



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 310 333**

(51) Int. Cl.:

C07C 233/54 (2006.01)

C07C 321/30 (2006.01)

C07C 321/28 (2006.01)

C07D 207/06 (2006.01)

C07D 211/14 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 31/24 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05707941 .0**

(96) Fecha de presentación : **04.02.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1720825**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2006**

(54) Título: **Derivados del ácido antranílico, métodos para su preparación y uso como inhibidores de DHODH.**

(30) Prioridad: **06.02.2004 SE 0400234**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.01.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.01.2009

(73) Titular/es: **Chelsea Therapeutics Inc.**
13950 Ballantyne Corporate Place, Suite 325
Charlotte, North Carolina 28277, US

(72) Inventor/es: **Jönsson, Stig;**
Andersson, Gunnar;
Wellmar, Ulf y
Fritzon, Ingela

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 310 333 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido antranílico, métodos para su preparación y uso como inhibidores de DHODH.

La presente invención se refiere a nuevos derivados del ácido antranílico que son potentes inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), para usarse en el tratamiento clínico de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, rechazo de trasplantes de órganos y neoplasia maligna. Estos compuestos y las composiciones farmacéuticas de esta invención son particularmente útiles para prevenir y tratar la inflamación aguda y crónica, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la diabetes de tipo 1, la enfermedad inflamatoria del intestino, la psoriasis, el rechazo de trasplantes y la enfermedad neoplásica maligna. Más particularmente, la presente invención se refiere a nuevos derivados adecuados para el tratamiento de la artritis reumatoide y el rechazo de trasplantes.

Antecedentes de la invención

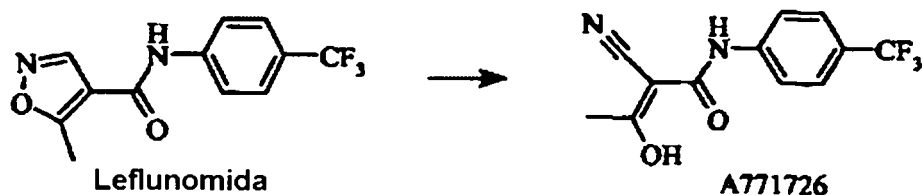
La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad articular inflamatoria crónica y destructiva que afecta a 0,5-1,0% de la población en el mundo industrializado. La AR es una poliartritis y en la enfermedad podrían estar afectadas prácticamente todas las articulaciones periféricas. Además, otro rasgo característico de la AR es la implicación extraarticular y esta implicación varía desde nódulos reumatoides a vasculitis, que puede poner en peligro la vida. Aunque sigue sin conocerse la causa de la AR, la autoinmunidad juega un papel central en su cronicidad y progresión (Breedveld, 1998). Se han reconocido muchas rutas implicadas en la generación de la enfermedad y algunas de éstas se han identificado inequívocamente como importantes por estudios de prueba de principio terapéuticos.

El tratamiento de la AR es un problema importante ya que no hay cura para esta enfermedad. La terapia con fármacos para la AR se basa en dos estrategias principales: el tratamiento sintomático con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Los AINE sólo interfieren con un pequeño segmento de la cascada inflamatoria (generación de prostaglandinas), pero no interfieren con los acontecimientos inmuno-inflamatorios subyacentes. Por el contrario, los FARME modifican el proceso de la enfermedad en todos los sentidos. Los FARME pueden dividirse en moléculas pequeñas y agentes biológicos.

Recientemente se han aprobado varios agentes biológicos para el tratamiento clínico de la AR. Estos fármacos (proteínas, por ejemplo, anticuerpos monoclonales), en general, previenen la interacción de citoquinas proinflamatorias, en particular TNF- α y IL-1, con sus receptores.

Actualmente se usan varios FARME de molécula pequeña en la terapia de la AR. De hecho, el metotrexato sigue siendo el FARME usado con más frecuencia y la sulfasalazina fue el segundo FARME usado con más frecuencia en Europa durante la década de los 90. Por lo tanto, se han creado varios fármacos y se han usado en la terapia de la AR, dirigiéndose cada uno a una ruta específica importante para la generación de la enfermedad.

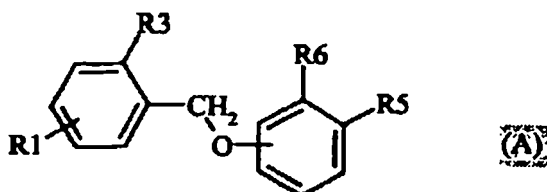
La última adición al grupo de FARME químicos pequeños es la leflunomida (Merck Index 13th ed. No. 5451).



La leflunomida se metaboliza rápidamente *in vivo* para dar el metabolito activo A771726, que inhibe la dihidroorotato-deshidrogenasa (DHODH), una enzima que está implicada de manera fundamental en la síntesis de pirimidinas *de novo*. La inhibición de esta enzima inhibe el crecimiento de células de proliferación rápida (patológicamente). Los tipos celulares más importantes para la respuesta inmune, los linfocitos, usan exclusivamente la síntesis de pirimidinas para su crecimiento y reaccionan particularmente a la inhibición de la DHODH (Batt, 1999; Cherwinski *et al.*, 1995). Las sustancias que inhiben el crecimiento de los linfocitos son medicamentos importantes para el tratamiento de enfermedades autoinmunes incluyendo la AR. La leflunomida inhibidora de DHODH es la primera medicación de esta clase de compuestos para el tratamiento de la AR. La eficacia de la leflunomida en el tratamiento de la RA se ha investigado en numerosos estudios clínicos de Fase II y III. La leflunomida ha proporcionado la prueba de concepto clínica para el mecanismo, pero debido a sus efectos secundarios, por ejemplo, las anomalías hepáticas y la influencia sobre la fertilidad, está lejos de ser óptima para el tratamiento de la AR.

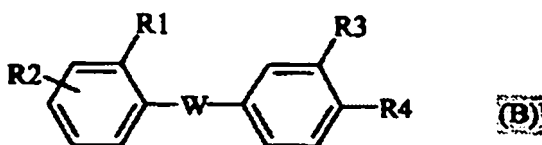
ES 2 310 333 T3

El documento EP 0497740 describe derivados de benciloxifenilo de fórmula general (A)



Dicha patente se refiere a compuestos que poseen actividad antihiperproliferativa/antiinflamatoria y anticancerosa. En un grupo preferido de compuestos, R_1 y R_3 son metoxi, y el resto benciloxi está en posición *meta* con respecto a R_6 . R_6 es carboxi o un grupo éster, R_5 es hidroxilo o acetilamino, especialmente hidroxilo.

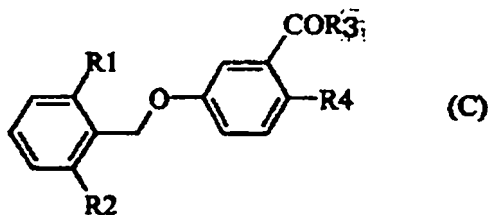
El documento EP 0815087 describe derivados de fenilo trisustituídos de fórmula general (B)



Dicha patente se refiere a compuestos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y proliferativas de la piel y cáncer.

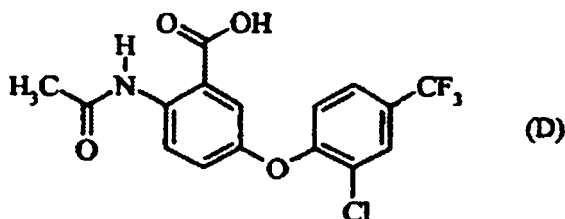
Los compuestos son para administración por vía tópica o en dosis divididas hasta cuatro veces al día. En los compuestos más preferidos, R_1 y R_2 son metoxi, W es CH_2CH_2 , y R_3 y R_4 junto con el anillo fenilo forman un sistema de anillos condensados.

Research Disclosure, 1998, 409 (Mayo), P561-P562 (Nº 40953) describe análogos sintéticos del producto natural lavendustina A, de fórmula general (C)

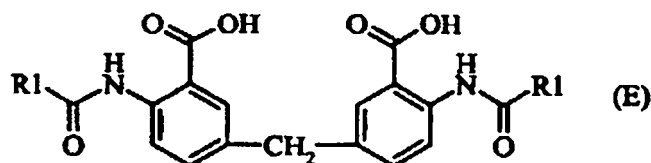


Se describen compuestos en los que R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan alcoxi, alquilo o alquenilo, R_3 es, entre otros, alcoxi y R_4 es, entre otros, acilamino.

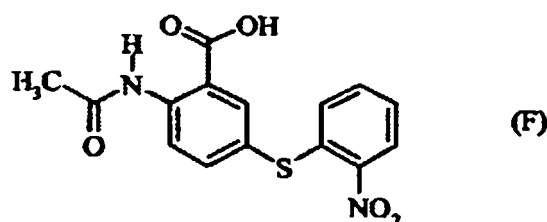
Gennari *et al.*, (1994) informa sobre una degradación anaerobia en sustrato de 2-nitrofenoxi ácidos usados como herbicidas, por ejemplo, acifluorfen, (Merck Index 13ª ed. Nº 111) que da el compuesto D.



No hay enseñanzas en la bibliografía que describan el uso del compuesto D como un agente farmacéutico. Se ha informado en la bibliografía sobre ácidos antranílicos simétricos de fórmula general (E)

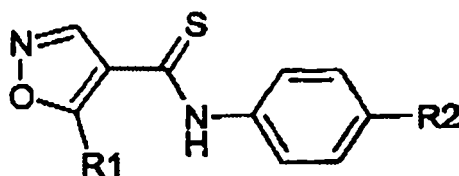


para usarse, por ejemplo, como poliheterociclos resistentes a altas temperaturas. Se ha informado sobre la síntesis del ácido antranílico de fórmula (F)



por Sevbo *et al.* (1976). El compuesto F se usa como un intermedio sintético en la preparación de derivados de 2-amino-3-fenotiazona. No hay enseñanzas en la bibliografía que describan el uso de dicho intermedio como un agente farmacéutico.

Albert *et al.*, en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 8, N° 16, (1998) páginas 2203-2208, evaluó derivados de isoxazoliltioamida de la fórmula general



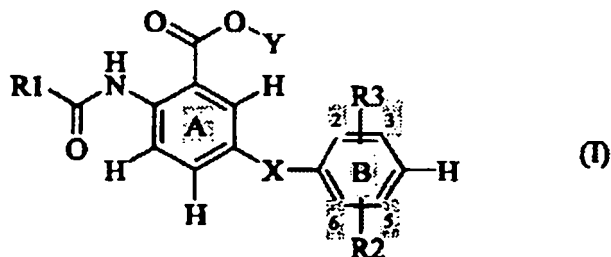
para determinar su actividad inhibidora en seres humanos, de DHODH recombinante. Se descubrió que los compuestos que tienen restos R1 voluminosos eran inactivos. Sólo los derivados con R1 = Et, c-Pr y R2 = OCF₃ eran inhibidores enzimáticos submicromolares.

