ácido 2-(1,1-dimetil-alilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico,
ácido 2-(1,1-dietil-prop-2-inilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico,
- 50 ácido 2-[(ciano-dimetil-metil)-carbamoil]-tiofén-3-carboxílico,
ácido 2-(1,1-dimetil-2-metilsulfanil-etilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico,
- 55 ácido 2-(4-cloro-2-fluoro-5-prop-2-iniloxi-fenilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico,
ácido 2-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxicarbonilmetoxi-fenilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico,
ácido 2-isopropilcarbamoil-furán-3-carboxílico,
- 60 ácido 2-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-furán-3-carboxílico,
3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-furán-2-N-isopropil-carboxamida,
- 65 3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-furán-2-N-terc-butyl-carboxamida,

- 3-(2-metil-4-[2,2,3,3-tetrafluoropropoxil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N'-isopropil-carboxamida,
3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-2N-isopropil-carboxamida,
- 5 3-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-isopropil-carboxamida,
2-(2-metil-4-[2,2,3,3-tetrafluoropropil-sulfonil]-fenilcarbamoil)-tiofén-2-N-isopropil-carboxamida,
3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-tercbutil-carboxamida,
- 10 3-[2-etil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-isopropil-carboxamida,
3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbaomil)-N-metilpirrol-2-N'-isopropil-carboxamida,
- 15 3-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-N-metilpirrol-2-N'-isopropil-carboxamida,
3-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-furán-2-N-(1-metil-3-metoxi-propil)-carboxamida,
3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-(1-metil-2-metilsulfanil-etil)-carboxamida,
- 20 3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-(1-metil-2-metilsulfoxi-etil)-carboxamida,
3-[2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-(1-metil-2-etilsulfoxi-etil)-carboxamida,
- 25 3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-(1-metil-2-etilsulfanil-etil)-carboxamida,
3-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-(1-metil-2-etilsulfanil-etil)-carboxamida,
3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-(1-metil-2-etilsulfoxi-etil)-carboxamida,
- 30 3-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-(1-metil-2-acetilcarbamoil-etil)-carboxamida,
3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-(1-metil-2-acetilcarbamoil-etil)-carboxamida,
- 35 3-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-(1-metil-3-metoxi-propil)-carboxamida,
2-(2-metil-4-trifluorometil-fenil-carbamoil)-furán-3-N-isopropil-carboxamida,
2-(2-metil-4-[1,1,2,2-tetrafluoroetoxi]-fenil-carbamoil)-furán-3-N-isopropil-carboxamida,
- 40 2-(2-metil-4-[2,2,3,3-tetrafluoropropoxi]-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-isopropil-carboxamida,
2-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-isopropil-carboxamida,
- 45 2-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-isopropil-carboxamida,
2-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-isopropil-carboxamida,
2-(2-cloro-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-isopropil-carboxamida,
- 50 2-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-N-metilpirrol-3-N'-isopropil-carboxamida,
2-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1-metil-2-metilsulfanil-etil)-carboxamida,
- 55 2-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1-metil-2-metilsulfoxi-etil)-carboxamida,
2-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1-metil-2-metilsulfanil-etil)-carboxamida,
2-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1-metil-2-etilsulfoxi-etil)-carboxamida,
- 60 2-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1-metil-2-etilsulfanil-etil)-carboxamida,
2-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1,1-dimetil-2-etilsulfanil-etil)-carboxamida,
- 65 2-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1,1-dimetil-2-etil-aulfoxi-etil)-carboxamida,

2-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1-metil-N'-acetilcarbamil-etil)-carboxamida,
 2-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1-metil-N'-acetilcarbamil-etil)-carboxamida,
 5 2-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1,1-dimetil-N'-acetilcarbamil-etil)-carboxamida,
 2-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-3N-(1,1-dimetil-N'-acetilcarbamil-etil)-carboxamida,
 2-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1-metil-3-metoxi-propil)-carboxamida,
 10 2-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1-metil-3-metoxi-propil)-carboxamida,
 ácido 2-3-[2-metil-metacrilato]-4-cloro-fenil-carbamoil)-tiofén-3-carboxílico, y
 15 ácido 2-isopropil-carbamoil-tiofén-3-carboxílico.

Otra forma de realización de la presente invención es un compuesto de fórmula general (II) y las sales y derivados fisiológicamente funcionales del mismo, para la utilización como medicamento,



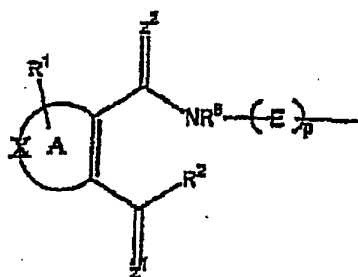
en la que:

- A es un sistema heteroaromático de anillos de 5 elementos que contiene un grupo X seleccionado de entre el grupo que consiste de S, O, NR⁴, SO₂ y SO,
- D es O, S, SO₂, NR⁴ o CH₂,
- Z¹ y Z² son, independientemente, O, S o NR⁵,
- R¹ representa, independientemente, H, -CO₂R'', -OH,
- R'' representa, independientemente, hidrógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o aminoalquilo,
- R¹ es H, -CO₂R'', -OH,
- R'' representa, independientemente, hidrógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o aminoalquilo,
- R¹ es H o OR⁵, NHR⁷, NR⁷OR⁷ o R², conjuntamente con el átomo de nitrógeno que se encuentra unido a R⁵ forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 elementos con la condición de que R² sea -[CH₃]₅ y R⁸ se encuentre ausente,
- R³ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, O-arilo, O-cicloalquilo, halógeno, aminoalquilo, alquilamino, hidroxilamino, hidroxialquilo, haloalquiloxi, heteroarilo, alquiltio, S-arilo, S-cicloalquilo, arilalquilo o haloalquilo,
- R⁴ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo,
- R⁵ es H, OH, alcoxi, O-arilo, alquilo o arilo,
- R⁶ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquilarilo, alcoxialquilo, acilmetilo, (aciloxi)alquilo, (aciloxi)alquildicater o dialquilfosfato,
- R⁷ es H, OH, alquilo, arilo, alcoxi, O-arilo, cicloalquilo u O-cicloalquilo,

R^8 es hidrógeno o alquilo,

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

Y es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi, alquilo, cicloalquilo un sistema monocíclico o policíclico sustituido o no sustituido de anillos que puede contener uno o más grupos X y que contiene por lo menos un anillo aromático, o



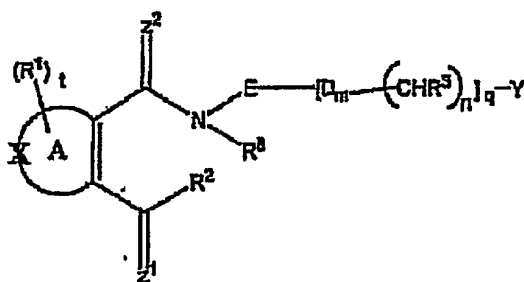
m es 0 ó 1,
n es 0 ó 10,
p es 0 ó 1,
q es 0 ó 1,
s es 0 a 2, y
t es 0 a 3,

con la condición de que se excluyan los compuestos siguientes:

compuestos en los que el anillo A contiene cinco átomos, $Z^1=Z^2=O$, y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno que se encuentra unido a R^8 forman un anillo heterocíclico de 5 elementos con la condición de que R^2 sea $-[CH_2]_5$, R^8 se encuentre ausente y s sea 0,

ácido 4-[4-(naftalín-2-il)tiazol-2-ilaminocarbonil]-furán-3-carboxílico, y

Otra forma de realización adicional de la presente invención es un compuesto de fórmula general (II) y sales y derivados fisiológicamente funcionales del mismo,



en la que:

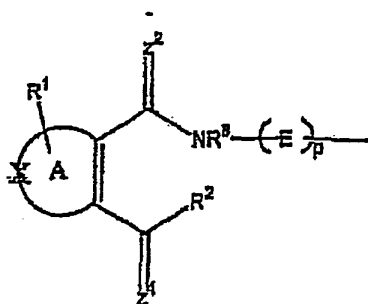
A es un sistema heteroaromático de 5 elementos que contiene uno o más grupos X seleccionados de entre el grupo que consiste de S, O, N, NR^4 , SO_2 y SO ,

D es O, S, SO_2 , NR^4 o CH_2 ,

Z^1 y Z^2 son, independientemente, O, S o NR^5 ,

R^1 representa, independientemente, H, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi, $-CO_2R''$, $-SO_3H$, $-OH$, $-CONR^*R''$, $-CR^*O$, $-SO_2NR^*R''$, $-NO_2$, $-SO_2-R''$, $-SO-R^*-CN$, alcoxi, alquiltio, arilo, $-NR''-CO_2-R'$, $NR''-CO-R^*$, $-R''SO_2-R'$, $-O-CO-R^*$, $-O-CO_2-R^*$, $-O-CO-NR^*R''$, cicloalquilo, alquilamino, hidroxialquilamino, $-SH$, heteroarilo o alquilo,

	R*	representa, independientemente, H, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alcoxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, arilo o heteroarilo,
5	R'	representa, independientemente, H, -CO ₂ R"-CONHR", -CR"O, SO ₂ NR", -NR"-CO-haloalquilo, -NO ₂ , -NR"-SO ₂ -haloalquilo, -NR"-SO ₂ -alquilo, -SO ₂ -alquilo, -NR"-CO-alquilo, CN, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alquilamino, alcoxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquilo, hidroxialquilamino, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi, arilo, arilalquilo o heteroarilo,
10	R"	representa, independientemente, hidrógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o aminoalquilo,
15	R ²	es H o OR ⁵ , NHR ⁷ , NR ⁷ OR ⁷ o R ² conjuntamente con el átomo de nitrógeno que se encuentra unido a R ⁸ forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 elementos con la condición de que R ² sea -[CH ₂] ₅ y R ⁶ se encuentre ausente,
	R ³	es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, O-arilo, O-cicloalquilo, halógeno, aminoalquilo, alquilamino, hidroxilamino, hidroxialquilo, haloalquiloxi, heteroarilo, alquiltio, S-arilo, S-cicloalquilo, arilalquilo o haloalquilo,
20	R ⁴	es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo,
	R ⁵	es H, OH, alcoxi, O-arilo, alquilo o arilo,
25	R ⁶	es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquilarilo, alcoxialquilo, acilmetilo, (aciloxi)alquilo, (acioxialquil)diéster no simétrico o dialquilfosfato,
	R ⁷	es H, OH, alquilo, arilo, alcoxi, O-arilo, cicloalquilo o O-cicloalquilo,
30	R ⁸	es hidrógeno o alquilo,
	E	es un grupo alquilo o cicloalquilo o un sistema monocíclico o policíclico sustituido o no sustituido de anillos que puede contener uno o más grupos X y que contiene por lo menos un anillo aromático,
35	Y	es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi, alquilo, cicloalquilo, un sistema monocíclico o policíclico sustituido o no sustituido de anillos que puede contener uno o más grupos X y que contiene por lo menos un anillo aromático, o



