



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 000**

51 Int. Cl.:
C07C 233/54 (2006.01)
C07C 233/63 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/245 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08712766 .8**
96 Fecha de presentación : **31.01.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2118051**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

54 Título: **Nuevos compuestos, métodos para su preparación y uso de los mismos.**

30 Prioridad: **06.02.2007 SE 0700281**
06.02.2007 US 899660 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.10.2011

73 Titular/es: **CHELSEA THERAPEUTICS, Inc.**
3530 Toringdon Way Suite 200
Charlotte, North Carolina 28277, US

72 Inventor/es: **Tuvsesson Andersson, Helén;**
Vellmar, Ulf;
Hallin, Ingrid;
Svensson, Leif y
Fritzson, Ingela

74 Agente: **Pons Ariño, Ángel**

ES 2 366 000 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos, métodos para su preparación y uso de los mismos.

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con novedosos derivados de ácido antranílico, que son estables hacia la oxidación por parte del citocromo humano P450 y son inhibidores potentes de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), para ser usados para el tratamiento clínico de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, rechazos a trasplante de órganos y neoplasia maligna. Estos compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente útiles para prevenir y tratar inflamación aguda y crónica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, rechazo a trasplantes y enfermedad neoplásica maligna. Más particularmente, la presente invención se relaciona con nuevos derivados adecuados para el tratamiento de artritis reumatoide y rechazo de trasplantes.

Antecedentes de la invención

15 La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida que lleva a dolor, rigidez, hinchamiento y limitación en el movimiento y funcionamiento de múltiples articulaciones. Si no se trata, la RA puede producir una destrucción seria de articulaciones que frecuentemente lleva a una incapacidad permanente. La RA actualmente tiene distribución mundial con una prevalencia estimada del 0.5 al 1%.

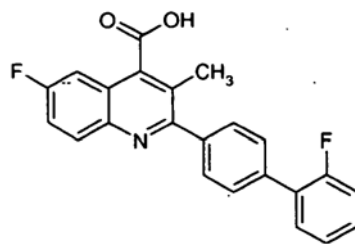
20 El principal síntoma de RA es la inflamación persistente de las articulaciones, usualmente en distribución simétrica. Esta inflamación lleva a la destrucción del cartílago, erosión de los huesos y cambios estructurales en la articulación, que pueden variar desde daños mínimos en las articulaciones hasta una enfermedad debilitante. Algunos pacientes también experimentan los efectos de RA en lugares diferentes a las articulaciones.

25 La RA es un trastorno crónico para la cual no existe cura actualmente. Los principales objetivos de tratamiento son la reducción del dolor y la incomodidad, evitar las deformidades y minimizar la pérdida de la función de las articulaciones para mantener una vida productiva y activa. Para que un tratamiento sea considerado exitoso, debe suprimirse la inflamación. Han sido reconocidas muchas rutas involucradas en la generación de la enfermedad y algunas de estas han sido identificadas como importantes de forma inequívoca mediante pruebas terapéuticas de estudios de principios. Los tratamientos farmacológicos principales para RA incluyen, pero no se limitan a, analgésicos, fármacos no esteroideos antiinflamatorios (NSAIDs), corticosteroides y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs), incluyendo los de origen biológico.

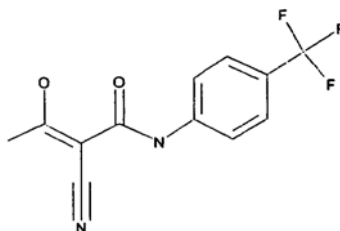
30 Los NSAIDs se administran típicamente con la aparición de los síntomas y sirven para reducir la inflamación y el dolor mejorando por tanto la función. Los NSAIDs alivian los síntomas pero no disminuyen la progresión de la enfermedad, de manera que los pacientes eventualmente necesitarán terapias adicionales o de remplazo. Así, los DMARDs se agregan típicamente al régimen de tratamiento prontamente después del diagnóstico. El objetivo de usar DMARD es disminuir la progresión de la enfermedad. El Metotrexato (MTX) (Merck Index 12th Ed., #6065) es actualmente el DMARD de primera línea comúnmente más prescrito. Sin embargo, la administración de MTX ha estado asociada con efectos colaterales serios tales como reacciones en la piel, neumonitis pulmonar, perturbaciones gastrointestinales, hepatotoxicidad y toxicidad renal. El segundo candidato oral DMARD es leflunomide (ARAVA®). Sin embargo, tal como sucede con el MTX, el leflunomide ha demostrado tener serios efectos colaterales incluyendo hepato y hematotoxicidad así como neumonitis pulmonar.