Descripción de la invención

Un objetivo principal de la presente invención es proporcionar derivados de ácido antranílico estructuralmente nuevos, que en virtud de su perfil farmacológico, con alta potencia en modelos experimentales y bajo nivel de efectos secundarios, se consideran de valor en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, rechazo de trasplante de órganos y neoplasia maligna. En particular, la invención se refiere a nuevos compuestos que inhiben DHODH, a un proceso para su fabricación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso para el tratamiento y prevención de enfermedades, en particular a su uso en enfermedades en las que es una ventaja la inhibición de DHODH. Los compuestos pueden usarse para prevenir y tratar, pero sin restricción, inflamación aguda y crónica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, rechazo de trasplantes y enfermedad neoplásica maligna. Más particularmente, la presente invención se refiere a nuevos derivados adecuados para el tratamiento de artritis reumatoide y rechazo de trasplantes.

ES 2 310 333 T3

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en la que

X es CH₂, NH, O, S, CH=CH, C≡C, NHCH₂ u OCH₂, donde el átomo de nitrógeno u oxígeno está unido al anillo A; CH₂O o CH₂S, donde el átomo de oxígeno o azufre está unido al anillo B;

Y es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable;

R₁ es etilo o ciclopropilo;

R₂ y R₃ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquiltio C₁-C₄ lineal o ramificado, NHR₄, NR₄R₅, trifluorometilo, trifluorometoxi, NHCOR₆, fenilo, fenoxi, feniltio o fenilamino; donde el resto fenilo está opcionalmente monosustituido con flúor; donde R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; o

R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 ó 6 miembros



donde

Z es CH₂, O, NH o NCH₃;

R₆ es alquilo C₁-C₃, fenilamino o fenilo opcionalmente monosustituido con alcoxi C₁-C₂ o flúor;

y con la condición de que R₂ y R₃ no sean los dos hidrógeno cuando X es OCH₂;

que son inesperadamente eficaces como inhibidores de DHODH y de la proliferación de células linfocíticas.

Cuando Y es un catión farmacéuticamente aceptable, puede seleccionarse, por ejemplo, entre Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺ y Zn²⁺. En caso de que Y sea un catión divalente, se entiende que la sal puede contener dos restos derivados de ácido antranílico para cada catión.

En una realización preferida de la invención

X es CH₂, O, S, CH=CH, OCH₂, CH₂O o CH₂S;

Y es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable;

R₂ y R₃ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o sustituyentes en las posiciones 2, 3 ó 5, seleccionados entre NHR₄, NR₄R₅, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, fenoxi, feniltio o fenilamino; donde el resto fenilo está opcionalmente monosustituido con flúor; y

R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

ES 2 310 333 T3

En una realización más preferida de la invención

X es O, S, OCH₂, CH₂O o CH₂S;

Y es hidrógeno, o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable;

R₂ es un sustituyente en la posición 2 ó 3 y es NHR₄, NR₄R₅, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R₃ es hidrógeno; y

R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

En otra realización más preferida de la invención

X es O, S, OCH₂, CH₂O o CH₂S;

Y es hidrógeno, o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable;

R₂ es un sustituyente en la posición 2 y es n-propilamino, di-(n-propil)amino, trifluorometilo o trifluorometoxi; y
R₃ es hidrógeno.

En una realización aún más preferida de la invención

X es OCH₂;

Y es hidrógeno o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable; R₂ es un sustituyente en la posición 2 y es trifluorometilo; y R₃ es hidrógeno.

En una realización preferida adicional de la invención

X es O;

Y es hidrógeno o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable; y

R₂ y R₃ son sustituyentes en las posiciones 3 y 5, y son trifluorometilo.

Entre los compuestos más preferidos de fórmula (I) están:

ácido 5-bencil-2-propionilamino-benzoico;

ácido 2-(ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-benzoico;

ácido 5-feniletinil-2-propionilamino-benzoico;

ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometoxi-fenoximetil)-benzoico;

ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-benzoico;

ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometil-fenilsulfanilmetil)-benzoico;

ácido 2-propionilamino-5-(2-propilamino-benciloxi)-benzoico;

ácido 2-propionilamino-5-(2-propilamino-fenoxi)-benzoico;

ácido 2-propionilamino-5-(2-propilamino-fenilsulfanil)-benzoico;

ácido 2-propionilamino-5-[(E)-2-(2-trifluorometil-fenil-vinil)]-benzoico;

ácido 5-(2-fenoxi-fenoxi)-2-propionilamino-benzoico;

ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenoxi)-2-ciclopropanocarbonilamino-benzoico;

ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenoxi)-2-propionilamino-benzoico; y

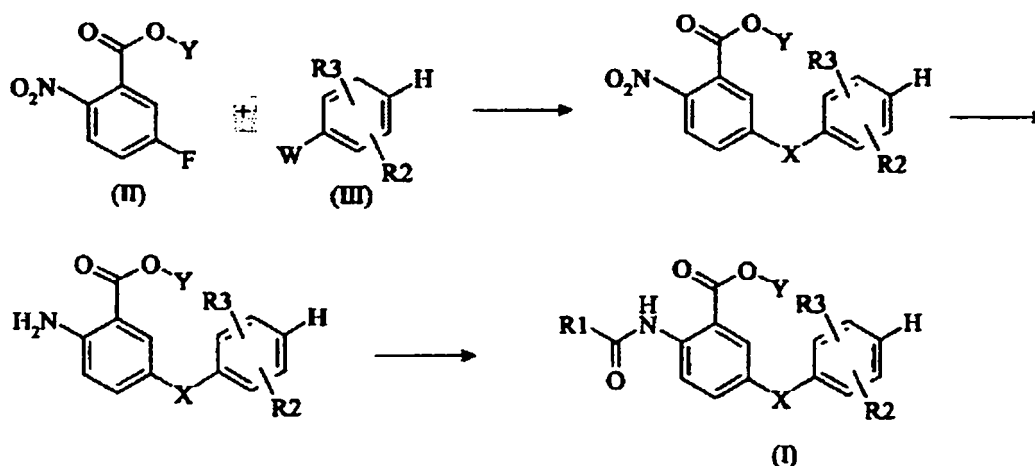
ácido 5-(2-dipropilamino-fenoxi)-2-propionilamino-benzoico.

Los compuestos de fórmula (I) mostraron inesperadamente una potente inhibición de la enzima DHODH. Los resultados demostraron sorprendentemente una relación estructura-actividad inesperada que refleja una interacción específica con la enzima. Los compuestos de fórmula (I) en la que el grupo acilamino adyacente al grupo ácido carboxílico se reemplazó por un grupo hidroxilo no demostraron inhibición de DHODH. El intercambio en un compuesto en el que el resto acilamino es acetilamino, propionilamino o ciclopropilcarbonilamino por el resto acetilamino aumentó el efecto inhibidor hasta en 10 veces. Sin embargo, la adición adicional de un grupo voluminoso redujo fuertemente la inhibición de DHODH, reflejando una interacción específica con una cavidad enzimática dependiente del tamaño. Los compuestos en los que X representa O, S, CH=CH, OCH₂, CH₂O o CH₂S demostraron una potencia particularmente alta como inhibidores de DHODH. Se descubrió que el tipo y posición de la sustitución de R₂/R₃ eran cruciales para una inhibición fuerte de DHODH. Los compuestos en los que R₂/R₃ son sustituyentes lipófilos con altos valores de π en el intervalo de 0,5 a 2 (Kubinyi, 1993) mostraron una inhibición máxima. Además, la monosustitución, es decir, R₃ es hidrógeno, era superior a la disustitución. La posición de la monosustitución era importante para el efecto, es decir, la sustitución *orto* era superior a la sustitución *meta*, e incluso superior a la sustitución en la posición *para*. Además, el tipo y posición de la sustitución de R₂/R₃ también afectó al perfil farmacocinético.

Procedimientos sintéticos

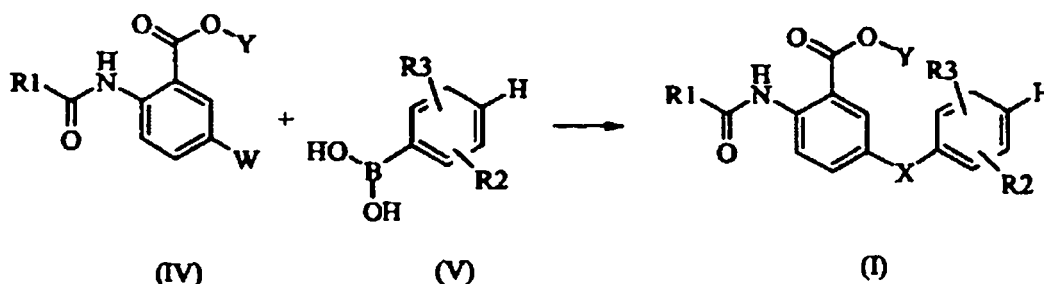
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante los siguientes métodos:

Método A



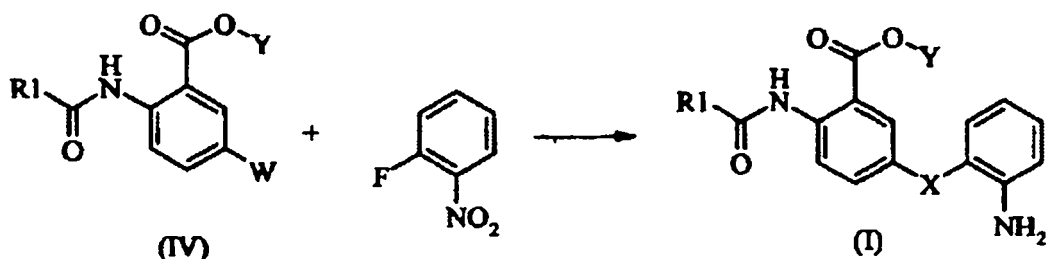
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por métodos conocidos, por ejemplo, por sustitución nucleófila aromática de derivados de flúor activados con nitro (II) en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo o un disolvente aprótico polar, por ejemplo, DMF. Son reactivos adecuados (III), por ejemplo, aril tioles y fenoles (W = OH o SH) en presencia de una sal alcalina, tal como carbonato potásico o de cesio. La reducción del derivado de nitro resultante para dar el derivado de amino correspondiente puede realizarse mediante el uso de borohidruro sódico activado con acetato de cobre (II) anhidro en etanol a temperatura ambiente. Este agente de reducción es particularmente útil para la reducción de los derivados de nitro que contienen azufre como se describe por Mathis *et al.* (2003). El derivado de amino resultante puede transformarse fácilmente en el compuesto diana (I) por acilación. Son reactivos de acilación adecuados, por ejemplo, anhídridos y cloruros de acilo (Método J). La hidrólisis alcalina simple de la funcionalidad de éster proporciona la función ácida.