40	m es 0 ó 1, n es 0 ó 1, p es 0 ó 1, q es 0 ó 1, s es 0 a 2, y t es 0 a 3,
45	

con la condición de que se excluyan los compuestos siguientes:

50	compuestos en los que el anillo A contiene cinco átomos, Z ¹ =Z ² =O y R ² conjuntamente con el átomo de nitrógeno que se encuentra unido a R ⁸ forman un anillo heterocíclico de 5 elementos con la condición de que R ² sea -[CH ₂] ₅ , R ⁸ se encuentre ausente y s sea 0,
55	compuestos en los que el anillo A contenga tres átomos de carbono y dos átomos de nitrógeno, Z ¹ =Z ² =O y R ² conjuntamente con el átomo de nitrógeno que se encuentra unido a R ⁸ forme un anillo heterocíclico de 5 elementos con la condición de que R ² sea -[CH ₂] ₅ , R ⁸ se encuentre ausente y s sea 0,

ácido 4-[4-(naftalín-2-il)tiazol-2-ilaminocarbonil]-furán-3-carboxílico y ácido 5-[4'-naftalín-2-il]tiazol-2-ilaminocarbonil]-2H-[1,2,3]-tiazol-4-carboxílico,

- 5 para la utilización en el tratamiento de enfermedades o indicaciones seleccionadas de entre el grupo constituido por trastornos inmunológicos reumatoides, enfermedades autoinmunológicas, enfermedades causadas por la proliferación celular maligna, enfermedades inflamatorias, enfermedades que están causadas por la infestación protozoaria en seres humanos y animales, enfermedades que están causadas por *Pneumocystis carinii*, fibrosis, uveítis, rinitis, asma y atropatía. Un grupo alquilo, si no se indica lo contrario, se refiere a un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, preferentemente una cadena lineal o ramificada de uno a cinco átomos de carbono, un alqueno C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, que opcionalmente puede sustituirse con uno o más sustituyentes R', preferentemente con halógeno; el residuo alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ puede seleccionarse de entre el grupo que comprende -CH₃, -C₂H₅, -CH=CH₂, -C≡CH, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -C(R')₃, -C₂(R')₅, -CH₂-C(R')₃, -C₃(R')₇, -C₂H₄-C(R')₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH=CH-C₂H₅, -CH=C(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH=CH₂, -C₂H₄-C≡CH, -C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡C-CH₃, -C≡C-CH=CH₂, -CH=CH-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -C₃H₆-CH=CH₂, -CH=CH-C₃H₇, -C₂H₄-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-C₂H₅, -CH₂-CH=CH-CH=CH₂, -CH=CH-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -CH₂-CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=C(CH₃)₂, -C₃H₆-C≡CH, -C≡C-C₃H₇, -C₂H₄-C≡C-CH₃, -CH₂-C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡C-CH=CH₂, -CH=CH-CH-C≡CH, -CH₂-C≡C-C≡CH, -C≡C-CH=CH-CH₃, -CH=CH-C≡C-CH₃, -C≡C-CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₂-C≡CH, -C(CH₃)=CHCH=CH₂, -CH=C(CH₃)CH=CH₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH-C≡CH, -CH=C(CH₃)-C≡CH, -C≡C-C(CH₃)=CH₂, -C₃H₆-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)-C₃H₇, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH₂-C(CH₃)₂-C₂H₅, -C(CH₃)₂-C₃H₇, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -C₄H₈-CH=CH₂, -CH=CH-C₄H₉, -C₃H₆-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-C₃H₇, -C₂H₄-CH=CH-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)=C(CH₃)₂, -C₂H₄-CH=C(CH₃)₂, -C₄H₈-C≡CH, -C≡C-C₄H₉, -C₃H₆-C≡C-CH₃, -CH₂-C≡C-C₃H₇, -C₂H₄-C≡C-C₂H₅;

- 30 R' representa, independientemente, H, -CO₂R'', -CONHR'', -CR''O, -SO₂NR'', -NR''-CO-haloalquilo, -NO₂, -NR''-SO₂-haloalquilo, -NR''-SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo, -NR''-CO-alquilo, -CN, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alquilamino, alcoxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquilo, hidroxialquilamino, halógeno, haloalquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo.

- 35 R'' representa, independientemente, hidrógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o aminoalquilo; un grupo cicloalquilo se refiere a un sistema no aromático de anillos que contienen entre tres y siete átomos de carbono, preferentemente entre cuatro y ocho átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de carbono en el anillo pueden sustituirse con un grupo X, definiéndose X tal como anteriormente; el residuo cicloalquilo C₃-C₈ puede seleccionarse de entre el grupo que comprende -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -ciclo-C₇H₁₃, -ciclo-C₈H₁₅,

- 40 un grupo alcoxi se refiere a un grupo O-alquilo, estando definido el grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente; siendo el grupo alcoxi preferentemente un grupo metoxi, etoxi, isopropoxi, t-butoxi o pentoxi,

- 45 un grupo alquiltio se refiere a un grupo S-alquilo, estando definido el grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente,

- un grupo haloalquilo se refiere a un grupo alquilo que se encuentra sustituido con uno a cinco átomos de halógeno, estando definido el grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente; el grupo haloalquilo preferentemente es un grupo -C(R¹⁰)₃, -CR¹⁰(R¹⁰)₂, -CR¹⁰(R¹⁰)R^{10''}, -C₂(R¹⁰)₅, -CH₂-C(R¹⁰)₃, -CH₂-CR¹⁰(R¹⁰)₂, -CH₂CR¹⁰(R¹⁰)R^{10''}, -C₃(R¹⁰)₇ o -C₂H₄-C(R¹⁰)₃, en el que R¹⁰, R^{10'}, R^{10''} representan F, Cl, Br o I, preferentemente F,

- un grupo hidroxialquilo se refiere a un grupo HO-alquilo, estando definido el grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente,

- 55 un grupo haloalquilo se refiere a un grupo alcoxi que se encuentra sustituido con uno a cinco átomos de halógeno, estando definido el grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente; el grupo haloalquilo preferentemente es un grupo -OC(R¹⁰)₃, -OCR¹⁰(R¹⁰)₂, -OCR¹⁰(R¹⁰)R^{10''}, -OC₂(R¹⁰)₅, -OCH₂-C(R¹⁰)₃, -OCH₂-CR¹⁰(R¹⁰)₂, -OCH₂-CR¹⁰(R¹⁰)R^{10''}, -OC₃(R¹⁰)₇ o -OC₂H₄-C(R¹⁰)₃, en los que R¹⁰, R^{10'}, R^{10''} representan F, Cl, Br o I, preferentemente F,

- 60 un grupo hidroxialquilamino se refiere a un grupo (HO-alquilo)₂-N- o un grupo HO-alquilo-NH-, estando definido el grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente,

- un grupo alquilamino se refiere a un grupo HN-alquilo o N-dialquilo, estando definido el grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente,

- 65 un grupo halógeno es cloro, bromo, flúor o yodo, resultando preferente el flúor,

un grupo arilo preferentemente se refiere a un grupo aromático que presenta entre cinco y quince átomos de carbono, que opcionalmente puede sustituirse con uno o más sustituyentes R', en los que R' es tal como se ha definido anteriormente; el grupo arilo preferentemente es un grupo fenilo, -CH₂Ph, -C₂H₄Ph, -CH=CH-Ph, -C≡C-Ph, -o-C₆H₄-R', -m-C₆H₄-R', -p-C₆H₄-R', -o-CH₂-C₆H₄-R', -m-CH₂-C₆H₄-R', -p-CH₂-C₆H₄-R',

un grupo heteroarilo se refiere a un grupo heterocíclico de 5 ó 6 elementos que contiene por lo menos un heteroátomo, tal como O, N o S. Este grupo heterocíclico puede fusionarse con otro anillo. Por ejemplo, este grupo puede seleccionarse de entre un grupo 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-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, 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1H-tetrazol-2-ilo, 1H-tetrazol-3-ilo, tetrazolilo, indolilo, indolinilo, benzo-[b]-furanilo, benzo[b]tiofenilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo o preferentemente quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo y tetrahydroisoquinolinilo. Este grupo heterocíclico opcionalmente puede sustituirse con uno o más sustituyentes R', en los que R' es tal como se ha definido anteriormente.

El significado de E incluye grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R', en los que alquilo se define tal como se ha definido anteriormente o es 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, antracenilo, en particular 1-antracenilo y 2-antracenilo, 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-piranilo, 3-piranilo, 4-piranilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo y 5-oxazolilo. El grupo E incluye también sistemas policíclicos de anillos aromáticos, tales como 9H-tioxantén-10,10-dióxido, en el que se fusiona un anillo aromático carbocíclico o un anillo heteroarilo con otro u otros anillos heteroarilo.

La invención proporciona asimismo una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II), en forma libre o en forma de sales farmacéuticamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales, conjuntamente con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable de las mismas.

La expresión "derivado fisiológicamente funcional" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a compuestos que no son farmacéuticamente activos por sí mismos sino que se transforman en su forma farmacéutica activa *in vivo*, es decir, en el sujeto al que se administra el compuesto, es decir, profármacos tales como los mencionados a continuación en la presente solicitud.

En otro aspecto, la presente invención también se refiere a la utilización de un compuesto de la presente invención para inhibir la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) *in vitro*.

La invención se refiere también a la utilización de compuestos de fórmula (II) y de sus sales farmacológicamente tolerables o derivados fisiológicamente funcionales para la producción de un medicamento destinado a la prevención y al tratamiento de enfermedades en las que la inhibición de la biosíntesis de las pirimidinas resulta beneficiosa.

Además, la presente invención proporciona métodos para preparar los compuestos de la invención, tales como compuestos de fórmula (II), que se describen a continuación en la presente memoria.

Los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse mediante diversos métodos. En las formas de realización preferidas de la invención, se utiliza el método siguiente para la síntesis de derivados de fórmula (II).

Método 1:

La síntesis de dimetiléster de ácido dicarboxílico se describe en el documento WO nº 03/006425. Este dimetiléster de ácido dicarboxílico puede sustituirse en el sistema de anillos tal como se describe en T. Harrison *et al.*, Tetrahedron 45(16):5247-5262, 1989. Este dimetiléster de ácido dicarboxílico puede convertirse a continuación en el anhídrido de ácido correspondiente.

Estos anhídridos seguidamente pueden hacerse reaccionar a continuación con las aminas correspondientes formando las amidas deseadas de fórmula (II). Estas etapas de reacción son análogas a las etapas de reacción descritas en el documento WO nº 02/07655.

Los compuestos de fórmula (II) en cada caso [r=0] pueden sintetizarse análogamente a los cuatro métodos descritos en el documento WO nº 02/07655.

Además, la presente invención proporciona métodos para preparar los ácidos hidroxámicos deseados de fórmula (II).