40 Se ha aprobado recientemente un cierto número de agentes biológicos para el tratamiento clínico de RA. Estos fármacos (proteínas, por ejemplo, anticuerpos monoclonales) evitan en general que las citoquinas proinflamatorias, en particular TNF- α e IL-1, interactúen con sus receptores. Los agentes biológicos se agregan frecuentemente al régimen de tratamiento una vez que la terapia de DMARD ya no es adecuada, o los efectos laterales se han hecho inmanejables. Los agentes biológicos prescritos más comúnmente, por ejemplo, infliximab (REMICADE®), bloquean el factor alfa de la necrosis de los tejidos (TNF- α), el cual es una citoquina proinflamatoria producida por macrófagos y linfocitos. Los efectos preinflamatorios de TNF- α sugieren que la inhibición de TNF- α sería clínicamente útil en RA. En efecto, los datos de las pruebas clínicas han confirmado la eficacia de estos inhibidores de TNF para el alivio de las señales y síntomas de RA. Sin embargo, estos agentes biológicos tienen efectos laterales potenciales severos incluyendo infecciones severas, sepsis, tuberculosis y toxicidad fatal del hígado.

50 La dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) cataliza la conversión del dihidroorotato a orotato concurrente con la reducción de la ubiquinona. La DHODH controla la etapa de limitación de velocidad en la biosíntesis de pirimidina de novo. La inhibición de DHODH da como resultado niveles celulares disminuidos de ribonucleótido uridina monofosfato (rUMP), deteniendo así las células proliferantes en la fase G1 del ciclo celular. La inhibición de la síntesis del nucleótido de pirimidina de novo es de gran interés a la vista de las observaciones de que los linfocitos pueden no ser capaces de experimentar expansión clonal cuando su ruta está bloqueada. Se han descrito en la literatura dos clases de compuestos principales de inhibidores de DHODH en mamíferos. Están representados por el brequinar (Merck Index 12th Ed., #1394), de fórmula

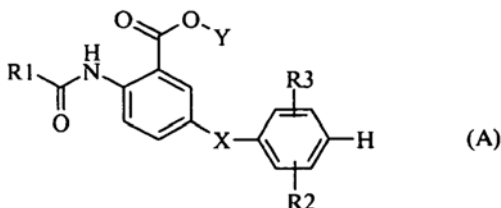


y el metabolito activo A771726 de leflunomide, de fórmula



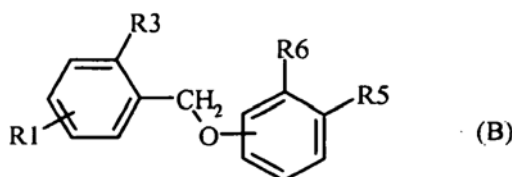
- 5 Se han establecido pruebas para el concepto de la inhibición de DHODH para el brequinar. Sin embargo, estudios bioquímicos y cristalográficos de rayos X han demostrado que el brequinar es un inhibidor competitivo contra el cofactor ubiquinona.

La WO 2005/075410 divulga derivados de ácido antranílico de la fórmula general (A)