Método B



Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse por N- y O-arilación de anilinas o fenoles sustituidos ($W = \text{NH}_2$ u OH) con un ácido fenilborónico (V), por ejemplo, usando el procedimiento descrito por Chan *et al.* (1998). Los rendimientos están en general en el intervalo de 5-80%, con rendimientos inferiores para compuestos de arilo orto-sustituidos. La hidrólisis alcalina simple de la funcionalidad de éster proporciona la función ácida.

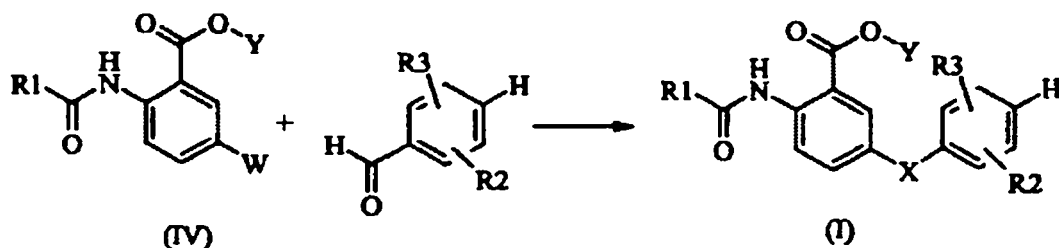
Método C



La sustitución nucleófila aromática también puede aplicarse en la preparación de derivados de amino 2-sustituidos. Las condiciones de reacción son similares a las condiciones del método A, con un buen rendimiento del derivado de nitró intermedio. Éste puede reducirse después para dar el derivado de amino correspondiente, que puede hacerse reaccionar con derivados de ácido fenilborónico como se ha descrito en el Método B, o alquilarse por alquilación reductora como se describe en el Método D.

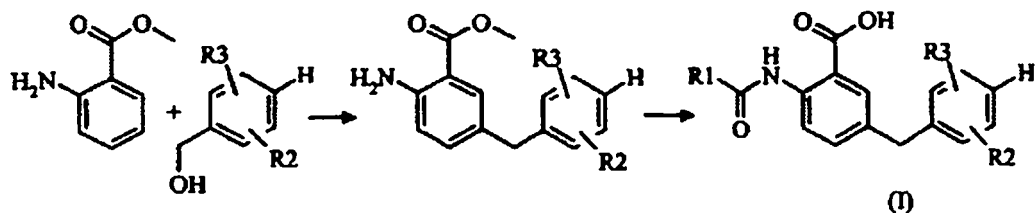
El compuesto de fórmula (I) en la que R_2 es NH_2 puede transformarse adicionalmente por acilación del mismo. Son reactivos de acilación adecuados, por ejemplo, anhídridos y cloruros de acilo (Método J). La hidrólisis alcalina simple de la funcionalidad de éster proporciona la función ácida.

Método D



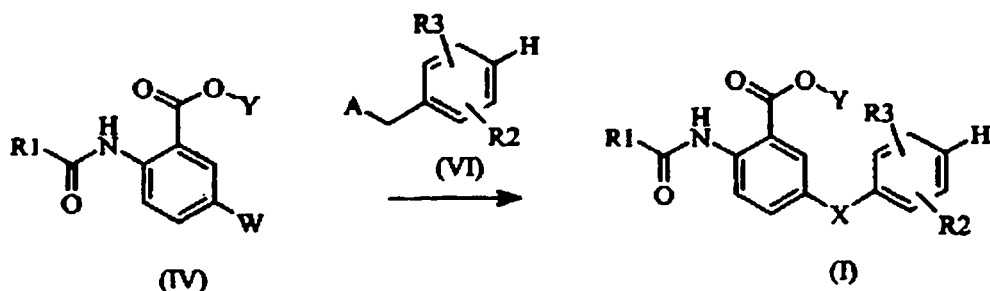
Los compuestos con $X = \text{NHCH}_2$ pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) ($W = \text{NH}_2$) con un aldehído aromático en condiciones reductoras. La hidrólisis alcalina simple de la funcionalidad de éster proporciona la función ácida.

Método E



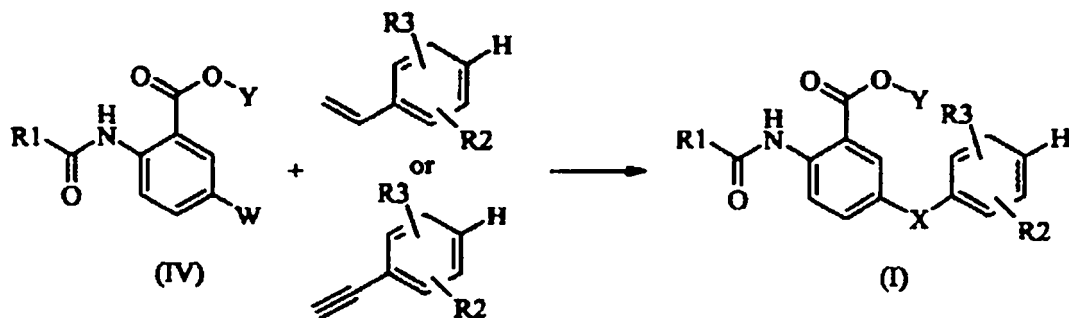
Los compuestos con $X = \text{CH}_2$ (fórmula (I)) pueden prepararse de acuerdo con el método descrito por Freitag (1970). Por lo tanto, puede condensarse antranilato de metilo con el alcohol bencílico apropiado con calentamiento. Los rendimientos son generalmente bajos. El éster antranílico 5-sustituido formado puede acilarse después y el éster hidrolizarse opcionalmente.

Método F



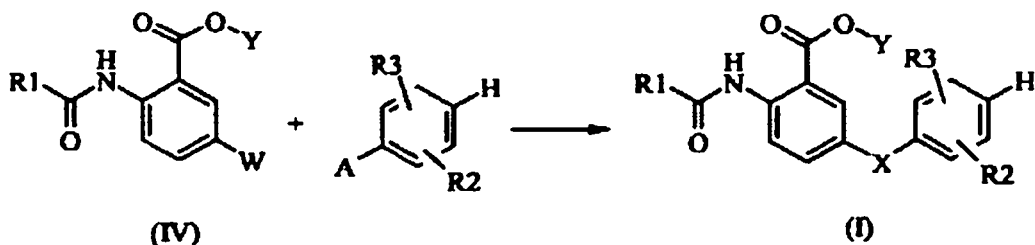
Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) o ácido correspondiente, en el que W es un grupo nucleófilo, con un reactivo bencílico en el que A es un grupo saliente, por ejemplo, bromuro, cloruro, mesiloxi o tosiloxi. La sustitución puede realizarse en un disolvente adecuado, tal como un disolvente aprótico polar, por ejemplo acetona o DMF, en presencia de un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato potásico. La hidrólisis alcalina simple de la funcionalidad de éster proporciona la función ácida.

Método G



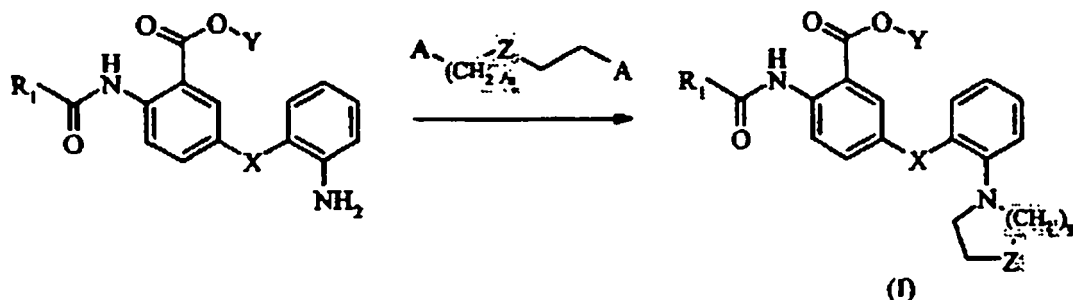
Los compuestos con X = CH=CH o C≡C pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) (W = Br) con un estireno (reacción de Heck) o un fenilacetileno (acoplamiento de Steven-Castro) con catalizadores de paladio. La hidrólisis alcalina simple de la funcionalidad de éster proporciona la función ácida.

Método H



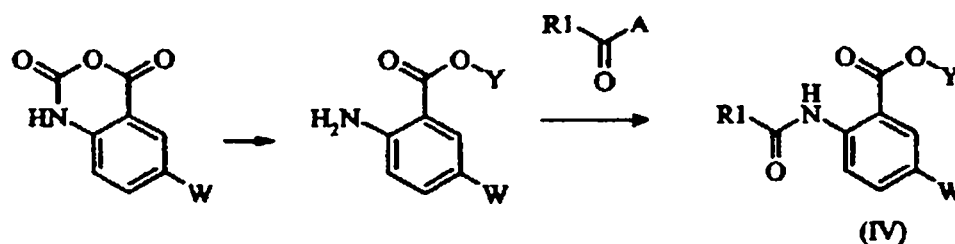
Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) (W = CH₂Br) con un fenol o tiofenol (A = OH o SH). La hidrólisis alcalina simple de la funcionalidad de éster proporciona la función ácida.

Método I



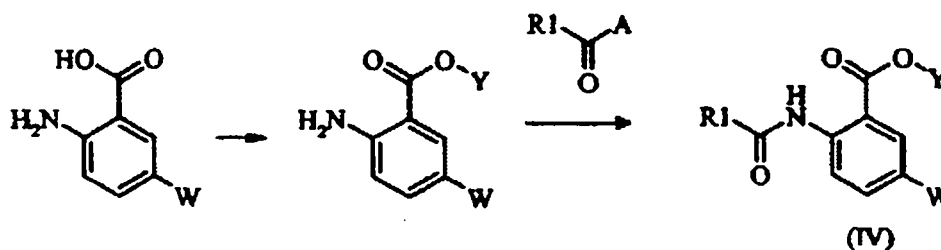
Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse por N-alkilación de anilinas con un resto alquilo α,ω -difuncionalizado ($Z = \text{CH}_2$ cuando $n = 1, 2$; o $Z = \text{NH}, \text{NCH}_3, \text{O}$ cuando $n = 2$) en el que A es un grupo saliente, por ejemplo, bromuro, cloruro, mesiloxi o tosiloxi, como se describe por Hutchinson *et al.* 1996. La hidrólisis alcalina simple de la funcionalidad de éster proporciona la función ácida.