Un método para la síntesis de compuestos de fórmula (II) comprende la conversión de un ácido en el cloruro de ácido correspondiente y hacer reaccionar el cloruro de ácido con hidroxilamina (Watanabe *et al.*, J. Org. Chem. 54(17):4088-4097, 1989; Shishido *et al.*, J. Org. Chem. 57(10):2876-2883, 1992).

Otros métodos para la preparación de fórmula (II) se describen en Woo *et al.*, J. Med. Chem. 45:2877-2885, 2002; Knorr *et al.*, Tetrahedron Lett. 30:1927-1930, 1989; Carpino, J. Am. Chem. Soc. 115:4397-4398, 1993; y Albericio *et al.*, J. Org. Chem. 63:9678-9683, 1998.

Otro método para la preparación de compuestos de fórmula (II) es la reacción del éster correspondiente con hidroxilamina tal como describen Stowell *et al.*, J. Med. Chem. 38(8):1411-1413, 1995.

La síntesis de amidas de fórmula (II) se describe en J. Zabicky, en: "The Chemistry of Amides", en la serie de S. Patai (editor), "The Chemistry of Functional Groups", John Wiley & Sons, páginas 74 a 131, 1975. Los métodos para preparar tioamidas se describen en Houben-Weyl, J. Falbe (editor), G. Thieme Verlag, vol. E5, páginas 1219-59. Los métodos para preparar sulfamidas se describen en Caldwell *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 66:1479-82, 1944, o en Flynn *et al.*, Med. Chem. Res. 8:219-43, 1998, y Dziadulewicz *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 11(5):705-10.

Además, la presente invención proporciona métodos para preparar compuestos de fórmula (II), en la que A es un sistema heterocíclico de anillos. Por ejemplo, los ácidos 3,4-dicarboxílicos de tiofeno, furano y pirrol se convirtieron en los anhídridos correspondientes y se hicieron reaccionar con aminas análogamente al documento DE n° 3933573 y en D.P. Arnold, Aust. J. Chem. 44:323-330, 1991.

Los ácidos 3-carboxamida-2-carboxílicos o los ácidos 2-carboxamida-3-carboxílico de tiofeno, furano y pirrol se sintetizaron a partir de los ácidos 3-carboxílicos ó 2-carboxílicos, respectivamente, mediante amidación del grupo ácido y posterior ortometalación dirigida en posición 2 ó 3, respectivamente, seguido de la adición de dióxido de carbono como electrófilo según el documento DE n° 3933573.

Se prepararon ésteres 2,3-pirroldicarboxílicos 4,5-sustituidos de manera diferente según procedimientos de la literatura:

a) 1-hidroxi-4,5-dimetilo: a partir de acetilendicarboxilatos de dialquilo y monooximas de bután-2,3-diona; I. Yavari *et al.*, Synth. Commun. 26:4495-4499, 1996.

b) 3-hidroxi-4-alquilo o 3-hidroxi-4-arilo: a partir de acetilendicarboxilatos de dialquilo y ésteres de aminoácido; P. Kolar *et al.*, Synth. Commun. 24:1887-1893, 1994.

c) 4,5-alquilo/arilo mixtos: a partir de acetilendicarboxilatos de dialquilo y arilhidrazonas o bencilhidrazonas; J. Barluenga *et al.*, Synthesis, 642-643, 1975.

d) 4-metilo: a partir de N-acetonilftalimida y oxalacetato de dietilo; R.E. Lancaster *et al.*, J. Org. Chem. 23:1208-1209, 1958.

El diéster de pirrol puede convertirse en los ácidos y anhídridos correspondientes para las reacciones adicionales de amidación, o transformarse directamente en los monohidrazinocarbonilos correspondientes (M.T. García-López *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans., 483-487, 1978). Los 2-alquil-, -aril- o -aminotiazol-4,5-carboxilatos de dietilo se sintetizaron a partir de α -halo- β -oxosuccinato de dietilo y las tioamidas o tioureas respectivas, de modo análogo al descrito en W.K. Anderson *et al.*, J. Med. Chem. 27:1559-1565, 1984; E.H. Huntress *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 65:2167-2169, 1943; L.H. Conover *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 72:5221-5225, 1950; M. Robba *et al.*, Bull. Soc. Chim. Fr., 1762-1768, 1969.

Todos los diésteres se convirtieron en las monoamidas tal como se ha indicado anteriormente. Resultó necesario separar las mezclas de regioisómeros resultantes de la reacción de amidación.

Los sistemas aromáticos que contienen un átomo de azufre dentro del esqueleto aromático pueden convertirse en los S-monoóxidos o S-dióxidos correspondientes mediante oxidación de los heterociclos anteriormente mencionados con ácido m-clorobenzoico, con o sin adición de eterato de trifluoroborato (N. Furukawa *et al.*, Heterocycles 44:61-66, 1997).

La invención también proporciona métodos para preparar compuestos de fórmula (II) en la que R² conjuntamente con el átomo de nitrógeno que se encuentra unido a R⁸ forma un sistema heterocíclico de anillos de 6 elementos.

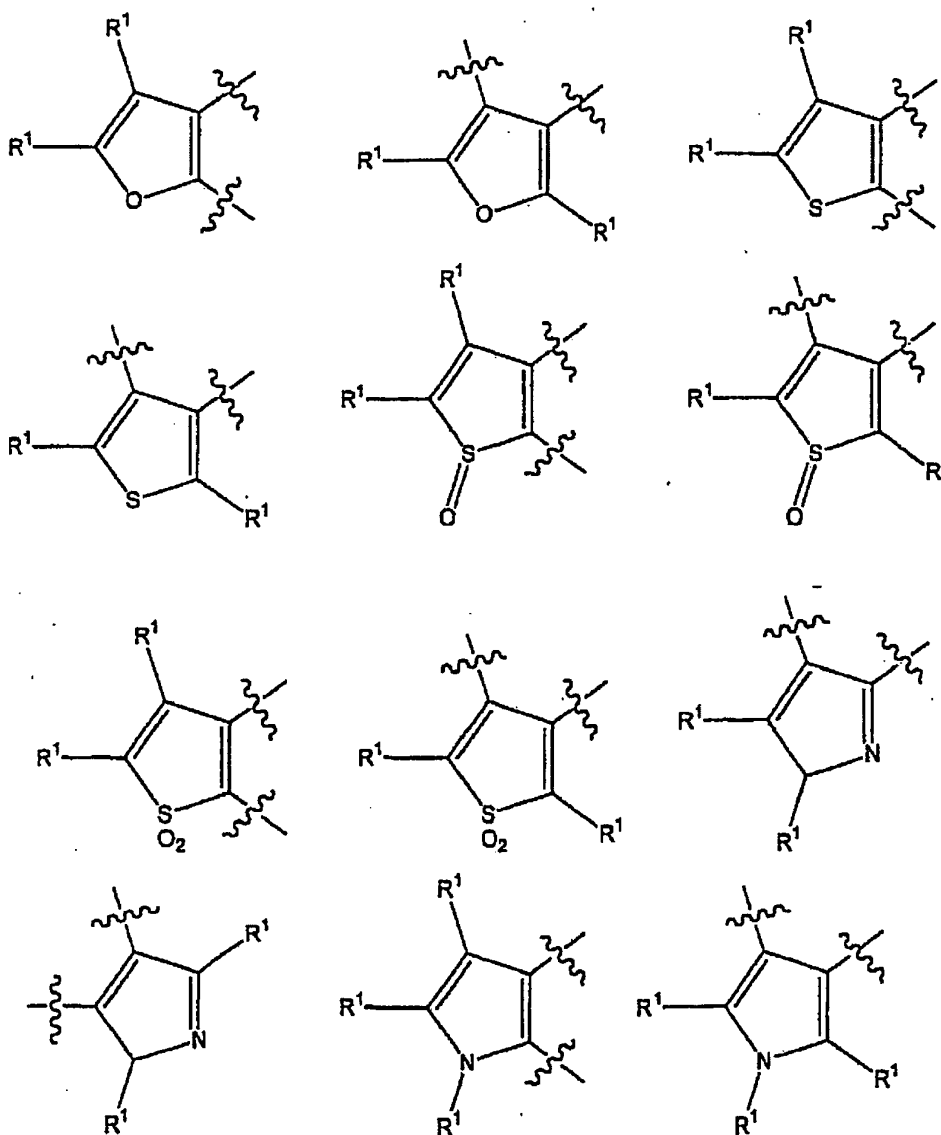
Por ejemplo, se preparó 3-acetil-2-metilfurán-4,5-dicarboxilato de dietilo a partir de metiluros de sulfonio acetilados y acetilendicarboxilato de dietilo según Tetrahedron 26:4353-4360, 1970. El diéster se convirtió en el anhídrido correspondiente, que se hizo reaccionar a continuación con una amina tal como se ha expuesto anteriormente, proporcionando una mezcla de regioisómeros para el producto de monoamidación. Tras la esterificación del ácido carboxílico utilizando diciclohexilcarbodiimida, 4-dimetilaminopiridina y etanol en cloruro de metileno, se separaron

los dos regioisómeros y se consiguió la α -bromuración en la funcionalidad acetilo de 3-acetil-2-metil-4-carboxamida-furán-5-carboxilato de etilo con bromo en cloruro de metileno o dibromuro de cobre en acetato de etilo análogamente a los procedimientos de la literatura: S. Laufer *et al.*, Arch. Pharm. 330:307-312, 1997; S.K.C. Devi *et al.*, Synth. Commun. 32:1523-1528, 2002.

5 Se consiguió el cierre final de los anillos utilizando hidruro sódico en tetrahidrofurano y el éster se saponificó bajo condiciones neutras utilizando fluoruro de feniltio potasio en 1-metil-2-pirrolidinona (M.K. Nayaket *et al.*, Chem. Lett., 297-298, 1998).

10 En los compuestos de fórmula (II), el sistema de anillos aromáticos A es un hidrocarburo de 5 elementos. En una forma de realización preferida, los compuestos de la presente invención contienen dos dobles enlaces conjugados. Uno de los átomos de carbono en el sistema de anillos A se sustituye por un grupo X, en el que X se selecciona de entre el grupo constituido por S, O, N, NR^4 , SO, CO o SO_2 .

15 En una forma de realización preferida, en los compuestos de fórmula (II) el sistema de anillos aromáticos A se selecciona de entre el grupo constituido por:



En los compuestos de fórmula (II), R^1 preferentemente es H, OH o CO_2H .

25 En los compuestos de fórmula (II), R^2 preferentemente es OH, NH_2 , NHOH , NHR^7 , NR^7OR^7 o OR^6 .

En una forma de realización preferida, en los compuestos de fórmula (II), R^6 es benzoiloximetilo, isobutiriloximetilo, 4-amino-butiloximetilo, butiriloximetilo, 1-(butiriloxi)etilo, 1-(butiriloxi)-2,2-dimetilpmpilo, 1-dietilfosfonooxietilo, 2-(2-metoxietoxi)-acetiloximetilo, p-amobenzoilmetilo, nicotiniloximetilo, pivaliloximetilo, glutariloximetilo, [2-(2-memoxietoxi)etoxi]-acetiloximetilo, 2-(morfolín-4-il)-etilo, 1-dietil-fosfonoximetilo.