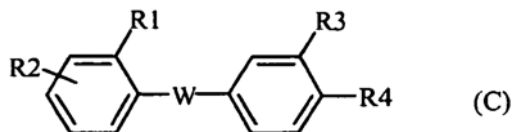
- 10 Dicha solicitud de patente se relaciona con compuestos que inhiben la DHODH, útiles para evitar y tratar inflamación aguda y crónica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, enfermedad inflamatoria del intestino, soriasis, rechazo a trasplantes y enfermedad neoplásica maligna. El tipo y posición de la sustitución R2/R3 se encuentra crucial para una fuerte inhibición de DHODH. Se dice que los compuestos donde R2/R3 son sustituyentes lipofílicos con altos valores π en el rango de 0.5 a 2 (Kubinyi, 1993) despliegan inhibición máxima. Además, la monosustitución, esto es, R3 es hidrógeno, se indica como superior a la disustitución, siendo importante la posición de la monosustitución para el efecto. Así, en compuesto monosustituidos, la sustitución orto se establece como superior a la sustitución meta y mucho más superior a la sustitución en la posición para. En una realización preferida de WO 2005/075410 X es CH₂, O, S, CH=CH, OCH₂, CH₂O o CH₂S, y R2 y R3 son el mismo o diferentes y representan hidrógeno o sustituyentes en las posiciones 2, 3 o 5. En una realización más preferida de WO 2005/075410 X es OCH₂, Y es hidrógeno, R2 es sustituyente en la posición orto y es trifluorometilo, y R3 es hidrógeno. En una realización adicional preferida de dicha solicitud X es O, Y es hidrógeno, y R2 y R3 son sustituyentes en las posiciones meta y meta', y son trifluorometilo.

La EP 0497740 divulga derivados de benciloxifenilo de fórmula general (B)



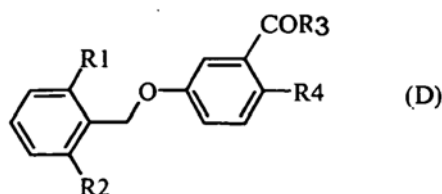
- 25 Dicha patente se relaciona con compuestos que poseen actividad antihiperproliferativa/antiinflamatoria y anticáncer. En un grupo preferido de compuestos R1 y R3 son metoxi, y la unidad estructural benciloxi está en la posición meta con respecto a R6. R6 es un grupo carboxi o éster, R5 es hidroxilo o acetilamino, especialmente hidroxilo.

La EP 0815087 divulga derivados de fenilo trisustituido de fórmula general (C)



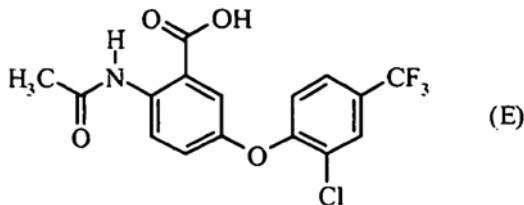
- 5 Dicha patente se relaciona con compuestos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y proliferativas de la piel y cáncer. Los compuestos se administran tópicamente o en dosis divididas hasta cuatro veces al día. En los compuestos más preferidos R1 y R2 son metoxi, W es CH₂CH₂ y R3 R4 juntos con el anillo fenilo forman un sistema de anillo condensado.

Research Disclosure 1998, 409(May), P561-P562 (No. 40953) divulgan análogos sintéticos del producto natural lavendustina A, de fórmula general (D)



- 10 Se divulgan compuestos donde R1 y R2 iguales o diferentes y representan alcoxi, alquilo o alquenilo, R3 es i.a. alcoxi y R4 es i.a. acilamina.

Gennari et al., (1994) reportan una degradación anaeróbica en suelo de 2-nitrofenol usados como herbicidas, por ejemplo, acifluorfen (Merck Index 12th Ed., #111) que da el compuesto (E)



- 15 No hay enseñanza a la literatura que divulgue el uso del compuesto E como un agente farmacéutico.

Resumen de la invención

- 20 Un objetivo primario de la presente invención es proveer derivados estructuralmente novedosos de ácido antranílico, los cuales en virtud de su perfil farmacéutico, con alta potencia en modelos experimentales y bajo nivel de efectos colaterales, se consideran como valiosos en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, rechazo al trasplante de órganos y neoplasia maligna.

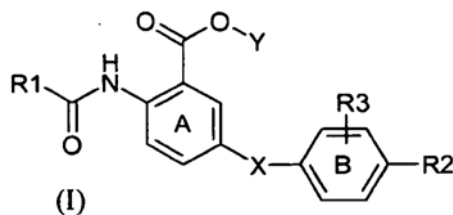
En particular, de acuerdo con un aspecto, la invención busca proveer compuestos que muestren una estabilidad sustancial hacia la oxidación por parte del citocromo humano P450 y que inhiban la DHODH.