Método J



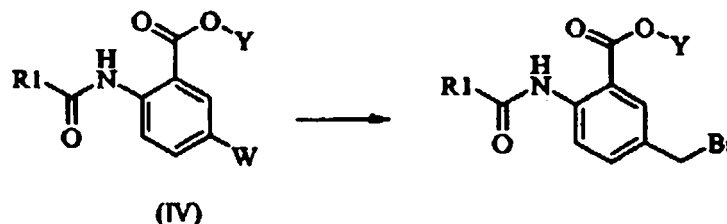
El éster N-acilantranílico (IV) puede prepararse a partir de anhídridos isatoicos disponibles en el mercado o haciendo reaccionar ácidos antranílicos 5-sustituídos disponibles en el mercado con fosgeno para proporcionar anhídridos isatoicos. La reacción de un anhídrido isatoico con alcoholes anhidros en presencia de pequeñas cantidades de metóxido sódico proporciona el éster antranílico correspondiente con un buen rendimiento (Staiger and Miller, 1959). Son reactivos de acilación adecuados para transformar el éster antranílico en la amida (IV), por ejemplo, anhídridos ácidos y cloruros de acilo (A es un grupo saliente).

Método K



Los compuestos de fórmula (IV) también pueden prepararse a partir de ácidos antranílicos 5-sustituídos disponibles en el mercado. La reacción de dicho ácido con alcoholes anhidros en presencia de cloruro de tionilo proporciona el éster antranílico que después puede dar las amidas IV de acuerdo con el método J.

Método L



Los compuestos de fórmula (IV) ($W = CH_3$) pueden transformarse en el bromuro de 5-bencilo correspondiente con 1,3-dibromo-5,5-dimetil hidantoína (Patil *et al.* 1989).

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero no deben interpretarse como limitación del alcance de la invención.

En los ejemplos que se muestran a continuación, se usó AutoNom Standard para generar los nombres de los compuestos.

En general, los datos de resonancia magnética nuclear se registraron a 400 MHz usando un espectrómetro Bruker ARX 400.

Los espectros se obtuvieron en $CDCl_3$, CD_3OD y $DMSO-d_6$ y la escala de desplazamientos se referenció con respecto a TMS, definido como 0,00 ppm. Las abreviaturas usadas en la descripción de los espectros de RMN fueron: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuádruplete, m = multiplete, a = ancho, sa = singlete ancho, dd = doblete doble y dt = triplete doble.

Ejemplo 1

Ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometil-fenilsulfanil)-benzoico

Una mezcla de ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (1,9 g, 10 mmol), 2-(trifluorometil)tiofenol (2,0, 11 mmol), yoduro potásico (0,8 g, 5 mmol) y carbonato de cesio (6,5 g, 20 mmol) se calentó a reflujo en acetonitrilo (60 ml) durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió y el precipitado se recogió por filtración. Este material se trató con HCl 1 M (20 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a sequedad, dejando un sólido de color amarillo (3,0 g, 8,7 mmol) de ácido 2-nitro-5-(2-trifluorometil)-fenilsulfanil-benzoico. Este producto en bruto se disolvió junto con acetato de cobre (II) anhidro (1,7 g, 8,7 mmol) en etanol (50 ml). Después, se añadió en porciones borohidruro sódico (3,4 g, 87 mmol) durante 10 min. Después de 1 h, el disolvente se evaporó, el residuo se trató con HCl 0,5 M frío y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica de color negro recogida se secó, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice y el disolvente se evaporó para producir un sólido de color amarillo (2,1 g, 6,8 mmol) de ácido 2-amino-5-(2-trifluorometil)-fenilsulfanil-benzoico. Éste se trató con anhídrido propiónico (20 ml), se calentó suavemente y después de 1 h se trató con agua caliente (100 ml) manteniendo la agitación. Después de la refrigeración, el compuesto del título precipitó en forma de cristales de color grisáceo, 2,5 g (rendimiento total de 67%). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,30 (t, 3H), 2,53 (c, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 11,9 (s a, 1H).

Esencialmente de la misma manera, se obtuvieron los siguientes compuestos a partir de los materiales de partida correspondientes:

Ácido 2-propionilamino-5-(3-trifluorometil-fenilsulfanil)-benzoico

^1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,30 (t, 3H), 2,53 (c, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,66 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,82 (d, 1H).

Ácido 2-(ciclopropanocarbonil-amino)-5-(3-trifluorometil-fenilsulfanil)-benzoico

^1H RMN (CD_3OD) δ 0,99 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,66 (d, 1H).

Ácido 5-(2-isopropil-fenilsulfanil)-2-propionilamino-benzoico

^1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,24 (d, 6H), 1,28 (t, 3H), 2,50 (c, 2H), 3,53 (m, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 10,87 (s a, 1H).

ES 2 310 333 T3

Ácido 2-(ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2-isopropil-fenilsulfanil)-benzoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,87 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 1,22 (d, 6H), 1,62 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 11,42 (s a, 1H).

Ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-benzoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,30 (t, 3H), 2,54 (c, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 11,01 (s a, 1H).

Ejemplo 2

Ácido 2-propionilamino-5-(2-propilamino-fenoxi)-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-hidroxi-2-propionilamino-benzoico (1,0 g, 4,5 mmol) y carbonato potásico (0,62 g, 4,5 mmol) se agitó en DMF (5 ml) durante 10 minutos. Después, se añadió 2-fluoronitrobenzoceno (0,63 g, 4,5 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (10 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar éster metílico del ácido 2-propionilamino-5-(2-nitro-fenoxi)-benzoico puro (1,16 g, 3,4 mmol). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,30 (t, 3H), 2,50 (c, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,97 (dd, 1H), 7,22 (dt, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,52 (dt, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,80 (d, 1H), 10,99 (s a, 1H).

Este material se disolvió en metanol (50 ml) y se añadió Pd al 10%/C (116 mg). Después, el matraz se lavó abundantemente con H₂ y se agitó a temperatura ambiente y a 1 atm. Después de 5 h de reducción, el catalizador se retiró por filtración a través de Celite. El catalizador se lavó cuidadosamente y el filtrado combinado se evaporó a sequedad para dar el compuesto éster metílico del ácido 2-propionilamino-5-(2-amino-fenoxi)-benzoico puro en forma de un sólido de color gris (0,97 g, 3,1 mmol). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,29 (t, 3H), 2,48 (c, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,72 (dt, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,99 (dt, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 10,91 (s a, 1H).

Éste (200 mg, 0,636 mmol), propionaldehído (33,3 mg, 0,572 mmol) y ácido acético (1 ml) se agitaron junto con metanol (20 ml) durante 0,5 h. Después, se añadió cianoborohidruro sódico (94,3 mg, 0,954 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (2 ml) y el metanol se evaporó. La fase acuosa se extrajo con éter y la fase de éter se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad. La cromatografía usando gel de sílice 60 y heptano/acetato de etilo (3:1) como eluyente produjo el producto de éster puro (110 mg). Éste se hidrolizó en metanol (3 ml) y NaOH 1 M (1,5 ml) durante una noche, se acidificó con HCl 0,5 M y el producto se recogió por filtración (90 mg, rendimiento total 54%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,98 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,48 (c, 2H), 3,14 (t, 2H), 6,67 (t, 1H), 6,79 (m, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 10,78 (s a, 1H).

Los siguientes compuestos se obtuvieron haciendo reaccionar el intermedio éster metílico del ácido 2-propionilamino-5-(2-amino-fenoxi)-benzoico o éster metílico del ácido 5-(2-amino-fenilsulfanil)-2-propionilamino-benzoico (Ejemplo 17) con ácidosborónicos de acuerdo con el Ejemplo 6 o con aldehídos, como se ha descrito anteriormente.

Ácido 5-(2-fenilamino-fenoxi)-2-propionilamino-benzoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,28 (t, 3H), 2,49 (c, 2H), 6,8-6,9 (m, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,40 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 10,77 (s a, 1H).

Ácido 5-[2-(4-fluoro-fenilamino)-fenoxi]-2-propionilamino-benzoico

¹H RMN (CD₃OD) δ 1,24 (t, 3H), 2,45 (c, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,92-6,99 (m, 3H), 7,02-7,09 (m, 3H), 7,14 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,48 (d, 1H).

Ácido 5-(2-etilamino-fenoxi)-2-propionilamino-benzoico

¹H RMN (CD₃OD) δ 1,23 (m, 6H), 2,43 (c, 2H), 3,19 (c, 2H), 6:61 (dt, 1H), 6,78 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,47 (d, 1H).

Ácido 5-(2-dipropilamino-fenoxi)-2-propionilamino-benzoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,81 (t, 6H), 1,27 (t, 3H), 1,46 (c, 4H), 2,48 (c, 2H), 3,18 (t, 4H), 6,91 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 11,29 (s a, 1H).

ES 2 310 333 T3

Ácido 2-propionilamino-5-(2-propilamino-fenilsulfanil)-benzoico

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,78 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 1,46 (m, 2H), 2,36 (c, 2H), 3,06 (t a, 2H), 5,33 (s a, 1H), 6,62 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,29 (dt, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 11,01 (s a, 1H).

Ejemplo 3

Ácido 5-(2-butilamino-fenoxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-(2-amino-fenoxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico (50,0 mg, 0,153 mmol, preparado de acuerdo con el Ejemplo 2) y cloruro de butirilo (23,3 mg, 0,184 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se calentó en un horno microondas a 110°C durante 10 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y el disolvente se retiró por evaporación. El producto de éster en bruto se hidrolizó en metanol (2 ml) y NaOH 1 M (1 ml) durante una noche, se acidificó con HCl 1 M y el producto se aisló por filtración (18 mg, rendimiento total: 31%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,91 (m, 2H), 0,99 (t, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 2,38 (t, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,73 (s a, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 11,09 (s a, 1H).

Esencialmente de la misma manera, se obtuvieron los siguientes compuestos a partir de los materiales de partida correspondientes:

Ácido 2-propionilamino-5-(2-propionilamino-fenoxi)-benzoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,26 (m, 6H), 2,47 (m, 4H), 6,79 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,33 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 10,86 (s a, 1H).

Ácido 5-(2-benzoilamino-fenoxi)-2-propionilamino-benzoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,28 (t, 3H), 2,50 (c, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,49 (t, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 10,84 (s a, 1H).

Ácido 2-(ciclopropanocarbonil-amino)-5-[2-(4-metoxi-benzoilamino)-fenoxi]-benzoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,86 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,01 (dt, 1H), 7,11 (dt, 1H), 7,15 (dt, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,46 (dt, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H), 10,70 (s a, 1H), 11,43 (s a, 1H).

Ácido 2-(ciclopropanocarbonil-amino)-5-[2-(3-metoxi-benzoilamino)-fenoxi]-benzoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,91 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 6,84 (dd, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,19 (dt, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,44 (s a, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,49 (s a, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,78 (d, 1H), 11,05 (s a, 1H).

Ácido 2-(ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2-fenilacetilamino-fenoxi)-benzoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,87 (m, 2H), 1,11 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,66 (s a, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 11,33 (s a, 1H).