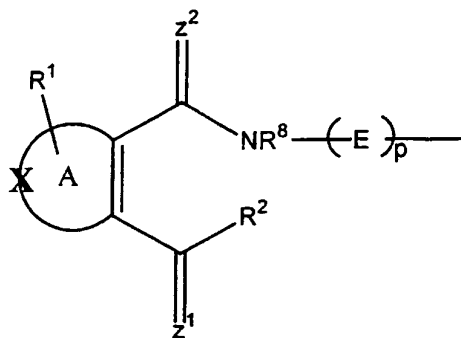
En los compuestos de fórmula (II), R^3 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, O-arilo; O-cicloalquilo, halógeno, aminoalquilo, alquilamino, hidroxilamina, haloalquilo, hidroxialquilo, haloalquiloxi, heteroarilo, alquiltio, S-arilo, S-cicloalquilo, arilalquilo, preferentemente H.

En los compuestos de fórmula (II), R^4 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, preferentemente H.

En la fórmula (II), R^8 es H o alquilo, preferentemente H o metilo.

En la fórmula (II), Z^1 y Z^2 son, independientemente, O, S o NR^5 , preferentemente ambos son O.

En la fórmula (II), Y es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo sustituido o no sustituido, E sustituido o no sustituido, O-E sustituido o no sustituido, O-alquilarilo sustituido o no sustituido, O-arilalquilo sustituido o no sustituido, en el caso de dicha sustitución, resulta preferida la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de los grupos alquilo, cicloalquilo o arilo por halógenos. Y también puede ser:



en la que A, X, R^1 , R^2 , R^8 , Z^1 , Z^2 y p presentan los significados proporcionados anteriormente. Preferentemente, Y es E y, más preferentemente, Y es un fenilo opcionalmente sustituido.

En la fórmula (II), E es un grupo alquilo o cicloalquilo que se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R' , o E es un sistema monocíclico o policíclico sustituido o no sustituido de anillos que contiene por lo menos un anillo aromático y que también puede contener uno o más grupos X seleccionados de entre S, O, N, NR^4 , SO o SO_2 . En una forma de realización preferida, Es es un anillo aromático monocíclico o un sistema bicíclico o tricíclico aromático de anillos o un cicloalquilo. En el caso de sustituciones de átomos de carbono en el sistema de anillos, preferentemente se sustituyen uno, dos o tres átomos de carbono por un grupo X tal como se ha definido anteriormente.

En la fórmula (II), E preferentemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes R' tales como fenilo sustituido, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo.

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

En la fórmula (II), los sustituyentes R' preferentes son nitro, halógeno, alcoxi, haloalquilo, haloalquiloxi, heteroarilo, alquilo o arilo, más preferentemente R' es Br, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , etoxi o metoxi.

En la fórmula (II), los grupos heteroarilo preferentes son imidazoilo, tienilo, furanilo, piridilo, pirimidilo, piranilo, pirazolilo, pirazinilo, tiazolilo, 1H-tetrazol-2-ilo, 1H-tetrazol-3-ilo u oxazolilo.

En la fórmula (II), t es preferentemente 0, 1 ó 2.

En la fórmula (II), s es preferentemente 0 ó 1.

En los compuestos de fórmula (II), D es O, S, SO_2 , NR^4 o CH_2 . D es preferentemente S, o más preferentemente O, en el caso de que $m=1$.

En otra forma de realización preferida, en los compuestos de fórmula (II), m y q son cero e Y es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo o E; preferentemente F, CF₃, OCF₃, un fenilo sustituido opcionalmente en R' con uno o más sustituyentes, o más preferentemente un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de entre F, Cl, metoxi, CF₃ o OCF₃.

5 En la fórmula (II), q es un número entre 0 y 10, preferentemente q es 0, 1 ó 2. En el caso de que q sea 1 y n sea 0 ó 1, D es preferentemente O (es decir, m=1).

10 En otra forma de realización particularmente preferida de la invención, en los compuestos de fórmula (II), q=0, t=1, Z¹=O, Z²=O y A es una monoamida de ácido tiofén-2,3-dicarboxílico, Y es H o F, o E es fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃ o OCF₃.

15 En otra forma de realización particularmente preferida de la invención, en los compuestos de fórmula (II), q=0, t=1, Z¹=O, Z²=O, y A es una monoamida de ácido tiofén-2,3-dicarboxílico, y E e Y son fenileno y fenilo sustituido o no sustituido, respectivamente.

20 En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (II), D=O (es decir, m=1), R³ es H (es decir, n=1), q=1, t=1, Z¹=O, Z²=O, y E es fenileno que se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF₃ o OCF₃, e Y es fenilo que también se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃ o OCF₃, y A es una monoamida de ácido tiofén-2,3-dicarboxílico.

25 En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (II), D=O (es decir, m=1), n=0, q=1, t=1, Z¹=O, Z²=O y E es fenileno que se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF₃ o OCF₃, e Y es fenilo que también se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃ o OCF₃, y A es una monoamida de ácido tiofén-2,3-dicarboxílico.

30 En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (II), D=S (es decir, m=1), n=0, q=1, t=1, Z¹=O, Z²=O (es decir, r=1) y E es fenileno que se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF₃ o OCF₃, e Y es fenilo que también se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF₃OCH₃, OCH₂CH₃ o OCF₃ y A es una monoamida de ácido tiofén-2,3-dicarboxílico.

35 En una forma de realización particularmente preferida de la invención, en compuestos de fórmula (II), q=0, t=1, Z¹=O, Z²=O y A es una monoamida de ácido furán-3,4-dicarboxílico. Y es H o F, o E es fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃ o OCF₃.

En otra forma de realización particularmente preferida de la invención, en compuestos de fórmula (II), q=0, t=1, Z¹=O, Z²=O y A es una monoamida de ácido furán-3,4-dicarboxílico, y E e Y son fenileno y fenilo sustituido o no sustituido, respectivamente.

40 En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (II), D=O (es decir, m=1), R³ es H (es decir, n=1), q=1, t=1, Z¹=O, Z²=O y E es fenileno que se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF₃ o OCF₃, e Y es fenilo que también se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃ o OCF₃ y A es una monoamida de ácido furán-3,4-dicarboxílico.

45 En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (II), D=O (es decir, m=1), n=0, q=1, t=1, Z¹=O, Z²=O y E es fenileno que se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF₃ o OCF₃, e Y es fenilo que también se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃ o OCF₃, y A es una monoamida de ácido furán-3,4-dicarboxílico.

50 En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (II), D=S (es decir, m=1), n=0, q=1, t=1, Z¹=O, Z²=O (es decir, r=1) y E es fenileno que se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF₃ o OCF₃, e Y es fenilo que también se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃ o OCF₃, y A es una monoamida de ácido furán-3,4-dicarboxílico.

55 En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (II), q=0, t=1, Z¹=O, Z²=, y A es un sistema aromático de anillos de cinco elementos, en el que un átomo de carbono se sustituye por O, o Y es H o F, y E es fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃ o OCF₃.

60 En otra realización particularmente preferente de la invención, en compuestos de fórmula (II), q=0, t=1, Z¹=O, Z²=O, y A es un sistema aromático de anillos de cinco elementos, en el que un átomo de carbono se sustituye con O, o E e Y son fenileno y fenilo sustituido o no sustituido, respectivamente.

65 En una forma de realización particularmente preferida adicional, en compuestos de fórmula (II), D=O (es decir, m=1), R³ es H (es decir, n=1), q=1, t=1, Z¹=O, Z²=O y E es fenileno que se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF₃ o OCF₃, e Y es fenilo que también se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF₃, OCH₃,

$\text{OC}_2\text{H}_2\text{CH}_3$ o OCF_3 , y A es un sistema aromático de anillos de cinco elementos, en el que un átomo de carbono se sustituye por O.

5 En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (II), $\text{D}=\text{O}$ (es decir, $m=1$), $n=0$, $q=1$, $t=1$, $\text{Z}^1=\text{O}$, $\text{Z}^2=\text{O}$ y E es fenileno que se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF_3 o OCF_3 , e Y es fenilo que también se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 o OCF_3 , y A es un sistema aromático de anillos de cinco elementos, en el que un átomo de carbono se sustituye por O.

10 En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (II), $\text{D}=\text{S}$ (es decir, $m=1$), $n=0$, $q=1$, $t=1$, $\text{Z}^1=\text{O}$, $\text{Z}^2=\text{O}$ y E es fenileno que se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF_3 o OCF_3 , e Y es fenilo que también se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 o OCF_3 , y A es un sistema aromático de anillos de cinco elementos, en el que un átomo de carbono se sustituye por O.

15 En una forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (II), $q=0$, $t=1$, $\text{Z}^1=\text{O}$, $\text{Z}^2=\text{O}$ y A es un sistema aromático de anillos de cinco elementos, en el que un átomo de carbono se sustituye por S, o Y es H o F, e Y es fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 o OCF_3 .

20 En otra forma de realización particularmente preferida de la invención, en compuestos de fórmula (II), $q=0$, $t=1$, $\text{Z}^1=\text{O}$, $\text{Z}^2=\text{O}$, y A es un sistema aromático de anillos de cinco elementos, en el que un átomo de carbono se sustituye por S, o E e Y son fenileno y fenilo sustituido o no sustituido, respectivamente.

25 En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (II), $\text{D}=\text{O}$ (es decir, $m=1$), R^3 es H (es decir, $n=1$), $q=1$, $t=1$, $\text{Z}^1=\text{O}$, $\text{Z}^2=\text{O}$ y E es fenileno que se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF_3 o OCF_3 , e Y es fenilo que también se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 o OCF_3 , y A es un sistema aromático de anillos de cinco elementos, en el que un átomo de carbono se sustituye con S.

30 En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (II), $\text{D}=\text{O}$ (es decir, $m=1$), $n=0$, $q=1$, $t=1$, $\text{Z}^1=\text{O}$, $\text{Z}^2=\text{O}$ y E es fenileno que se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF_3 o OCF_3 , e Y es fenilo que también se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 o OCF_3 , y A es un sistema aromático de anillos de cinco elementos, en el que un átomo de carbono se sustituye con S.

35 En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (II), $\text{D}=\text{S}$ (es decir, $m=1$), $n=0$, $q=1$, $t=1$, $\text{Z}^1=\text{O}$, $\text{Z}^2=\text{O}$ y E es fenileno que se encuentran o sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 o OCF_3 , e Y es fenilo que también se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF_3 o OCF_3 , y A es un sistema aromático de anillos de cinco elementos, en el que un átomo de carbono se sustituye por S.

40 En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (II), $\text{Z}^1=\text{O}$ (es decir, $r=1$), $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, $t=1$, $\text{R}^2=\text{OH}$, $\text{R}^8=\text{H}$ y E es fenileno que se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 o OCF_3 , e Y es fenileno que también se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , o OCF_3 , y A es un sistema aromático de anillos de cinco elementos, en el que se sustituye un átomo de carbono con S.