- 25 Adicionalmente, la invención busca proveer una composición farmacéutica que contenga una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención, así como el uso de un compuesto de la invención para el tratamiento y prevención de enfermedades, en particular enfermedades donde hay una ventaja en la inhibición de la DHODH.

De acuerdo con un aspecto importante de la invención, se proporcionan compuestos que pueden utilizarse para prevenir y tratar, pero no restringidos a, inflamación aguda y crónica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, enfermedad inflamatoria del intestino, soriasis, rechazo a trasplantes y enfermedad neoplásica maligna.

- 30 En una realización, la presente invención proporciona compuestos adecuados para el tratamiento de artritis reumatoide y rechazo a trasplantes.

Así, de acuerdo con un aspecto la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I)



donde

X es CH=CH, CH₂O donde el oxígeno está enlazado al anillo B o OCH₂ donde el oxígeno está enlazado al anillo A;

Y es hidrógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable;

5 R1 es etilo o ciclopropilo; y

R2 y R3 son iguales o diferentes y se seleccionan entre F, Cl, Br, CF₃ y OCF₃.

En una realización particular de la invención, X es CH₂O donde el oxígeno está enlazado al anillo B.

En otra realización particular de la invención, X es OCH₂ donde el oxígeno está enlazado al anillo A.

En aun una realización particular de la invención, X es CH=CH.

10 En una realización de la invención, R2 es CF₃ o OCF₃.

En una realización de la invención, Y es un catión farmacéuticamente aceptable seleccionado de e.g. Lⁱ⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺ y Zn²⁺.

En una realización de la invención, en la cual Y es un catión divalente, la sal contiene dos unidades estructurales derivadas del ácido antranílico para cada catión Y.

15 En otra realización, en la cual Y es un catión divalente, la sal comprende un contraión monovalente negativo, e.g. un halógeno o un bicarbonato (HCO₃⁻) anión, e.g. Cl⁻ o Br⁻, y una unidad estructural derivada del ácido antranílico para cada catión Y.

En una realización de la invención, Y es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, e.g. un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado, o un grupo alquilo C1-C3 lineal o ramificado.

20 En una realización preferida de la invención X es CH₂O donde el oxígeno está enlazado al anillo B;

Y es hidrógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable;

R1 es etilo o ciclopropilo; y

R2 y R3 son iguales o diferentes y se seleccionan entre F, Cl, Br, CF₃ y OCF₃.

En una realización preferida de la invención, X es CH₂O donde el oxígeno está enlazado al anillo B;

25 Y es hidrógeno o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable;

R1 es etilo o ciclopropilo; y

R2 y R3 son iguales o diferentes y se seleccionan entre F, Cl, Br, CF₃ y OCF₃.

En otra realización preferida de la invención X es CH₂O donde el oxígeno está enlazado al anillo B;

Y es hidrógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable;

30 R1 es etilo o ciclopropilo;

R2 es CF₃ o OCF₃; y

R3 es F, Cl, Br, CF₃ o OCF₃.

En aun otra realización preferida de la invención X es CH₂O donde el oxígeno está enlazado al anillo B;

Y es hidrógeno o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable;

R1 es etilo o ciclopropilo;

R3 es F, Cl, Br, CF₃ o OCF₃.

5 Algunos de los compuestos más preferidos de la fórmula (I) son:

Ácido 5-(2-Cloro-4-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico;

Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico;

Ácido 5-(2-Bromo-4-cloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico;

Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico;

10 Ácido 5-[(E)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico;

Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Dicloro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico; y

Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico.