Ejemplo 4

Ácido 5-[2-(3-fenil-ureido)-fenoxi]-2-propionilamino-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 2-propionilamino-5-(2-amino-fenoxi)-benzoico (50,0 mg, 0,153 mmol, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 2) e isocianato de fenilo (21,0 mg, 0,175 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró por evaporación y el producto de éster en bruto se hidrolizó en metanol (1 ml) y NaOH 1 M (1 ml) durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M y el producto se recogió por filtración (54 mg, rendimiento total de 80%).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,40 (t, 3H), 2,66 (c, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,68 (s a, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,42 (d a, 1H), 8,52 (d, 1H), 10,94 (s a, 1H).

ES 2 310 333 T3

Ejemplo 5

Ácido 5-(2-piperidin-1-il-fenoxi)-2-propionilamino-benzoico

5 Este compuesto se preparó esencialmente como se describe por Hutchinson et al. 1996. Una mezcla de éster metílico del ácido 5-(2-amino-fenoxi)-2-propionilamino-benzoico (1,26 g, 5,00 mmol), 1,5-dibromo-pentano (1,38 g, 6,00 mmol) y etil-diisopropil-amina (2,60 ml, 6,00 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 100°C durante 16 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. 10 La cromatografía usando gel de sílice 60 y heptano/acetato de etilo (4:1 → 1:1) como eluyente produjo un producto en bruto que se sometió de nuevo a cromatografía usando heptano/acetato de etilo (19:1 → 4: 1) como eluyente, produciendo el producto de éster puro (304 mg). Éste se hidrolizó en etanol (2 ml) y NaOH 1 M (2 ml) durante una noche, se acidificó con HCl 1 M y el producto se aisló por filtración (132 mg, rendimiento total: 7%).

15 ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,29 (t, 3H), 1,53 (d a, 1H), 1,94 (d a, 2H), 2,01 (d a, 1H), 2,50 (c, 2H), 2,79 (d a, 2H), 3,83 (s a, 2H), 3,88 (d a, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 11,08 (s, 1H), 12,99 (s a, 1H).

20 Esencialmente de la misma manera, se obtuvieron los siguientes compuestos a partir de los materiales de partida correspondientes:

Ácido 5-(2-piperidin-1-il-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

25 Ácido 5-(2-piperidin-1-il-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(2-piperidin-1-il-fenilsulfanilmetil)-2-propionilamino-benzoico

30 Ácido 5-[(E)-2-(2-piperidin-1-il-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(2-piperidin-1-il-fenilsulfanil)-2-propionilamino-benzoico

35 Ácido 5-(2-morfolin-4-il-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(2-morfolin-4-il-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

40 Ácido 5-(2-morfolin-4-il-fenilsulfanilmetil)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(2-morfolin-4-il-fenoxi)-2-propionilamino-benzoico

45 ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,29 (t, 3H), 2,49 (c, 2H), 3,17 (s a, 4H), 3,88 (s a, 4H), 6,94 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 10,08 (s a, 1H).

Ácido 5-(2-morfolin-4-il-fenilsulfanil)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-[(E)-2-(2-morfolin-4-il-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

50 Ácido 5-{(E)-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-vinil}-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-benciloxi]-2-propionilamino-benzoico

55 Ácido 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoximetil]-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilsulfanilmetil]-2-propionilamino-benzoico

60 Ácido 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilsulfanil]-2-propionilamino-benzoico.

65

ES 2 310 333 T3

Ejemplo 6

Ácido 5-(2-fenoxi-fenoxi)-2-propionilamino-benzoico

5 Una mezcla de éster metílico del ácido 5-hidroxi-2-propionilamino-benzoico (2,2 g, 10 mmol), ácido (2-fenoxi) fenilborónico (4,3 g, 20 mmol), acetato de cobre (II) anhidro (1,8 g, 10 mmol) y piridina (4,0 g, 50 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 h en presencia de tamices moleculares en polvo de 5 Å. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se cromatografió sobre gel de sílice (R_f = 0,11, CH₂Cl₂) para dar el éster metílico intermedio. Éste se disolvió en una mezcla de metanol (5 ml) y NaOH 1 M (5 ml), se calentó a 60°C
10 durante 1 h y después se acidificó a un valor de pH de 3 con HCl 1 M. Después de un periodo de refrigeración, el compuesto del título puro se recogió por filtración, se secó y se obtuvo en forma de un sólido de color gris (0,34 g, rendimiento de 9%).

15 ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,27 (t, 3H), 2,48 (c, 2H), 6,90 (d, 2 H), 7,03-7,10 (m, 3H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,28 (t, 2H), 7,64 (d, 1H) 8,69 (d, 1H), 10,7 (s a, 1H).

Esencialmente de la misma manera, se obtuvieron los siguientes compuestos a partir de los materiales de partida correspondientes:

20 Ácido 2-propionilamino-5-(3-trifluorometil-fenoxi)-benzoico

¹H RMN (CD₃OD) δ 1,25 (t, 3H), 2,48 (c, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,63 (d, 1H).

25 Ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometil-fenilamino)-benzoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,29 (t, 3H), 2,50 (c, 2H), 6,04 (s a, 1H), 6,96 (l, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 10,8 (s a, 1H).

30

Ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometil-fenoxi)-benzoico

35 ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,28 (t, 3H), 2,50 (c, 2H), 6,89 (d, 1 H), 7,19 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 10,8 (s a, 1H).

Ácido 5-(bifenil-2-iloxi)-2-propionilamino-benzoico

40 ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,27 (t, 3H), 2,48 (c, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,22-7,40 (m, 5H), 7,47 (dd, 1H), 7,53(d, 2H), 7,66 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,8 (s a, 1H).

Ácido 2-(ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2-trifluorometil-fenoxi)-benzoico

45

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,87 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 6,86 (d, 1 H), 7,15 (t, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 11,3 (s a, 1H).

50 Ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenoxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,88 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 7,24 (dd, 1 H), 7,32 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 11,4 (s a, 1H).

55

Ácido 2-Propionilamino-5-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-benzoico

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,13 (t, 3H), 2,41 (c, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 11,0 (s a, 1H).

60

Ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenoxi)-2 propionilamino-benzoico

65 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,12 (t, 3H), 2,41 (c, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 11,05 (s a, 1H).

ES 2 310 333 T3

Ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometoxi-fenilamino)-benzoico

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,30 (t, 3H), 2,50 (c, 2H), 5,89 (s a, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 10,93 (s a, 1H).

5

Ejemplo 7

Ácido 2-(ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-benzoico

10

Una mezcla de ácido 2-(ciclopropanocarbonil-amino)-5-hidroxi-benzoico (7,0 g, 32 mmol) y bromuro de 2-(trifluorometil)-bencilo (9,09 g, 38 mmol) en KOH 0,5 M (158 ml, 79 mmol) y acetona (200 ml) se calentó a reflujo. Después de 4 horas, la acetona se evaporó y la mezcla resultante se diluyó con más cantidad de agua y se lavó con CH_2Cl_2 . La fase de agua se acidificó con HCl 1 M y el sólido resultante se recogió por filtración. La recristalización en metanol dio el producto en forma de un polvo blanquecino (6,0 g, rendimiento de 50%).

15

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,80-0,87 (m, 4H), 1,66-1,74 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 11,1 (s a, 1H). ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,4 (2 x CH_2), 15,6 (CH), 66,5 (CH_2), 115,6 (CH), 118,3 (C), 120,7 (CH), 122,2 (CH), 124,2 (CF_3 , c, $J_{\text{CF}} = 273,9$ Hz), 126,1 (CH, c, $J_{\text{CF}} = 5,5$ Hz), 126,8 (C, c, $J_{\text{CF}} = 30,4$ Hz), 128,7 (CH), 130,3 (CH), 132,8 (CH), 134,6 (C), 134,7 (C), 152,7 (C), 168,9 (COOH), 171,2 (C=O). MS-ESI: m/z 380 [MH] $^{+}$.

20

Esencialmente de la misma manera, se obtuvieron los siguientes compuestos a partir de los materiales de partida correspondientes:

25

Ácido 2-(ciclopropanocarbonil-amino)-5-(3-trifluorometil-benciloxi)-benzoico

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,84 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,71 (d, 3H), 7,78 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,98 (s a, 1H), 13,62 (s a, 1H).

30

Ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-benzoico

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,08 (t, 3H), 2,33 (c, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,74 (m, 3H), 8,35 (d, 1H), 10,8 (s a, 1H), 14,1 (s a, 1H).

35

Ácido 5-(bifenil-2-ilmetoxi)-2-propionilamino-benzoico

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,08 (t, 3H), 2,20 (c, 2H), 4,92 (s, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,36 (m, 9H), 7,57 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 10,76 (s a, 1H).

40

Ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometoxi-benciloxi)-benzoico

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,12 (t, 3H), 2,37 (c, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,52 (dt, 2H), 7,66 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

45

Ejemplo 8

Ácido 2-propionilamino-5-(3-propilamino-benciloxi)-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-(3-nitro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico (196 mg, 0,54 mmol, preparado de acuerdo con el Ejemplo 7) e hidrazina hidrato (0,81 ml, 1,62 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se enfrió a 5°C. Se añadió cuidadosamente en pequeñas porciones níquel Raney (50 mg). Después de la adición, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. La amina en bruto, triacetoxiborohidruro sódico (241 mg, 1,10 mmol), propionaldehído (0,54 ml de una solución 1 M en 1,2-dicloroetano, 540 mmol) y ácido acético (0,43 ml) se dejaron reaccionar en 1,2-dicloroetano a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice 60, que después se lavó con CHCl_3 . Los disolventes se retiraron por evaporación, lo que produjo el producto de éster puro. Éste se hidrolizó en etanol (3 ml) y NaOH 1 M (1 ml) durante una noche, se acidificó con HCl 1 M hasta alcanzar un valor de pH de 6 y el producto se recogió por filtración (83 mg, rendimiento total 43%).

65

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,92 (t, 3H), 1,11 (t, 3H), 1,54 (m, 2H), 2,37 (c, 2H), 2,95 (t, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,83 (s, 1H).

ES 2 310 333 T3

Esencialmente de la misma manera, se obtuvo el siguiente compuesto a partir de los materiales de partida correspondientes:

Ácido 2-propionilamino-5-(2-propilamino-benciloxi)-benzoico

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 0,94 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 2,37 (c, 2H), 3,07 (t, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,08 (s a, 1H), 6,58 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,15 (dt, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,82 (s, 1H), 13,61 (s a, 1H).

Ejemplo 9

Ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometil-bencilamino)-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-amino-2-propionilamino-benzoico (100 mg, 1,12 mmol), 2-trifluorometil benzaldehído (196 mg, 1,12 mmol), acetato sódico trihidrato (305 mg, 2,24 mmol) y ácido acético (2,7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos en una mezcla de metanol (9 ml) y agua (7 ml). Se añadió en pequeñas porciones cianoborohidruro sódico (98 mg, 1,57 mmol), después de lo cual la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y la solución acuosa se llevó a un valor de pH básico con NaOH 2 M. La refrigeración de la mezcla en un baño de hielo produjo el producto de éster puro, que se recogió por filtración (330 mg). El éster se hidrolizó en metanol (19 ml) y NaOH 5 M (0,5 ml) durante una noche, se acidificó con HCl 2 M y el producto se recogió por filtración (265 mg, rendimiento total 64%).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,09 (t, 3H), 2,30 (c, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,44 (s a, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 10,54 (s a, 1H), 13,21 (s a, 1H).