45 En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (II), $\text{Z}^1=\text{O}$, $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$, ó 1, $t=2$, E es fenileno que se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 o OCF_3 , e Y es fenilo que también se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF_3 o OCF_3 , y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno que se encuentra unido a R^8 forma un anillo heterocíclico de 6 elementos con la condición de que R^2 sea - $[\text{CH}_2]_s$ y R^8 se encuentre ausente, y A es furano.

50 En otra forma de realización particularmente preferida, en compuestos de fórmula (II), $\text{Z}^1=\text{O}$, $\text{Z}^2=\text{O}$, $q=0$ ó 1, $t=2$, E es fenilo que se encuentra no sustituido o sustituido con Cl, F y/o CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 o OCF_3 , e Y es H o F, y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno que se encuentra unido a R^8 forman un anillo heterocíclico de 6 elementos con la condición de que R^2 sea - $[\text{CH}_2]_s$ y R^8 se encuentre ausente, y A es furano.

55 Los compuestos de fórmula (II) que deben utilizarse según la invención pueden formar sales con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Son ejemplos de dichas sales, por ejemplo, sales de metal alcalino, en particular sales de sodio y de potasio, o sales de amonio.

60 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para una pluralidad de enfermedades humanas y animales, preferentemente enfermedades humanas, en las que resulta beneficiosa la inhibición del metabolismo de las pirimidinas. Dichas enfermedades son:

- fibrosis, uveítis, rinitis, asma o artropatía, en particular artrosis,
- todas las formas de reumatismo,

65

- episodios inmunológicos agudos y trastornos tales como sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis Gram-negativa, síndrome del choque tóxico, síndrome del distrés respiratorio agudo, ictus, daño por reperfusión, daño al SNC, formas graves de alergia, reacciones de injerto contra huésped y de huésped contra injerto, enfermedad de Alzheimer o piresis, restenosis, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea. Estos episodios inmunológicos también incluyen una modulación y supresión deseadas del sistema inmunológico,

- 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 eritematoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Cröhn, enfermedad intestinal inflamatoria, así como otras inflamaciones crónicas, diarrea crónica,

- trastornos dermatológicos tales como la soriasis,

- atrofia retiniana progresiva,

- todos los tipos de infecciones, incluyendo las infecciones oportunistas.

Los compuestos según la invención y los medicamentos preparados con los mismos resultan generalmente útiles para el tratamiento de trastornos de la proliferación celular, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades y condiciones inmunológicas (tal como, por ejemplo, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades neuroinmunitarias, las enfermedades autoinmunitarias u otras).

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

Los compuestos de la presente invención también resultan útiles para el tratamiento de enfermedades que son causadas por la proliferación celular maligna, tal como todas las formas de cáncer hematológico y sólido. Por lo tanto, los compuestos según la invención y los medicamentos preparados con los mismos resultan generalmente 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 los azúcares, lípidos o proteínas. También pueden utilizarse para proporcionar soporte a la generación celular, incluyendo el crecimiento y generación de células sanguíneas (efecto prohematopoyético) tras la reducción o destrucción de células, tal como la causada, por ejemplo, por agentes tóxicos, radiación, inmunoterapia, defectos del crecimiento, malnutrición, malabsorción, desregulación inmunológica, anemia y similares, o para proporcionar un control terapéutico de la generación y degradación de los tejidos, y la modificación terapéutica del mantenimiento de células y tejidos y la homeostasis de células sanguíneas.

Estas enfermedades y afecciones comprenden de manera no limitativa, cáncer tal como el hematológico (por ejemplo leucemia, linfoma, mieloma) o tumores sólidos (por ejemplo de mama, próstata, hígado, vejiga, pulmón, esófago, estómago, colorrectal, genitourinario, gastrointestinal, piel, pancreático, cerebro, útero, colon, cabeza y cuello, y ovario, melanoma, astrocitoma, cáncer pulmonar de células pequeñas, glioma, carcinoma de células basales y escamosas, sarcomas tales como el sarcoma de Kaposi y el osteosarcoma), el tratamiento de trastornos que implica células T, tales como la anemia aplásica y el síndrome de DiGeorge, y la enfermedad de Graves.

La leflunómida se ha descubierto anteriormente que inhibe la replicación del HCMV en cultivo celular. El herpes ocular es la causa más común de ceguera infecciosa en el mundo desarrollado. Se dan aproximadamente 50.000 casos al año sólo en los Estados Unidos, de los que el 90% son recurrencias de infecciones iniciales. Las recurrencias se tratan con antiviricos y corticoesteroides. El citomegalovirus, otro virus herpes, es una causa común de daño retiniano y ceguera en pacientes con SIDA. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse solos o en combinación con otros compuestos antiviricos tales como ganciclovir y foscarnet para tratar dichas enfermedades.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse además para enfermedades que están causadas por infestaciones protozoarias en seres humanos y animales. Dichos protozoos patógenos veterinarios y humanos preferentemente son parásitos activos intracelularmente del filum Apicomplexa o Sarcocystis, especialmente *Trypanosoma*, *Plasmodia*, *Leishmania*, *Babesia* y *Theileria*, *Cryptosporidia*, *Sarcocystis*, *Amoeba*, *Coccidia* y *Trichomonas*. Estas sustancias activas o los fármacos correspondientes resultan especialmente adecuados para el tratamiento de Malaria tropica, causada por *Plasmodium falciparum*; Malaria tertiana, causada por *Plasmodium vivax* o *Plasmodium ovale*, y para el tratamiento de Malaria quartana, causada por *Plasmodium malariae*. También resultan adecuados para el tratamiento de la toxoplasmosis, causada por *Toxoplasma gondii*; la coccidiosis, causada, por ejemplo, por *Isospora belli*; la sarcocystidiosis intestinal, causada por *Sarcocystis suis hominis*; disentería, causada por *Entamoeba histolytica*; criptosporidiosis, causada por *Cryptosporidium parvum*; enfermedad de Chagas, causada por *Trypanosoma cruzi*; enfermedad del sueño, causada por *Trypanosoma brucei rhodesiense* o gambiense; las formas cutáneas y visceral, así como otras formas de leishmaniosis. También resultan adecuados para el

tratamiento de animales infectados por protozoos patogénicos veterinarios, como *Theileria parva*, el patógeno que causa la fiebre bovina de la costa este; *Trypanosoma congolense congolense* o *Trypanosoma vivax vivax*, *Trypanosoma brucei brucei*, patógenos que causan la enfermedad Nagana del ganado en África; *Trypanosoma brucei evansi*, que causa la surra; *Babesia bigemina*, el patógeno que causa la fiebre de Texas en vacas y búfalos; *Babesia bovis*, el patógeno que causa la babesiosis bovina europea, así como la babesiosis en perros, gatos y ovejas; los patógenos *Sarcocystis ovis* y *ovigelis*, que causan la sarcocistiosis en ovejas, vacas y cerdos; *Cryptosporidia*, patógenos que causan las criptosporidiosis en vacas y aves; las especies de *Eimeria* y de *Isospora*, patógenos que causan la coccidiosis en conejos, vacas, ovejas, cabras, cerdos y aves, especialmente en pollos y pavos. La utilización de los compuestos de la presente invención resulta preferido en particular para el tratamiento de la coccidiosis o las infecciones de malaria, o para la preparación de un fármaco o alimento para el tratamiento de dichas enfermedades.

Dicho tratamiento puede ser profiláctico o curativo. En el tratamiento de la malaria, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con otros agentes antimalaria.

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

Los compuestos de fórmula (II) y las sales farmacológicamente aceptables de los mismos pueden administrarse en animales, preferentemente en mamíferos, y en particular en seres humanos, perros y pollos como medicamentos *per se*, como mezclas de unos con otros, o en forma de preparaciones farmacéuticas que permitan la utilización entérica o parenteral que como constituyente activo contenga una dosis efectiva de por lo menos un compuesto de fórmula (II), o una sal de los mismos, además de los excipientes y aditivos farmacéuticamente inocuos habituales. Los compuestos de fórmula (II) también pueden administrarse en forma de sus sales, que pueden obtenerse mediante reacción de los compuestos respectivos con ácidos y bases fisiológicamente aceptables.

Los medicamentos pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, jarabes, emulsiones o suspensiones o como mezclas en forma de aerosol. Sin embargo, la administración también puede llevarse a cabo rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios; o parenteralmente, por ejemplo en forma de inyecciones o infusiones; o percutáneamente, por ejemplo en forma de pomas, cremas o tinturas.

Además de los compuestos activos de fórmula (II), la composición farmacéutica puede contener además los materiales habituales portadores o excipientes habitualmente inertes. De esta manera, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener aditivos, tales como, por ejemplo, rellenos, extensores, desintegrantes, ligantes, deslizantes, agentes humectantes, estabilizadores, emulsionantes, conservantes, agentes edulcorantes, colorantes, saborizantes o aromatizantes, sustancias tampón y, además, solventes o solubilizadores o agentes para conseguir un efecto de depósito, así como sales para modificar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener dos o más compuestos de fórmula (II) o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos y también otras sustancias terapéuticamente activas.

De esta manera, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en forma de una sustancia solo o en combinación con otros compuestos activos, por ejemplo con medicamentos ya conocidos para el tratamiento de las enfermedades anteriormente indicadas, de manera que en el último caso se observa un efecto aditivo amplificador favorable. Las cantidades adecuadas para ser administradas en el ser humano se encuentran comprendidas entre 5 y 500 mg.

Para preparar las preparaciones farmacéuticas, pueden utilizarse excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes. Para preparar píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas de gelatina durante, por ejemplo puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o las sales del mismo, etc. Los excipientes para cápsulas y supositorios de gelatina blanda son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Los excipientes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, polioles, etc. Los excipientes adecuados para la producción de soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, glicerol, polioles o aceites vegetales.

La dosis puede estar comprendida en límites amplios y debe ajustarse a las condiciones individuales en cada caso individual. Para los usos mencionados anteriormente, la dosis apropiada variará dependiendo del modo de administración, de la condición particular que debe tratarse y del efecto deseado. En general, sin embargo, se consiguen resultados satisfactorios a una tasa de dosis de entre aproximadamente 1 y 100 mg/kg de peso corporal animal, preferentemente de entre 1 y 50 mg/kg. Las tasas de dosis adecuadas para mamíferos de mayor tamaño, por ejemplo seres humanos, están comprendidas de entre aproximadamente 10 mg y 3 g/día, administrados convenientemente una vez, en dosis divididas 2 a 4 veces al día, o en forma de liberación sostenida.

En general, una dosis diaria de entre aproximadamente 10 mg y 5.000 mg, preferentemente de entre 50 y 500 mg, por cada individuo humano resulta 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 la dosis diaria también se encuentra comprendida dentro de intervalos similares.