Descripción detallada de la invención

15 Los compuestos de la fórmula (I) desplegaron inesperadamente una resistencia extraordinaria hacia la oxidación por parte de las enzimas del citocromo P450 humanas en conjunción con una inhibición potente de la enzima de DHODH. En contraste con esto, los compuestos de la fórmula (A) de acuerdo con la antes mencionada WO 2005/075410 donde R3 es hidrógeno y R2 es orto o meta se han encontrado extensamente metabolizadas por las enzimas de citocromo P450 humanas, primariamente en la isoforma CYP2C9. No hay ortólogo de rata o ratón de la enzima humana CYP2C9. Estos hallazgos *in vivo* se reflejan en las preparaciones de microsomas de hígado *in vitro*

20 donde T_{1/2} es >200 minutos para rata, 150 minutos para ratón y 3 minutos para humanos. Las enzimas P450 exhiben una especificidad ampliada a sustratos y la misma oxidación es catalizada en general por enzimas alternativas en especies preclínicas. Sin embargo, para los compuestos de esta invención se observa una variación pronunciada en la actividad de oxidación en microsomas *in vitro* a través de las especies a partir de varias especies incluyendo humanos y consecuentemente preclínica en modelos *in vivo* que fallan en la predicción del

25 comportamiento metabólico y farmacocinético de estos compuestos en humanos. Por lo tanto, los microsomas de hígado humano que comprenden las importantes enzimas de citocromo P450 han sido utilizados para predecir las propiedades farmacocinéticas de estos compuestos en humanos.

La Tabla 1 ilustra el impacto del patrón de sustitución sobre la estabilidad metabólica y la potencia inhibidora de la DHODH.

Tabla 1

| Compuesto | Tipo | X | orto | meta | para | meta | R1 | Jurkat IC50 (µM) | t.(min) |
|-----------|------------------|-------|------|------|------|------|-----------|------------------|---------|
| PA 1 | técnica anterior | OCH2 | CF3 | | | | C-propilo | 0.62 | 3 |
| PA 2 | técnica anterior | CH2O | CF3 | | | | Et | 0.49 | 4 |
| PA 3 | técnica anterior | CH=CH | CF3 | | | | Et | 0.12 | 13 |
| PA 4 | técnica anterior | CH2O | | CF3 | | | Et | 0.43 | 22 |
| PA 5 | técnica anterior | OCH2 | | CF3 | | CF3 | Et | 5.4 | n.d. |
| PA 6 | técnica anterior | CH2O | | CF3 | | CF3 | Et | 1.13 | n.d. |
| INV 1 | Invencción | CH2O | CF3 | | CF3 | | Et | 0.6 | estable |
| INV 2 | Invencción | CH2O | CF3 | | F | | Et | 0.58 | 236 |
| INV 3 | Invencción | CH2O | CF3 | | Br | | Et | 0.47 | 234 |
| INV 4 | Invencción | CH2O | Cl | | CF3 | | Et | 0.42 | estable |
| INV 5 | Invencción | CH2O | Cl | | F | | Et | 0.19 | 323 |
| INV 6 | Invencción | CH2O | Cl | | Cl | | Et | 0.35 | 199 |
| INV 7 | Invencción | CH2O | Br | | CF3 | | Et | 0.49 | 408 |
| INV 8 | Invencción | CH2O | Br | | F | | Et | 0.36 | 320 |
| INV 9 | Invencción | CH2O | Br | | Cl | | Et | 0.24 | 168 |
| INV 10 | Invencción | CH2O | Cl | | OCF3 | | Et | 0.24 | estable |
| INV 11 | Invencción | CH=CH | CF3 | | CF3 | | Et | 0.09 | 489 |
| INV 12 | Invencción | CH=CH | CF3 | | F | | Et | 0.16 | 159 |
| INV 13 | Invencción | CH=CH | CF3 | | Cl | | Et | 0.05 | 105 |
| INV 14 | Invencción | CH=CH | F | | F | | Et | 0.24 | 213 |
| INV 15 | Invencción | CH=CH | Cl | | F | | Et | 0.035 | 137 |
| INV 16 | Invencción | CH=CH | Cl | | Cl | | Et | 0.02 | 110 |
| INV 17 | Invencción | CH2O | | CF3 | F | | Et | 0.53 | 104 |
| INV 18 | Invencción | CH2O | | CF3 | Cl | | Et | 0.84 | 464 |
| INV 19 | Invencción | CH2O | | Cl | F | | Et | 0.42 | 71 |
| INV 20 | Invencción | CH2O | | Cl | Br | | Et | 0.73 | 72 |
| INV 21 | Invencción | CH2O | | Cl | OCF3 | | Et | 0.89 | 168 |
| INV 22 | Invencción | CH2O | | Br | OCF3 | | Et | 0.71 | 198 |