Esencialmente de la misma manera, se obtuvo el siguiente compuesto a partir de los materiales de partida correspondientes:

Ácido 2-propionilamino-5-(3-trifluorometil-bencilamino)-benzoico

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,09 (t, 3H), 2,30 (c, 2H), 4,36 (s, 2H), 6,41 (s a, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 10,48 (s a, 1H), 13,26 (s a, 1H).

Ejemplo 10

Ácido 2-propionilamino-5-(3-trifluorometil-fenoximetil)-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromometil-2-propionilamino-benzoico (250 mg, 0,83 mmol), 3-trifluorometil fenol (149 mg, 0,92 mmol) y carbonato potásico (173 mg, 1,25 mmol) se calentó a reflujo en acetona (6 ml) durante 18 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y después se vertió en agua (20 ml) con agitación vigorosa. La mezcla acuosa se extrajo con CHCl_3 (40 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. La cromatografía usando gel de sílice 60 y heptano/acetato de etilo (4:1) como eluyente produjo el producto de éster puro (239 mg). Éste se hidrolizó en etanol (10 ml) y NaOH 1 M (10 ml) durante una noche, se acidificó con HCl 1 M y el producto se recogió por filtración (215 mg, rendimiento total 71%).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,13 (t, 3H), 2,42 (c, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,54 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 11,18 (s a, 1H).

Esencialmente de la misma manera, se obtuvieron los siguientes compuestos a partir de los materiales de partida correspondientes:

Ácido 5-fenoximetil-2-propionilamino-benzoico

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,11 (t, 3H), 2,42 (c, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,29 (t, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 11,10 (s, 1H), 13,63 (s a, 1H).

Ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometil-fenoximetil)-benzoico

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,12 (t, 3H), 2,42 (c, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,62 (m, 3H), 8,10 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 11,12 (s, 1H), 13,64 (s a, 1H).

Ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometoxi-fenoximetil)-benzoico

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,13 (t, 3H), 2,42 (c, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 11,22 (s a, 1H).

ES 2 310 333 T3

Ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometil-fenilsulfanilmetil)-benzoico

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,12 (t, 3H), 2,40 (c, 2H), 4,31 (s, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 11,15 (s a, 1H).

Ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometoxi-fenilsulfanilmetil)-benzoico

Ácido 2-propionilamino-5-(2-propilamino-fenoximetil)-benzoico

Ácido 5-(2-dipropilamino-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 2-propionilamino-5-(3-propilamino-fenoximetil)-benzoico

Ácido 5-(3-dipropilamino-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 2-propionilamino-5-(2-propilamino-fenilsulfanilmetil)-benzoico

Ácido 5-(2-dipropilamino-fenilsulfanilmetil)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 2-propionilamino-5-(3-propilamino-fenilsulfanilmetil)-benzoico

Ácido 5-(3-dipropilamino-fenilsulfanilmetil)-2-propionilamino-benzoico.

Ejemplo 11

Ácido 5-[(E)-2-(2-fluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico (no incluido en las reivindicaciones)

A una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromo-2-propionilamino-benzoico (1,0 g, 3,50 mmol), carbonato potásico (532 mg, 3,85 mmol), tri-n-butil amina (0,917 ml, 3,85 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (35 mg, 0,05 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió 2-fluoro-estireno (0,50 ml, 4,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C y se dejó a esta temperatura durante 18 horas, después de lo cual se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Se añadieron agua (10 ml) y NaOH 5 M (2 ml) y la temperatura se aclaró una vez más a 150°C. Después de una hora a esta temperatura, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se filtró por succión a través de Celite. El filtrado se acidificó con HCl 5 M y el producto se recogió por filtración y se recrystalizó en etanol (511 mg, 47%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,13 (t, 3H), 2,42 (c, 2H), 7,26 (m, 5H), 7,79 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 11,18 (s a, 1H).

Esencialmente de la misma manera, se obtuvieron los siguientes compuestos a partir de los materiales de partida correspondientes:

Ácido 2-propionilamino-5-((E)-estiril)-benzoico

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,12 (t, 3H), 2,38 (c, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,36 (t, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 11,13 (s, 1H).

Ácido 2-propionilamino-5-[(E)-2-(2-trifluorometil-fenil)-vinil]-benzoico

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,11 (t, 3H), 2,43 (c, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 11,16 (s a, 1H).

Ácido 2-propionilamino-5-[(E)-2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-benzoico

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,12 (t, 3H), 2,41 (c, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 11,21 (s a, 1H).

Ácido 2-propionilamino-5-[(E)-2-(2-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-benzoico

Ácido 2-propionilamino-5-[(E)-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-benzoico

ES 2 310 333 T3

Ejemplo 12

Ácido 5-feniletinil-2-propionilamino-benzoico

- 5 A una solución de éster metílico del ácido 5-bromo-2-propionilamino-benzoico (2,0 g, 7,0 mmol) en dietil amina (55 ml) se le añadieron $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (708 mg, 0,49 mmol), fenilo acetileno (2,21 ml, 20,1 mmol) y yoduro de cobre (I) (109 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se dejó en agitación a esta temperatura durante 18 horas. Después de dejar que alcanzara la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. La
- 10 cromatografía usando gel de sílice 60 y heptano/acetato de etilo (3:1) como eluyente produjo un producto en bruto de color naranja al que se le añadió etanol (50 ml). La suspensión se llevó al punto de ebullición, se filtró en caliente y se dejó que el filtrado alcanzara lentamente la temperatura ambiente. El material precipitado de color gris se recogió por filtración y se lavó con etanol para producir el producto de éster puro (1,20 g). Una porción de éste (400 mg) se hidrolizó en etanol (10 ml) y NaOH 1 M (10 ml) durante una noche, se acidificó con HCl 1 M y el producto se recogió
- 15 por filtración (362 mg, rendimiento total de 53%).

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,12 (t, 3H), 2,45 (c, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 11,24 (s a, 1H), 13,96 (s a, 1H).

- 20 Esencialmente de la misma manera, se obtuvieron los siguientes compuestos a partir de los materiales de partida correspondientes:

Ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometoxi-feniletinil)-benzoico

- 25 Ácido 2-propionilamino-5-(3-trifluorometoxi-feniletinil)-benzoico

Ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometil-feniletinil)-benzoico

- 30 Ácido 2-propionilamino-5-(3-trifluorometil-feniletinil)-benzoico.

Ejemplo 13

Ácido 5-bencil-2-propionilamino-benzoico

- 35 Se disolvieron antranilato de metilo (30,9 g; 205 mmol) y alcohol bencílico (4,43 g; 40,9 mmol) en 50 ml de p-xileno. A la mezcla de reacción se le añadió Montmorillonite (1,3 g), activado con ácido clorhídrico y después se calentó al punto de ebullición. El agua producida durante la reacción se recogió usando un aparato Dean-Starck. Después de tres horas, el disolvente y el exceso de antranilato de metilo se retiraron por destilación a presión reducida.
- 40 La cromatografía usando gel de sílice 60 y heptano/acetato de etilo (19/1 $\rightarrow$ 9/1) como eluyente, produjo 430 mg (4,4%) del 5-bencilantranilato de metilo deseado.

- Se disolvió 5-bencilantranilato de metilo (300 mg; 1,24 mmol) en 7 ml de cloroformo, se añadió cloruro de propionilo (344 mg; 3,72 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla
- 45 de reacción se le añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml), después de lo cual la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. El aceite de color amarillo resultante se disolvió en 5 ml de metanol y se añadió hidróxido sódico acuoso (1 M, 5 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante dos horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con 20 ml de ácido clorhídrico (1 M). El precipitado de color blanco se filtró con succión, se lavó dos veces con agua y se secó al vacío,
- 50 produciendo el compuesto del título cuantitativamente. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,09 (t, 3H, J = 7,4, -CH₃), 2,37 (c, 2H, J = 7,5, -CH₂-CH₃), 3,92 (s, 2H, -CH₂-Ph), 7,13-7,45 (m, 5H, -Ph), 7,44 (d, 1H, J = 8,6, H₄), 7,79 (s, 1H; H₆), 8,39 (d, 1H, J = 8,5, H₃), 11,01 (s, 1H, >NH), 13,54 (s a, 1H, -COOH).

Ejemplo 14

- 55 *Éster metílico del ácido 5-hidroxi-2-propionilamino-benzoico*

- Se calentó a reflujo anhídrido 5-hidroxi isatoico (17,9 g, 0,1 mol) con metóxido sódico (0,5 g, 0,01 mol) en metanol (600 ml) durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se añadió propiónico anhídrido (15,0 g, 0,115 mol) y después la mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida hasta alcanzar aprox. la mitad de su volumen original y se dejó durante una noche en un frigorífico. El precipitado resultante se recogió, se lavó con metanol y se secó para dar el compuesto del título en forma de cristales puros de color blanco (15,2 g, 0,068 mol).

- 65 ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,08 (t, 3H), 2,31 (c, 2H), 3,80 (s, 3 H), 6,98 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 9,6 (s a, 1H), 10,1 (s a, 1H).

ES 2 310 333 T3

Ejemplo 15

Éster metílico del ácido 5-amino-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

5 Se calentó a reflujo anhídrido 5-nitroisatoico (20,8 g, 0,1 mol) con metóxido sódico (0,5 g, 0,01 mol) en metanol (600 ml). Después de 1 h, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (400 ml), se lavó con agua fría y se secó sobre MgSO_4 . A la solución se le añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (20,9 g, 0,2 mol) y después se calentó a 80°C durante 4,5 h. La mezcla se dejó enfriar y se añadió agua (200 ml) con agitación vigorosa. Después de 0,5 h, la agitación se interrumpió, las fases se separaron y la capa de $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ se lavó con una
10 solución de bicarbonato sódico y se secó sobre MgSO_4 . La evaporación del disolvente produjo éster metílico del ácido 2-(ciclopropanocarbonil-amino)-5-nitro-benzoico (21,7 g, 0,082 mmol). Este material se disolvió en metanol (500 ml) y se añadió Pd al 10%/C (2,2 g). Después, el matraz se lavó abundantemente con H_2 y se agitó a temperatura ambiente y a 1 atm. Después de 5 h de reducción, el catalizador se retiró por filtración a través de Celite. El catalizador se lavó cuidadosamente y el filtrado combinado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título puro en forma de un
15 sólido de color gris (18,0 g, 0,077 mol).

^1H RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,84 (m, 2H), 1,06 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 6,89 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 10,9 (s a, 1H).