Los compuestos de fórmula (II) también pueden utilizarse en forma de un precursor (profármaco) o de una forma convenientemente modificada, que libere el compuesto activo *in vivo*. Dichos precursores, tales como las formas de realización preferidas de R⁶ o R¹, pueden obtenerse mediante, por ejemplo, el enmascaramiento del grupo ácido libre con un grupo éster, que, a su vez, se transforma en el grupo ácido libre *in vivo* [F.W. Sum *et al.*, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 9:1921-1926, 1999; Ada Rephaeli *et al.*, Drug Development Research 50:379-391, 2000; H. Ishikawa, Current Med. Chem. 6:575-597, 1999]. Son precursores adicionales para la realización preferente en la que R⁶ o R¹ es tetrazol, otras sustituciones isostéricas resistentes al metabolismo del grupo ácido carboxílico, tal como describen J. Herr, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 10:3379-3393, 2002. Pueden obtenerse otros precursores para las formas de realización preferidas de R⁵, por ejemplo, mediante enmascaramiento de la amidina con un grupo hidroxilo, que, a su vez, se transforma en la amidina libre *in vivo* [R.M. Scarborough, J. Med. Chem. 43(19):3454-3473, 2000].

Ejemplos

Método A: método general para la síntesis del derivado heteroaromático de 5 elementos de monoamida de ácido 2,3-dicarboxílico

Se disolvió el derivado bifénilo bajo una atmósfera inerte en diclorometano seco y se añadió trietilamina (1,2 eq.) de una vez. Se añadió gota a gota cloruro de tiofén-3-carbonilo recién preparado (1,2 eq.) o furán-3-carbonilcloruro (1,2 eq.) del cloruro de 2'-carbonilo heteroaromático respectivo disuelto en diclorometano. Tras la adición, la mezcla se calentó a 45°C durante 4 horas. Se eliminó el solvente al vacío. Se disolvió la amida en tetrahidrofurano y se enfrió a -78°C. Se añadió butil-litio (2 eq.) durante 15 minutos y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió dióxido de carbono sólido de una vez y se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente en 4 horas. Se refrescó la reacción con HCl 2 N extraído 3 veces con acetato de etilo; se lavaron las capas orgánicas agrupadas con bicarbonato sódico y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. Se eliminó el solvente al vacío. El material se purificó mediante HPLC (utilizando un gradiente de agua/acetonitrilo), rindiendo el producto puro.

Método C: método general para los derivados heteroaromáticos de 5 elementos de monoamida de ácido 3,4-carboxílico

Se suspendió ácido tiofén-3,4-dicarboxílico o ácido furán-3,4-dicarboxílico en anhídrido de ácido acético y se calentó a 100°C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente al vacío. Se secó durante 6 horas, proporcionando el anhídrido con rendimiento cuantitativo. El anhídrido resultante se disolvió en diclorometano (0,36 mmoles/l). A esta solución de la bifenilamina (1 eq.) se añadió el derivado y la mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 12 horas. Se eliminó el solvente al vacío. El producto se purificó mediante HPLC. Los rendimientos fueron de entre 30% y 70%.

Ejemplo 1:

Se sintetizó ácido 3-(bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-2-carboxílico mediante el método A, RMN-¹H: δ=1,25 (m_c, 9H, CH₃), 3,17 (m_c, 6H, CH₂), 7,12-7,83 (m, 9H, CH_{Ar}), 7,26 (m_c, 1H, CH), 7,62 (m_c, 1H, CH), 14,88 (s, 1H, NH). LC/(+)-ESI-MS: m/z=324 [M+H]⁺.

Ejemplo 2:

Se sintetizó ácido 3-(2'-etoxi-3,5-difluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-2-carboxílico mediante el método A; RMN-¹H: δ=1,22 (m_c, 12H, CH₃), 3,12 (m_c, 6H, CH₂), 3,99 (m_c, 2H, CH₂), 6,87-7,30 (m, 6H, CH_{Ar}), 7,27 (m_c, 1H, CH), 7,58 (m_c, 1H, CH), 14,47 (s, 1H, NH), LC/(+)-ESI-MS: m/z=404 [M+H]⁺.

Ejemplo 3:

Se sintetizó el ácido 3-(3'-etoxi-3,5-difluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-2-carboxílico mediante el método A; RMN-¹H: δ=1,21 (m_c, 9H, CH₃), 1,27 (m_c, 3H, CH₃), 3,11 (m_c, 6H, CH₂), 4,03 (m_c, 2H, CH₂), 6,81-7,25 (m, 6H, CH_{Ar}), 7,26 (m_c, 1H, CH), 7,57 (m_c, 1H, CH), 14,44 (s, 1H, NH). LC/(+)-ESI-MS: m/z=404 [M+H]⁺.

Ejemplo 4:

Se sintetizó el ácido 3-(3,5-difluoro-2',4'-dimetoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-2-carboxílico mediante el método A; RMN-¹H: δ=1,21 (m_c, 9H, CH₃), 3,09 (m_c, 6H, CH₂), 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,74 (s, 3H, CH₃), 6,48-7,24 (m, 5H, CH_{Ar}), 7,26 (m_c, 1H, CH), 7,57 (m_c, 1H, CH), 14,44 (s, 1H, NH). LC/(+)-ESI-MS: m/z=420 [M+H]⁺.

Ejemplo 5:

Se sintetizó ácido 3-(2,3,5,6-tetrafluoro-2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-2-carboxílico mediante el método A: RMN-¹H: δ=1,23 (m_c, 9H, CH₃), 3,14 (m_c, 6H, CH₂), 3,72 (s, 3H, CH₃), 6,94-7,42 (m, H, CH_{Ar}), 7,31 (m_c, 1H, CH), 7,59 (m_c, 1H, CH), 14,67 (s, 1H, N). LC/(+)-ESI-MS: m/z=426 [M+H]⁺.

Ejemplo 6:

Se sintetizó ácido 3-(2'-cloro-3,5-difluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-2-carboxílico mediante el método A. RMN-¹H: δ=1,21 (m_c, 9H, CH₃), 3,08 (m_c, 6H, CH₂), 6,99-7,54 (m, 6H, CH_{Ar}), 7,28 (m_c, 1H, CH), 7,59 (m_c, 1H, CH), 14,67 (s, 1H, NH). LC/(+)-ESI-MS: m/z=394 [M+H]⁺.

Ejemplo 7:

Se sintetizó ácido 3-(3,5,2'-trifluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-2-carboxílico mediante el método A. RMN-¹H: δ=1,22 (m_c, 9H, CH₃), 3,11 (m_c, 6H, OCH₂), 7,01-7,54 (m, 6H, CH_{Ar}), 7,27 (m_c, 1H, CH), 7,58 (m_c, 1H, CH), 14,74 (s, 1H, NH). LC/(+)-ESI-MS: m/z=378 [M+H]⁺.

Ejemplo 8:

Se sintetizó el ácido 3-(2-cloro-2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-2-carboxílico mediante el método A, RMN-¹H: δ=1,26 (m_c, 9H, CH₃), 3,17 (m_c, 6H, CH₂), 6,82-8,01 (m, 7H, CH_{Ar}), 7,26 (m_c, 1H, CH), 7,61 (m_c, 1H, CH), 15,1 (s, 1H, NH). LC/(+)-ESI-MS: m/z=388 [M+H]⁺.

Ejemplo 9:

Se sintetizó el ácido 3-(2,3,5,6-tetrafluoro-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-2-carboxílico mediante el método A, LC/(+)-ESI-MS: m/z=480 [M+H]⁺.

Ejemplo 10:

Se sintetizó el ácido 3-(3-fluoro-3'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-2-carboxílico mediante el método A, RMN-¹H: δ=3,75 (s, 3H, CH₃), 6,79-7,47 (m, 6H, CH_{Ar}), 7,77 (m_c, 2H, CH), 8,20 (m_c, 1H, CH_{Ar}), 11,10 (s, 1H, NH), LC/(+)-ESI-MS: m/z=372 [M+H]⁺.

Ejemplo 11:

Se sintetizó el ácido 3-(3,5-difluoro-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-2-carboxílico mediante el método A, RMN-¹H: δ=1,22 (m_c, 9H, CH₃), 3,13 (m_c, 6H, CH₂), 7,22-7,68 (m, 6H, CH_{Ar}), 7,27 (m_c, 1H, CH), 7,57 (m_c, 1H, CH), 14,67 (s, 1H, NH). LC/(+)-ESI-MS: m/z=444 [M+H]⁺.

Ejemplo 12:

Se sintetizó el ácido 3-(bifenil-4-ilcarbamoil)-furán-2-carboxílico mediante el método A, LC/(+)-ESI-MS: m/z=308 [M+H]⁺.

Ejemplo 13:

Se sintetizó el ácido 4-(bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico mediante el método C, RMN-¹H: δ=7,24-8,0 (m, 9H, CH_{Ar}), 8,47 (m_c, 2H, CH). LC/(+)-ESI-MS: m/z=324 [M+H]⁺.

Ejemplo 14:

Se sintetizó el ácido 4-(2-cloro-2'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico mediante el método C, RMN-¹H: δ=3,76 (s, 3H, CH₃), 6,97-8,14 (m, 7H, CH_{Ar}), 8,40-8,55 (m, 2H, CH), 11,92 (s, 1H, NH). LC/(+)-ESI-MS: m/z=388 [M+H]⁺.

Ejemplo 15:

Se sintetizó el ácido 4-(3,5,2'-trifluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico mediante el método C, RMN-¹H: δ=7,23-7,69 (m, 6H, CH_{Ar}), 8,56 (m_c, 2H, CH), 11,54 (s, 1H, 1NH). LC/(+)-ESI-MS: m/z=378 [M+H]⁺.

Ejemplo 16:

Se sintetizó el ácido 4-(3'-etoxy-3,5-difluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico mediante el método C, RMN-¹H: δ =1,40 (m_c, 3H, CH₃), 4,17 (m_c, 2H, CH₂), 6,94-7,50 (m, 6H, CH_{Ar}), 8,58 (m_c, 2H, CH). LC/(+)-ESI-MS: m/z=404 [M+H]⁺.

Ejemplo 17:

Se sintetizó el ácido 4-(2'-etoxy-3,5-difluoro-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico mediante el método C, RMN-¹H: δ =1,37 (m_c, 3H, CH₃), 4,14 (m_c, 2H, CH₂), 7,01-7,47 (m, 6H, CH_{Ar}), 8,58 (m_c, 2H, CH). LC/(+)-ESI-MS: m/z=404 [M+H]⁺.

Ejemplo 18:

Se sintetizó el ácido 4-(3,5-difluoro-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico mediante el método C, RMN-¹H: δ =7,37-8,4 (m, 6H, CH_{Ar}), 8,58 (m_c, 2H, CH). LC/(+)-ESI-MS: m/z=444 [M+H]⁺.

Ejemplo 19:

Se sintetizó el ácido 4-(3-fluoro-3'-metoxi-bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico mediante el método C, LC/(+)-ESI-MS: m/z=372 [M+H].

Ejemplo 20:

Se sintetizó el ácido 4-(bifenil-4-ilcarbamoil)-furán-3-carboxílico mediante el método C, LC/(+)-ESI-MS: m/z=308 [M+H]⁺.