(continuación)

| Compuesto | Tipo | X | orto | meta | para | meta | R1 | Jurkat IC50 (µM) | t.(min) |
|--|------------|--|------------------|-----------------|------------------|------------------|----------|------------------|---------|
| INV 23 | Invencción | CH=CH | | CF3 | F | | Et | 0.75 | 147 |
| INV 24 | Invencción | CH=CH | | CF3 | Cl | | Et | 0.57 | 345 |
| INV 25 | Invencción | CH=CH | | F | CF3 | | Et | 0.74 | estable |
| INV 26 | Invencción | CH=CH | | Cl | F | | Et | 0.75 | 73 |
| INV 27 | Invencción | CH=CH | | Cl | Cl | | Et | 0.48 | 115 |
| INV 28 | Invencción | CH=CH | | Cl | OCF3 | | Et | 0.6 | n.d. |
| INV 29 | Invencción | OCH ₂ | CF3 | | Cl | | Et | 0.57 | 110 |
| INV 30 | Invencción | OCH ₂ | Br | | CF3 | | Et | 0.59 | 191 |
| INV 31 | Invencción | OCH ₂ | CF3 | | Br | | C-propil | 0.42 | 232 |
| REF 1 | Referencia | CH ₂ O | Cl | | CH ₃ | | Et | 0.07 | 1 |
| REF 2 | Referencia | CH ₂ O | Cl | | OCH ₃ | | Et | 0.18 | 4 |
| REF 3 | Referencia | CH ₂ O | CH ₃ | | Cl | | Et | 0.39 | 16 |
| REF 4 | Referencia | CH ₂ O | OCH ₃ | | Cl | | Et | 0.99 | 34 |
| REF 5 | Referencia | CH ₂ O | CH ₃ | | CH ₃ | | Et | 0.51 | 3 |
| REF 6 | Referencia | CH ₂ O | | CH ₃ | Cl | | Et | 0.31 | 16 |
| REF 7 | Referencia | OCH ₂ | OCH ₃ | | | OCH ₃ | Et | 3.24 | 4 |
| REF 8 | Referencia | ácido 2-acetilamino-5-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-benzoico | | | | | | 6.2 | |
| REF 9 | Referencia | Ácido 2-acetilamino-5-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil]-benzoico | | | | | | 12 | |
| REF 10 | Referencia | ácido 2-Propionilamino-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-benzoico metil éster | | | | | | 12.3 | |
| <p>Nota:</p> <p>T1/2 igual a "estable" indica que no podría confirmarse degradación en la prueba</p> <p>n.d. = no determinado</p> <p>Et = etilo</p> <p>C-propilo = ciclo-propilo</p> <p>En aquellos de los compuestos mostrados en la Tabla 1 que son de acuerdo con la invención (INV 1-31), "orto" y "meta" corresponde a R3, mientras, "para" corresponde a R12</p> | | | | | | | | | |

Como se señaló aquí anteriormente, un objetivo importante de la invención es proveer compuestos que muestren una estabilidad sustancial hacia la oxidación por parte del citocromo P450 humano y que inhiba la DHODH.

- 5 Con el fin de obtener una exposición al fármaco en plasma continua después de una administración de una vez al día a humanos, se prefieren los compuestos que demuestran una estabilidad metabólica *in vitro* sustancial hacia la oxidación por parte del citocromo P450, por ejemplo, una vida media ($T_{1/2}$) >70 minutos en humanos en un sistema *in vitro*. Una vida media de estabilidad metabólica de más de 70 minutos corresponde a una relación de extracción

hepática predicha de menos de 0.3, la que se considera como baja de acuerdo Rowland et al. (Rowland M y Tozer T. N., (1995), in Clinical Pharmacokinetics Concepts and Applications, third edition, Williams & Wilkins, USA, p. 163).