20 Esencialmente de la misma manera, se obtuvo el siguiente compuesto a partir de los materiales de partida correspondientes:

Éster metílico del ácido 5-amino-2-propionilamino-benzoico

25 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,27 (t, 3H), 2,45 (c, 2H), 3,64 (s a, 2H), 3,91 (s, 3H), 6,92 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 10,7 (s a, 1H).

Ejemplo 16

30

Ácido 2-(ciclopropanocarbonil-amino)-5-hidroxi-benzoico

Se disolvió ácido 2-amino-5-hidroxi-benzoico (15,3 g, 0,1 mol) en NaOH 0,5 M (650 ml, 0,325 mol). Se añadió tolueno (300 ml) y la mezcla se enfrió a 4°C. Se añadió en porciones cloruro de ciclopropanocarbonilo (26,1 g, 0,25 mol) con agitación vigorosa y la agitación se continuó durante aproximadamente 10 minutos. El producto parcialmente
35 diacilado precipitó tras la adición de HCl 5 M y se recogió por filtración. La hidrólisis por agitación en NaOH 5 M (150 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente, la refrigeración a 4°C y la acidificación con HCl 2,5 M dieron, después de la filtración y el secado, un sólido de color púrpura claro (19 g, rendimiento de 86%).

40 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,73-0,79 (m, 4H), 1,59-1,64 (m, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 9,5 (s a, 1H), 10,9 (s a, 1H).

Ejemplo 17

45

Éster metílico del ácido 5-(2-amino-fenilsulfanil)-2-propionilamino-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-(2-nitro-fenilsulfanil)-2-propionilamino-benzoico (110 mg, 0,31 mmol, preparado de acuerdo con Sevbo *et al.* 1976) y paladio-sobre-carbón (al 10%, 25 mg) en acetato de etilo (5 ml) se agitó
50 en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se retiró por evaporación para producir el compuesto del título cuantitativamente.

55 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,28 (t, 3H), 2,47 (c, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,28 (s a, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 9,24 (d, 1H), 10,97 (s a, 1H).

Ejemplo 18

60

Éster metílico del ácido 5-bromometil-2-propionilamino-benzoico

Se disolvió ácido 2-amino-5-metil-benzoico (23,58 g, 156 mmol) en metanol. La solución se llevó a 0°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (46,3 ml, 636 mmol) durante 30 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas y después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el resto se dividió entre CH_2Cl_2 (500 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (500 ml).
65 La capa orgánica se lavó con 500 ml más de NaHCO_3 acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a sequedad (16,59 g, 64%).

ES 2 310 333 T3

El éster metílico del ácido 2-amino-5-metil-benzoico (8,00 g, 48,4 mmol) se disolvió en CHCl_3 (275 ml) y se añadió gota a gota cloruro de propionilo (12,6 ml, 145 mmol) durante 10 minutos, después de lo cual la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 72 horas.

- 5 Se añadió cuidadosamente NaHCO_3 acuoso saturado (400 ml) con agitación vigorosa y, cuando no se desprendió más cantidad de gas, la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad (10,06 g, 94%).

- 10 La bromación radical se realizó como se describe por Patil et al. 1989: Se calentaron a reflujo éster metílico del ácido 5-metil-2-propionilamino-benzoico (8,85 g, 40 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetil hidantoína (DDH) (5,72 g, 20 mmol) en una mezcla de CHCl_3 (500 ml) y CCU (500 ml). Cada 60 minutos, se añadieron 50 mg de peróxido de dibenzofilo durante seis horas y después la mezcla de reacción se dejó a la temperatura de reflujo durante una noche. Después, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y los disolventes se retiraron por evaporación. La cromatografía usando gel de sílice 60 y heptano/acetato de etilo (18:2 $\rightarrow$ 17:3 $\rightarrow$ 16:4) como eluyente produjo el
15 compuesto del título puro (6,40 g, 53%).

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,26 (t, 3H), 2,48 (c, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 7,55 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 11,06 (s a, 1H).

- 20 Ejemplo 19

Éster metílico del ácido 5-bromo-2-propionilamino-benzoico

- Se disolvió éster metílico del ácido 2-amino-5-bromo-benzoico (6,37 g, 27,7 mmol) en CHCl_3 (140 ml), se añadió
25 gota a gota cloruro de propionilo (4,81 ml, 55,4 mmol) durante 10 minutos y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió cuidadosamente NaHCO_3 acuoso saturado (150 ml) y la mezcla se dejó en agitación vigorosa durante 2 horas. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad (7,54 g, 95%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,26 (t, 3H), 2,42 (c, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,62 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 11,02 (s a, 1H).

- 30 *Métodos farmacológicos*

Ensayo de inhibición de la actividad DHODH

- 35 Se ensayó la inhibición de la DHODH humana recombinante por medio de la reducción dirigida por dihidroorotato (DHO) de dicloroindofenol (DCIP), (Bruneau *et al.*, 1998). La mezcla de ensayo estándar contenía 0,4 $\mu\text{g/ml}$ de proteína recombinante, Tris pHB 50 mM, decilubiquinona 1001 μM , KCN 1 mM, DCIP 200 μM y Triton X-100 al 0,1%. Se añadieron compuestos inhibidores a 10 concentraciones diferentes y la reacción enzimática se inició mediante la adición de DHO 500 μM . Se dejó que la reacción continuara durante 10 minutos antes de medir la reducción de
40 DCIP en un lector de placas de microtitulación como reducción de la absorbancia a 650 nm. Los valores de CI_{50} (concentración de inhibidor necesaria para una inhibición de 50%) para cada compuesto se calcularon a partir de las curvas de dosis-respuesta obtenidas.

Inhibición de la proliferación de células T

- 45 La inhibición de la proliferación de células T se estudió en un ensayo funcional. Se cultivó una línea celular de linfoblastos T humanos (Jurkat) en presencia y ausencia de compuestos inhibidores de DHODH. Se sembraron células Jurkat en placas de microtitulación a una concentración de $5 \times 10^5/\text{ml}$ en medio de crecimiento RPMI 1640 suplementado con ultraglutamina, suero bovino fetal al 10%, piruvato sódico 1 mM, HEPES 10 mM y gentamicina a
50 0,1 mg/ml. Se añadió una serie de dilución de diez concentraciones diferentes de inhibidor a los pocillos y las placas se mantuvieron en un incubador de células durante 3 días. Al principio del último periodo de 4 horas, los cultivos se sometieron a pulsos con 10 pl/pocillo 0,1 Ci/mmol de ^3H -TdR y después se recogieron en papeles de filtro y se contaron con un contador β . Los valores de CI_{50} para cada compuesto se calcularon a partir de las curvas de dosis-respuesta obtenidas. La adición de uridina 50 μM a los pocillos controló la especificidad del mecanismo. Esto invierte
55 el efecto antiproliferativo evitando la enzima DHODH usando una fuente externa de pirimidina.

Inhibición de rechazo de trasplante en la rata

- Como donantes y receptores se usaron, respectivamente, variedades de ratas endogámicas PVG (RT1^c) (100-149
60 g) y DA (RT1^{av1}) (180-240 g) macho. Se realizó un trasplante cardíaco heterotópico con una técnica de manguito sin sutura. El corazón del donante se trasplantó en los vasos del lado derecho del cuello del receptor, anastomosando la raíz aórtica con la arteria carótida común y la arteria pulmonar con la vena yugular. Las venas del injerto se ligaron. La supervivencia del injerto se controló dos veces al día y el rechazo se definió como el cese de latidos perceptibles del injerto cardíaco. Se trataron subgrupos paralelos de receptores por vía oral con un catéter de alimentación gástrica una
65 vez al día durante diez días consecutivos. El primer día del tratamiento fue el día del trasplante y las ratas se trataron unos minutos antes del trasplante.

ES 2 310 333 T3

Determinación de propiedades farmacocinéticas en el ratón

5 A ratones hembra (SJL/N Tac) se les administró una sola dosis intravenosa u oral de una mezcla de 4 ó 6 compuestos por casete (dosis nominal: 1 mg/kg/compuesto). Los artículos de ensayo se formularon en solución fisiológica salina/Cremophor® al 5% a una concentración final de cada uno de 0,1 mg/ml. Se recogieron muestras de sangre de la vena cava (extracción de sangre terminal) en tubos con heparina sódica. Las formulaciones de las dosis y las concentraciones plasmáticas de cada compuesto se determinaron por LC-MS/MS. Los parámetros farmacocinéticos se determinaron por medio de un análisis no compartimental usando WinNonlin Professional (versión 4.0.1).

10 El documento EP0497740 describe compuestos que, según se afirma, son útiles como agentes antihiperproliferativos/antiinflamatorios y anticancerosos. El compuesto descrito como más preferido es el éster metílico del ácido 5-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-2-hidroxi-benzoico. Los presentes inventores descubrieron que el ácido 5-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-2-hidroxi benzoico es inactivo como inhibidor de DHODH.

15 El documento EP0497740 también describe el compuesto éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-benzoico. El compuesto ácido 2-acetilamino-5-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-benzoico (denominado en lo sucesivo compuesto G) se ha ensayado y se ha descubierto que presenta únicamente un efecto inhibidor débil sobre la proliferación de las células T, véase la Tabla 1.

20 El documento EP0815087 describe compuestos relacionados estructuralmente con compuestos de fórmula (I) que, según se afirma, son útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos y/o inflamatorios y cánceres, por ejemplo, el éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil]-benzoico. Se ha ensayado el ácido 2-acetilamino-5-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil]-benzoico (denominado en lo sucesivo compuesto H) y se ha descubierto que presenta un efecto inhibidor muy débil sobre la proliferación de células T, véase la Tabla 1. Como compuesto de referencia se incluye el compuesto ácido 2-propionilamino-5-[2-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-benzoico (denominado en lo sucesivo compuesto J). El compuesto J presentó un efecto antiproliferativo débil, véase la Tabla 1.

Con los siguientes compuestos se pretende ilustrar el efecto inhibidor de DHODH de los compuestos de la presente invención:

- 30 compuesto K ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometil-bencilamino)-benzoico
compuesto L ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometil-fenoxi)-benzoico
35 compuesto M ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-benzoico
compuesto N ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometil-fenoximetil)-benzoico
compuesto O ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometil-fenilsulfanil)-benzoico
40 compuesto P ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometil-fenilsulfanilmetil)-benzoico
compuesto Q ácido 2-propionilamino-5-[(E)-2-(2-trifluorometil-fenil-vinil)]-benzoico
45 compuesto R ácido 2-propionilamino-5-[(E)-2-(3-trifluorometil-fenil-vinil)]-benzoico
compuesto S ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenoxi)-2-propionilamino-benzoico
compuesto T ácido 2-propionilamino-5-(2-propilamino-fenoxi)-benzoico
50 compuesto U ácido 2-propionilamino-5-(2-propilamino-benciloxi)-benzoico
compuesto AA ácido 2-propionilamino-5-(2-propilamino-fenilsulfanil)-benzoico
55 compuesto AB ácido 5-(2-dipropilamino-fenoxi)-2-propionilamino-benzoico
compuesto AC ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometoxi-benciloxi)-benzoico
compuesto AD ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometoxi-fenoximetil)-benzoico
60 compuesto AE ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-benzoico.