Ejemplo 21:

Se sintetizó el ácido 2-(bifenil-4-ilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico mediante el método A, LC/(+)-ESI-MS: m/z=324 [M+H]⁺.

Ejemplo 22:

Se sintetizó el ácido 2-(bifenil-4-ilcarbamoil)-furán-3-carboxílico mediante el método A, LC/(+)-ESI-MS: m/z=308 [M+H]⁺.

3. Ensayo de inhibición de la actividad de DHODH

La mezcla de ensayo estándar contenía decicloubiquinona 50 μ M, dihidrootorato 100 μ M, 2,6-dicloroindofenol 60 μ M, así como DHODH 20 mU. La actividad en volumen del enzima recombinante utilizado era 30 U/ml. Las mediciones se llevaron a cabo en TrisHCl 50 mM (KCl 150 mM, Triton X-100 al 0,1%, pH 8,0) a 30°C en un volumen final de 1 ml. Se mezclaron los componentes y la reacción se inició mediante la adición de dihidrootorato. Se siguió el curso de la reacción midiendo espectrofotométricamente la reducción de la absorbancia a 600 nm durante 2 minutos.

Se llevaron a cabo estudios de inhibición en un ensayo estándar con cantidades variables adicionales de inhibidor. Para la determinación de los valores de IC₅₀ (concentración de inhibidor necesaria para el 50% de inhibición), se aplicaron por lo menos cinco concentraciones diferentes de 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. 124:61-76, 2000].

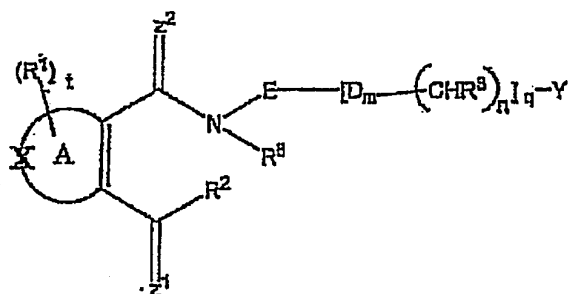
Como referencia se utilizó el metabolito activo de la leflunómida A77-1726 [J. Jöckel *et al.*, Biochemical Pharmacology 56:1053-1060, 1998].

Los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 13, 12, 22, 20 mostraron una inhibición de la DHODH humana <1 μ l.

Los ejemplos 9 y 21 mostraron una inhibición de la DHODH humana de entre 1 y 5 μ l.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (II) y sales y derivados fisiológicamente funcionales del mismo, en el que en el derivado fisiológico los grupos ácidos libres en R^1 y/o R^6 se encuentran enmascarados con un grupo éster, o en el que los grupos ácidos libres en R^1 y/o R^6 se sustituyen con un tetrazol, o en el que en R^5 se enmascara un grupo amidina con un grupo hidroxilo,



10 en el que:

A es un sistema heteroaromático de anillos de 5 elementos que contiene un grupo X seleccionado de entre el grupo constituido por:

15 S, O, N, NR^4 , SO_2 y SO ;

D es O, S, SO_2 , NR^4 o CH_2 ;

Z^1 y Z^2 son independientes entre sí O, S o NR^5 ;

20 R^1 representa independientemente H, $-CO_2R''$;

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

25 R^2 es H u OR^6 , NHR^1 , NR^7OR^7 o R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno que se encuentra unido a R^8 forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 elementos con la condición de que R^2 sea $-[CH_2]_3$ y R^8 se encuentre ausente,

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

R^4 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R^5 es H, OH, alcoxi, O-arilo, alquilo o arilo;

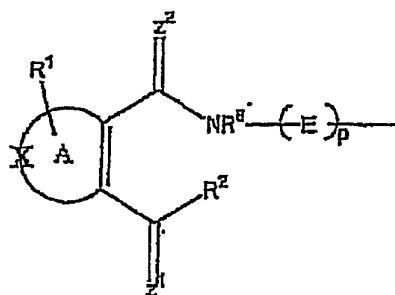
35 R^6 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquilarilo, alcoxialquilo, acilmetilo, (aciloxi)alquilo, (aciloxi)alquildióéster no simétrico o dialquilfosfato;

R^7 es H, OH, alquilo, arilo, alcoxi, O-arilo, cicloalquilo o O-cicloalquilo;

40 R^8 es hidrógeno o alquilo;

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

45 Y es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi, alquilo, cicloalquilo, un sistema monocíclico o policíclico sustituido o no sustituido de anillos 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;
 q es 0 ó 1;
 s es 0 a 2; y
 t es 0 a 3;

con la condición de que se excluyan los compuestos siguientes:

los compuestos en los que el anillo A contiene cinco átomos, $Z^1=Z^2=O$, y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno que se encuentra unido a R^8 forman un anillo heterocíclico de 5 elementos con la condición de que R^2 sea $-(CH_2)_5$, R^8 se encuentre ausente y s sea 0;

el ácido 4-[4-(naftalín-2-il)tiazol-2-ilaminocarbonil]-furán-3-carboxílico; y

el metil-éster de ácido 3-(metil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-carboxílico;

el ácido 3-(metil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-carboxílico;

el ácido 2-fenilcarbamoil-furán-3-carboxílico;

el ácido 2-terc-butilcarbamoil-furán-3-carboxílico;

el metil-éster de ácido 2-(metil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-carboxílico;

el ácido 2-(metil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-carboxílico;

el ácido 2-etilcarbamoil-tiofén-3-carboxílico;

el terc-butilamida de ácido 3-formil-tiofén-2-carboxílico;

el ácido 2-terc-butilcarbamoil-tiofén-3-carboxílico;

el ácido 3-isopropilcarbamoil-tiofén-2-carboxílico;

el ácido 3-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-tiofén-2-carboxílico;

el ácido 3-fenilcarbamoil-tiofén-2-carboxílico;

el ácido 3-terc-butilcarbamoil-tiofén-2-carboxílico;

el 2,5-dioxo-pirrolidín-il-éster de ácido 3-isopropilcarbamoil-tiofén-2-carboxílico;

el ácido 2-(2,5-dicloro-tiofén-3-ilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico;

el ácido 2-(2,5-dibromo-tiofén-3-ilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico;

el ácido 2-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico;

el ácido 2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico;

el ácido 2-fenilcarbamoil-tiofén-3-carboxílico;

el ácido 2-dimetilcarbamoil-tiofén-3-carboxílico;

- el ácido 2-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico;
- 5 el ácido 2-(1,1-dimetil-alilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico;
- el ácido 2-(1,1-dietil-prop-2-inilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico;
- el ácido 2-[(ciano-dimetil-metil)-carbamoil]-tiofén-3-carboxílico;
- 10 el ácido 2-(1,1-dimetil-2-metilsulfanil-etilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico;
- el ácido 2-(4-cloro-2-fluoro-5-prop-2-iniloxi-fenilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico;
- el ácido 2-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxicarbonilmetoxi-fenilcarbamoil)-tiofén-3-carboxílico;
- 15 el ácido 2-isopropilcarbamoil-furán-3-carboxílico;
- el ácido 2-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-furán-3-carboxílico;
- 20 la 3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-furán-2-N-isopropil-carboxamida;
- la 3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-furán-2-N-tercbutil-carboxamida;
- la 3-(2-metil-4-[2,2,3,3-tetrafluorogropoxil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N'-isopropil-carboxamida;
- 25 la 3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-2N-isopropil-carboxamida;
- la 3-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-isopropil-carboxamida;
- 30 la 3-(2-metil-4-[2,2,3,3-tetrafluoropropil-sulfonil]-fenilcarbamoil)-tiofén-2-N-isopropil-carboxamida;
- la 3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-tercbutil-carboxamida;
- la 3-[2-etil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-isopropil-carboxamida;
- 35 la 3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbaomil)-N-metilpirrol-2-N'-isopropil-carboxamida;
- la 3-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-N-metilpirrol-2-N'-isopropil-carboxamida;
- 40 la 3-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-furán-2-N-(1-metil-3-metoxi-propil)-carboxamida;
- la 3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-(1-metil-2-metilsulfanil-etil)-carboxamida;
- la 3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-(1-metil-2-metilsulfoxi-etil)-carboxamida;
- 45 la 3-[2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil]-tiofén-2-N-(1-metil-2-etilsulfoxi-etil)-carboxamida;
- la 3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-(1-metil-2-etilsulfanil-etil)-carboxamida;
- 50 la 3-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-(1-metil-2-etilsulfanil-etil)-carboxamida;
- la 3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-(1-metil-2-etilsulfoxi-etil)-carboxamida;
- la 3-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-(1-metil-2-acetilcarbamoil-etil)-carboxamida;
- 55 la 3-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-(1-metil-2-acetilcarbamoil-etil)-carboxamida;
- la 3-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-2-N-(1-metil-3-metoxi-propil)-carboxamida;
- 60 la 2-(2-metil-4-trifluorometil-fenil-carbamoil)-furán-3-N-isopropil-carboxamida;
- la 2-(2-metil-4-[1,1,2,2-tetrafluoroetoxi]-fenil-carbamoil)-furán-3-N-isopropil-carboxamida;
- la 2-(2-metil-4-[2,2,3,3-tetrafluoropropoxi]-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-isopropil-carboxamida;
- 65 la 2-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-isopropil-carboxamida;

la 2-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-isopropil-carboxamida;

la 2-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-isopropil-carboxamida;

la 2-(2-cloro-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-isopropil-carboxamida;

la 2-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-N-metilpirrol-3-N'-isopropil-carboxamida;

la 2-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1-metil-2-metilsulfanil-etil)-carboxamida;

la 2-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1-metil-2-metilsulfoxi-etil)-carboxamida;

la 2-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1-metil-2-metilsulfanil-etil)-carboxamida;

la 2-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1-metil-2-etilsulfoxi-etil)-carboxamida;

la 2-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1-metil-2-etilsulfanil-etil)-carboxamida;

la 2-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1,1-dimetil-2-etilsulfanil-etil)-carboxamida;

la 2-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1,1-dimetil-2-etil-aulfoxi-etil)-carboxamida;

la 2-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1-metil-N'-acetilcarbamil-etil)-carboxamida;

la 2-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1-metil-N'-acetilcarbamil-etil)-carboxamida;

la 2-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1,1-dimetil-N'-acetilcarbamil-etil)-carboxamida;

la 2-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1,1-dimetil-N'-acetilcarbamil-etil)-carboxamida;

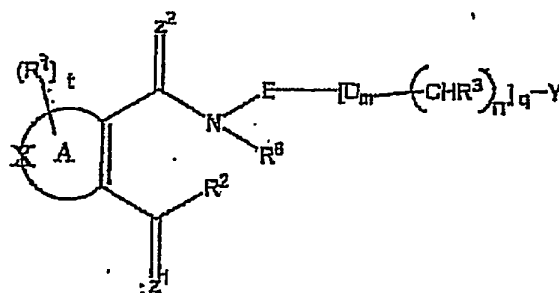
la 2-(2-metil-4-pentafluoroetil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1-metil-3-metoxi-propil)-carboxamida;

la 2-(2-metil-4-heptafluoroisopropil-fenil-carbamoil)-tiofén-3-N-(1-metil-3-metoxi-propil)-carboxamida;

el ácido 2-3-[2-metil-metacrilato]-4-cloro-fenil-carbamoil)-tiofén-3-carboxílico; y

el ácido 2-isopropil-carbamoil-tiofén-3-carboxílico.