5 Así, por un compuesto que tiene una "estabilidad sustancial hacia la oxidación por parte del citocromo P450 humano" se entiende que el compuesto tiene una estabilidad hacia la oxidación por parte del citocromo P450 humano, que preferiblemente permite el tratamiento de un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano, por administración de una dosis terapéuticamente efectiva solamente una o dos veces al día, más preferiblemente mediante una administración de una vez al día.

10 En una realización de la invención, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se definen aquí se proporcionan con una estabilidad metabólica *in vitro* sustancial hacia la oxidación por parte del citocromo P450, por ejemplo, una vida media ($T_{1/2}$) mayor de aproximadamente 70 minutos, o mayor de aproximadamente 100 minutos, mayor de aproximadamente 200 minutos o incluso mayor de aproximadamente 300 minutos, por ejemplo, una vida media dentro del rango de 70 a 500 minutos, o de 100 a 400 minutos, o aún más larga, cuando se prueban en el sistema *in vitro* humano tal como se describe en la presente solicitud.

15 En otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se define aquí, compuesto que tiene una estabilidad metabólica sustancial *in vitro* hacia la oxidación por parte del citocromo P450, por ejemplo, una vida media ($T_{1/2}$) mayor de aproximadamente 70 minutos, o mayor de aproximadamente 100 minutos, mayor de aproximadamente 200 minutos o incluso mayor de aproximadamente 300 minutos, por ejemplo, una vida media dentro del rango de 70 a 500 minutos, por ejemplo, 100 a 400 minutos, o aún más largo, cuando se prueba en un sistema humano *in vitro* tal como se describe en la presente solicitud.

Para el propósito de la presente invención, "una cantidad terapéuticamente efectiva" debe entenderse en el sentido convencional, esto es, como una cantidad suficiente para proveer un beneficio de salud al sujeto que está siendo tratado. Tal beneficio de salud puede ser por ejemplo la cura de un trastorno, la disminución de su progresión, o un alivio de cualquier síntoma del trastorno.

25 De acuerdo con un aspecto de la invención, se provee el uso de los compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento adecuado para el tratamiento de trastornos que son influenciados beneficiosamente por la inhibición de la DHODH.

En una realización, el medicamento es para el tratamiento de trastornos seleccionados de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, rechazo a trasplante de órganos y neoplasia maligna.

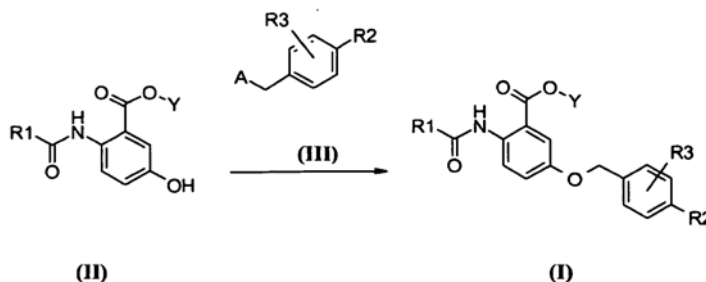
30 En otra realización, los trastornos se seleccionan entre inflamación aguda y crónica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, rechazo a trasplantes y enfermedad neoplásica maligna, en particular artritis reumatoide y rechazo a trasplantes.

35 En una realización, la invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para preparar un medicamento adecuado para el tratamiento de trastornos tales como los mencionados aquí anteriormente, por administración diaria o dos veces al día de una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos a un mamífero que requiere tal tratamiento, más preferiblemente por administración diaria.

Métodos sintéticos

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse, por ejemplo, por los siguientes métodos:

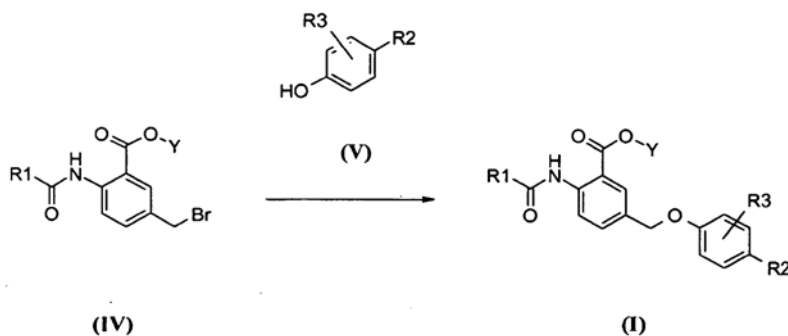
Método A



40 En el método A, los compuestos de la fórmula (I) donde X es OCH₂ donde el oxígeno está enlazado al anillo A se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II), con un reactivo bencílico donde A es un grupo saliente, por ejemplo, bromuro, cloruro, mesiloxi o tosiloxi.