La inhibición de la proliferación de las células T se estudió en un ensayo funcional. La Tabla 1 ejemplifica la invención sin limitar su alcance. Se cultivó una línea celular de linfoblastos T humanos (Jurkat) en presencia del compuesto a seleccionar. El valor de CI_{50} para cada compuesto se calculó a partir de la curva de dosis-respuesta. Se usó adición de uridina para controlar la especificidad del mecanismo de la DHODH.

ES 2 310 333 T3

TABLA 1

Inhibición de la proliferación de células T in vitro

	CI ₅₀ (μM)
Compuesto G (técnica anterior)	6,2
Compuesto H (referencia)	12
Compuesto J (referencia)	2,9
Compuesto K (invención)	0,79
Compuesto L (invención)	0,78
Compuesto M (invención)	0,33
Compuesto N (invención)	0,52
Compuesto O (invención)	0,25
Compuesto P (invención)	0,21
Compuesto Q (invención)	0,11
Compuesto R (invención)	0,45
Compuesto S (invención)	0,14
Compuesto T (invención)	0,24
Compuesto U (invención)	0,11
Compuesto AA (invención)	0,04
Compuesto AB (invención)	0,15
Compuesto AC (invención)	0,30
Compuesto AD (invención)	0,24
Compuesto AE (invención)	0,39

En comparación con los compuestos de la técnica anterior y de referencia (que no están de acuerdo con la invención), los compuestos de la presente invención poseen propiedades farmacocinéticas ventajosas y alta biodisponibilidad oral. En la Tabla 2 se muestran el aclaramiento (CL) y la vida media ($t_{1/2}$) de compuestos representativos en el ratón después de la administración i.v. La Tabla 2 ejemplifica la invención, sin limitar su alcance.

TABLA 2

Propiedades farmacocinéticas en el ratón

	CL (l/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Compuesto G (técnica anterior)	0,71	0,30
Compuesto AF ^{a)} (referencia)	0,97	0,29
Compuesto K (invención)	0,070	2,2

Compuesto L (invención)	0,015	3,1
Compuesto M (invención)	0,11	4,9
Compuesto N (invención)	0,14	1,5
Compuesto O (invención)	0,033	4,6
Compuesto AG ^{b)} (invención)	0,12	10
Compuesto AH ^{c)} (invención)	0,018	6,6
a) Ácido 2-acetilamino-5-fenetil-benzoico		
b) Ácido 2-propionilamino-5-[(E)-estiril]-benzoico		
c) Ácido 5-bencil-2-propionilamino-benzoico		

En un modelo de trasplante cardiaco en la rata, en el grupo de control (N = 6) los corazones se rechazaron el día 6,5 después del trasplante. Después del tratamiento diario durante 10 días con ácido 2-(ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-benzoico (invención) (N=6) o compuesto S (N=6), los injertos se aceptaron y se indujo tolerancia medida como supervivencia media del injerto de más de 100 días.

Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar el ácido libre con una base en agua o en un disolvente orgánico. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418. Preferiblemente se administran cantidades eficaces de los compuestos de esta invención a un paciente que necesita dicho tratamiento de acuerdo con las vías de administración habituales y se formulan en composiciones farmacéuticas habituales que comprenden una cantidad eficaz del ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado. Estas composiciones pueden tomar una diversidad de formas, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, cápsulas y polvos preparados para administración oral, soluciones estériles para administración parenteral y supositorios para administración rectal o formulaciones tópicas adecuadas. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas, por ejemplo, en "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Design", M.B. Aulton, Churchill Living-stone, 1988,

Se contempla que una dosis diaria adecuada para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, rechazo de trasplantes de órganos y neoplasia maligna varía entre 0,005 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, y en particular entre 0,025 mg/kg y 2 mg/kg de peso corporal, dependiendo de la afección específica a tratar, la edad y el peso del paciente específico y la respuesta del paciente específico a la medicación. La dosificación individual exacta, así como la dosificación diaria, se determinarán de acuerdo con principios médicos convencionales bajo las instrucciones de un médico.

Bibliografía

Batt, DG, Inhibitors of dihydroorotate dehydrogenase. *Exp. opine Ther. Patents*, 1999, 9 (1):41-54.

Breedveld FC, New insights in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol. Suppl.*, 1998, 53:3-7, Review.

Bruneau JM, Yea CM, Spinella-Jaegle S, Fudali C, Woodward K, Robson PA, Sautes C, Westwood R, Kuo EA, Williamson RA, Ruuth E, Purification of human dihydro-orotate dehydrogenase and its inhibition by A77 1726, the active metabolite of leflunomide. *Biochem. J.*, 1998, 336 (Pt 2):299-303.

Chan DM T, Monaco KL, Wang Ru-Ping, Winters MP, New N- and O-arylation with phenylboronic acids and cupric acetate, *Tetrahedron Letters*, 1998, 39(19):2933-2936.

Cherwinski HM, Cohn RG, Cheung P, Webster DJ, Xu YZ, Caulfield JP, Young JM, Nakano G, Ransom JT, The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 275(2):1043-9.

Freitag, D., DE 2064305(A1) 1970.

Gennari M, Negre M, Ambrosoli R, Andreoni V, Vincenti M, Acquati A, Anaerobic Degradation of Acifluorfen by Different Enrichment Cultures. *J. Agricultural and Food Chemistry*, 1994, 42(5):1232-6.

Hutchinson JH, Cook JJ, Brashear KM, Breslin MJ, Glass JD, Gould RJ, Halczenko W, Holahan MA, Lynch RJ, Sitko GR, Stranieri MT, Hartman GD. Non-Peptide Glycoprotein IIb/IIIa Antagonists. 11. Design and *in Vivo* Evaluation of 3,4-Dihydro-1(1H)-isoquinolinone-Based Antagonists and Ethyl Ester Prodrugs. *J. Med. Chem.*, 1996, 39: 4583-91.

Kubinyi, H. Chapter 3, Parameters. In Methods and Principles in Medicinal Chemistry Vol. 1, QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches; Mannhold, R., Kroogsgard-Larsen, P., Timmermann, H., Eds.; VCH: Weinheim, 1993; pp 21-27.

Mathis CA, Wang Y, Holt DP, Huang GF, Debnath ML, Klunk WE, Synthesis and evaluation of ¹¹C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J. Med. Chem.*, 2003, 46(13): 2740-54.

Patil SD, Jones C, Nair MG, Galivan J, Maley F, Kisliuk RL, Gaumont Y, Duch D, Ferone R, Folate Analogues. 32, Synthesis and Biological Evaluation of 2-Desamino-2-methyl-N10-propargyl-5,8-dideazafolic Acid and Related Compounds. *J. Med. Chem.*, 1989, 32:1284-89.

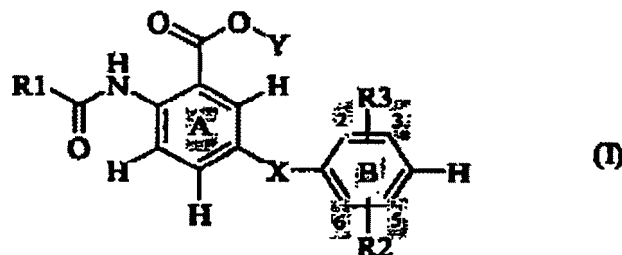
Research Disclosure, 1998, 409(May), PS61-P562 (No. 40953)

Sevbo DP, Ginzburg OF, 2-Amino-3-phenothiazone derivatives. III. Methyl 2-amino-3-phenothiazone-1-carboxylate. *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 1976, 12(8):1819-25.

Staiger RP and Miller EB, Isatoic anhydride. IV. Reactions with various nucleophiles *J. Org. Chem.*, 1959, 24: 1214-1219.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

X es CH₂, NH, O, S, CH=CH, C≡C, NHCH₂ u OCH₂ donde el átomo de nitrógeno u oxígeno está unido al anillo A;

CH₂O o CH₂S donde el átomo de oxígeno o azufre está unido al anillo B;

Y es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable;

R₁ es etilo o ciclopropilo;

R₂ y R₃ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquiltio C₁-C₄ lineal o ramificado, NHR₄, NR₄R₅, trifluorometilo, trifluorometoxi, NHCOR₆, fenilo, fenoxi, feniltio o fenilamino; donde el resto fenilo está opcionalmente monosustituido con flúor; R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; o

R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 ó 6 miembros



Z es CH₂, O, NH o NCH₃; y

R₆ es alquilo C₁-C₃, fenilamino o fenilo opcionalmente monosustituido con alcoxi C₁-C₂ o flúor;

con la condición de que R₂ y R₃ no sean los dos hidrógeno cuando X es OCH₂.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

X es CH₂, O, S, CH=CH, OCE₂, CH₂O o CH₂S;

Y es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable;

R₂ y R₃ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o sustituyentes en las posiciones 2, 3 ó 5, seleccionados entre NHR₄, NR₄R₅, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, fenoxi, feniltio y fenilamino; donde el resto fenilo está opcionalmente monosustituido con flúor; y R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

X es O, S, OCH₂, CH₂O o CH₂S;

Y es hidrógeno o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable;

R₂ es un sustituyente en la posición 2 ó 3 y es NFIR₄, NR₄R₅, trifluorometilo o trifluorometoxi;

R₃ es hidrógeno; y

R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

ES 2 310 333 T3

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

X es O S, OCH₂, CH₂O o CH₂S;

Y es hidrógeno o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable;

R₂ es un sustituyente en la posición 2 y es n-propilamino, di-(n-propil)amino, trifluorometilo o trifluorometoxi; y

R₃ es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

X es OCH₂;

Y es hidrógeno o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable;

R₁ es un sustituyente en la posición 2 y es trifluorometilo; y

R₃ es hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

X es O;

Y es hidrógeno o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable; y

R₂ y R₃ son sustituyentes en las posiciones 3 y 5, y son trifluorometilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre

Ácido 2-(ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-benzoico;

Ácido 2-propionilamino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-benzoico;

Ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenoxi)-2-ciclopropanocarbonilamino-benzoico; y

Ácido 5-(3,5-bis-trifluorometil-fenoxi)-2-propionilamino-benzoico y sales de los mismos con un catión farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 como un ingrediente activo, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 en la que el ingrediente activo está presente en una cantidad adecuada para dar una dosificación diaria de 0,005 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal, en particular de 0,025 mg/kg a 2 mg/kg de peso corporal.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-9 en forma de una solución, suspensión, emulsión, comprimido, cápsula o polvo para administración oral, una solución estéril para administración parenteral, un supositorio para administración rectal o una formulación tópica.