2. Compuesto de fórmula general (II) y sales y derivados fisiológicamente funcionales del mismo, para la utilización como un medicamento, en el que en el derivado fisiológico, los grupos ácidos libres en R^1 y/o R^6 se enmascaran con un grupo éster, o en el que los grupos ácidos libres en R^1 y/o R^6 se sustituyen con un tetrazol, o en el que en R^5 se enmascara un grupo amidina con un grupo hidroxil,



en el que:

A es un sistema heteroaromático de anillos de 5 elementos que contiene un grupo X seleccionado de entre el grupo constituido por:

S, O, N, NR^4 , SO_2 y SO;

D es O, S, SO_2 , NR^4 o CH_2 ;

Z^1 y Z^2 son independientes entre sí O, S o NR^5 ;

R^1 representa independientemente H, $-\text{CO}_2R''$, $-\text{OH}$;

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

R^2 es H u OR^6 , NHR^7 , NR^7OR^7 o R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno que se encuentra unido a R^8 forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 elementos con la condición de que R^1 sea $-\text{[CH}_2\text{]}_5$ y R^8 se encuentre ausente;

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

R^4 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R^5 es H, OH, alcoxi, O-arilo, alquilo o arilo;

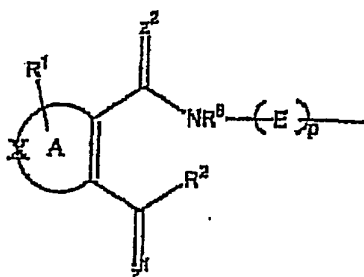
R^6 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquilarilo, alcoxialquilo, acilmetilo, (aciloxi)alquilo, (aciloxi)alquildióster no simétrico o dialquifosfato;

R^7 es H, OH, alquilo, arilo, alcoxi, O-arilo, cicloalquilo o O-cicloalquilo;

R^8 es hidrógeno o alquilo,

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

Y es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, haloalquiloxi, alquilo, cicloalquilo, un sistema monocíclico o policíclico sustituido o no sustituido de anillos 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;

q es 0 ó 1;

s es 0 a 2; y

t es 0 a 3;

con la condición de que se excluyan los compuestos siguientes:

los compuestos en los que el anillo A contiene cinco átomos, $Z^1=Z^2=\text{O}$, y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno que se encuentra unido a R^8 forman un anillo heterocíclico de 5 elementos con la condición de que R^2 sea $-\text{[CH}_2\text{]}_5$, R^8 se encuentre ausente y s sea 0,

el ácido 4-[4-(naftalín-2-il)tiazol-2-ilaminocarbonil]-furán-3-carboxílico.

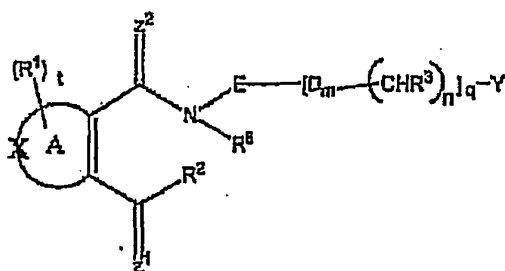
3. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 2 en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o de un derivado fisiológicamente funcional, en la que en el derivado fisiológico, los grupos ácidos libres en R^1 y/o R^6 se encuentran enmascarados con un grupo éster, o en la que los grupos ácidos libres en R^1 y/o R^6 se sustituyen con un tetrazol, o en la que en R^5 , se enmascara un grupo amidina con un grupo hidroxí, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

4. Compuesto según la reivindicación 2 para la utilización en el tratamiento de enfermedades o indicaciones seleccionadas de entre el grupo constituido por reumatismo, trastornos inmunológicos agudos, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades causadas por la proliferación de células malignas, enfermedades inflamatorias,

enfermedades que son causadas por infestaciones protozoarias en humanos y animales, enfermedades que son causadas por infecciones víricas y *Pneumocystis carinii*, fibrosis, uveítis, rinitis, asma y artropatía.

5. Utilización de un compuesto según la reivindicación 2 o un derivado fisiológicamente funcional en la que en el derivado fisiológico, los grupos ácidos libres en R^1 y/o en R^6 se encuentran enmascarados con un grupo éster, o en la que los grupos ácidos libres en R^1 y/o en R^6 se encuentran sustituidos con un tetrazol, o en el que en R^5 un grupo amidina se encuentra enmascarado con un grupo hidroxilo, o una sal farmacológicamente tolerable del mismo en la preparación de un medicamento para la utilización en el tratamiento de una enfermedad o una indicación terapéutica en la que la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa resulta beneficiosa.

6. Compuesto de fórmula general (II) y sales y derivados fisiológicamente funcionales del mismo, en el que en el derivado fisiológico, los grupos ácidos libres en R^1 y/o R^6 se encuentran enmascarados con un grupo éster, o en el que los grupos ácidos libres en R^1 y/o en R^6 se encuentran sustituidos con un tetrazol, o en el que en R^5 un grupo amidina se encuentra enmascarado con un grupo hidroxilo,



en el que

A es un sistema heteroaromático de anillos de 5 elementos que contiene uno o más grupos X seleccionados de entre el grupo constituido por S, O, N, NR^4 , SO_2 y SO,

D es O, S, SO_2 , NR^4 o CH_2 ;

Z^1 y Z^2 son independientes entre sí O, S o NR^5 ;

R^1 representa independientemente H, halógeno, haloalquilo, haloaliloxi, $-CO_2R''$, $-SO_3H$, $-OH$, $-CONR^4R''$, $-CR''O$, $-SO_2-NR^4R''$, $-NO_2$, $-SO_2-R''$, $-SO-R^*$, $-CN_3$, alcoxi, alquiltio, arilo, $-NR''-CO_2-R'$, $NR''-CO-$, $-NR''-SO_2-R'-C-CO-R^*_3$, $-O-CO_2-R^*$, $-O-CO-NR^4R''$, cicloalquilo, alquilamino, hidroxialquilamino, $-SH$, heteroarilo o alquilo;

R^* representa independientemente H, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alcoxi, $-OH_3-SH$, alquiltio, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo;

R' representa independientemente H, $-CO_2R''$, $-CONHR''$, $-CR''O$, $-SO_2NR''$, $-NR''-CO$ -haloalquilo, $-NO_2$, $-NR''-SO_2$ -haloalquilo, $-NR''-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -alquilo, $-NR''-CO$ -alquilo, $-CN$, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alquilamino, alcoxi, $-OH$, $-SH$, alquiltio, hidroxialquilo, hidroxialquilamino, halógeno, haloalquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo;

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

R^2 es H o OR^6 , NHR^7 , NR^7OR^7 o R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno que se encuentra unido a R^8 forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 elementos con la condición de que R^3 sea $-[CH_2]_5$ y R^8 se encuentre ausente;

R^3 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, O-arilo, O-cicloalquilo, halógeno, aminoalquilo, alquilamino, hidroxilamino, hidroxialquilo, haloalquilo, heteroarilo, alquiltio, S-arilo, S-cicloalquilo, arilalquilo o haloalquilo;

R^4 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R^5 es H, OH, alcoxi, O-arilo, alquilo o arilo;

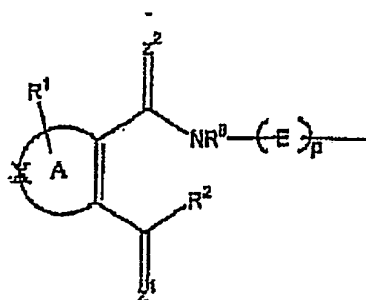
R^6 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, alquilarilo, alcoxialquilo, acilmetilo, (aciloxi)alquilo, (aciloxi)alquildióster no simétrico o dialquifosfato;

R^7 es H, OH, alquilo, arilo, alcoxi, O-arilo, cicloalquilo o O-cicloalquilo;

R^8 es hidrógeno o alquilo;

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

- 5 Y es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, un sistema monocíclico o policíclico sustituido o no sustituido de anillos que puede contener uno o más grupos X y que contiene por lo menos un anillo aromático o



- 10 m es 0 ó 1;
n es 0 ó 1;
p es 0 ó 1;
q es 0 ó 1;
15 s es 0 a 2; y
t es 0 a 3;

con la condición de que se excluyan los compuestos siguientes:

- 20 los compuestos en los que el anillo A contiene cinco átomos, $Z^1=Z^2=O$, y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno que se encuentra unido a R^8 forman un anillo heterocíclico de 5 elementos con la condición de que R^2 sea $-[CH_2]_5$, R^8 se encuentre ausente y s sea 0;

- 25 los compuestos en los que el anillo A contiene tres átomos de carbono y dos átomos de nitrógeno, $Z^1=Z^2=O$, y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno que se encuentra unido a R^8 forman un anillo heterocíclico de 5 elementos con la condición de que R^2 sea $-[CH_2]_5$, R^8 se encuentre ausente y s sea 0;

el ácido 4-[4-(naftalín-2-il)tiazol-2-ilaminocarbonil]-furán-3-carboxílico; y

- 30 el ácido 5-[4-(naftalín-2-il)tiazol-2-ilaminocarbonil]-2H-[1,2,3]-triazol-4-carboxílico;

para la utilización en el tratamiento de enfermedades o indicaciones seleccionadas de entre el grupo constituido por reumatismo, trastornos inmunológicos agudos, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades causadas por la proliferación de células malignas, enfermedades inflamatorias, enfermedades que son causadas por las infestaciones protozoarias en humanos y animales, enfermedades que son causadas por *Pneumocystis carinii*, fibrosis, uveítis, rinitis, asma y artropatía.

7. Utilización de un compuesto según la reivindicación 6, para la inhibición *in vitro* de DHODH.

- 40 8. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1,

pudiéndose obtener unos derivados heteroaromáticos monoamida de ácido 2,3-dicarboxílico de 5 elementos mediante la reacción de un derivado bifenilo y un cloruro de 2'-carbonilo heteroaromático en presencia de trietilamina bajo una atmósfera inerte a temperaturas levemente elevadas, seguido por el tratamiento de la amida resultante con butil-litio a -78°C y la adición posterior de dióxido de carbono sólido, seguido por el calentamiento lento hasta la temperatura ambiente,

o

- 50 pudiéndose obtener unos derivados heteroaromáticos monoamida de ácido 3,4-carboxílico de 5 elementos mediante reacción de un ácido tiofén-3,4-dicarboxílico o ácido furán-3,4-dicarboxílico con anhídrido de ácido acético líquido a temperaturas elevadas, el aislamiento del anhídrido deseado y la adición posterior del derivado de bifenilamina y la reacción a temperaturas levemente elevadas.