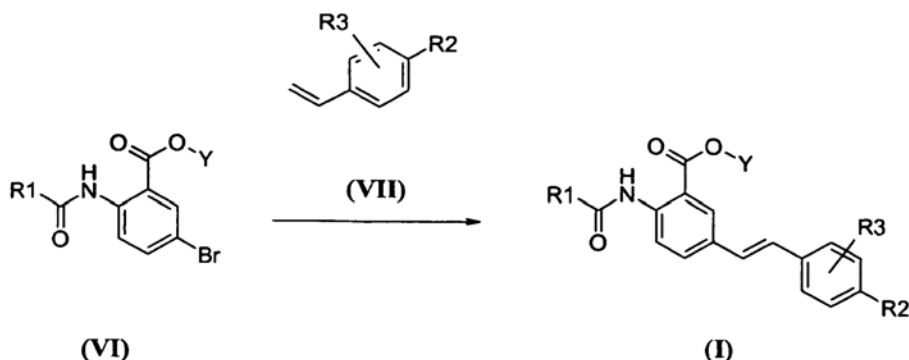
La reacción puede llevarse a cabo en un solvente adecuado tal como un solvente aprótico polar, por ejemplo, acetona, acetonitrilo o DMF en presencia de un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato de potasio. Si Y es un grupo alquilo C1-C6, la función ácido puede obtenerse por hidrólisis alcalina simple de la funcionalidad éster. La función ácido puede convertirse en la sal correspondiente por reacción con una base adecuada.

5 Método B



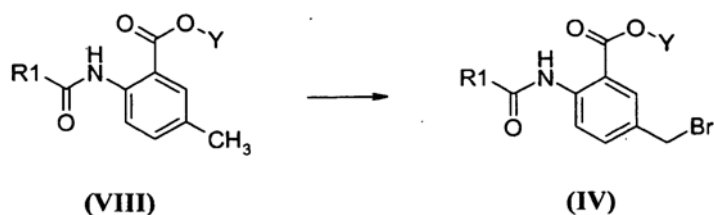
10 En el método B, los compuestos de la fórmula (I) donde X es CH₂O donde el oxígeno está enlazado al anillo B se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IV con un fenol V en un solvente adecuado tal como un solvente aprótico polar, por ejemplo, acetona, acetonitrilo o DMF en la presencia de un carbonato de un metal alcalino, por ejemplo, carbonato de potasio. Si Y es un grupo alquilo C1-C6, la función ácido puede obtenerse por hidrólisis alcalina simple de la funcionalidad éster. La función ácido puede ser convertida en la correspondiente sal por reacción con una base adecuada.

Método C



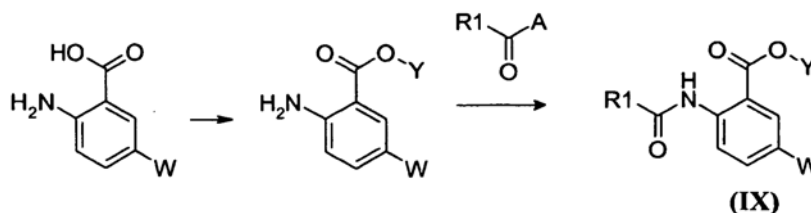
15 En el método C, los compuestos de la fórmula (I) donde X es CH=CH se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VI con un estireno (VII) (reacción de Heck) con catálisis con paladio en un solvente adecuado tal como un solvente aprótico polar, por ejemplo, DMF, en la presencia de un carbonato de un metal alcalino, por ejemplo, carbonato de potasio. Si Y es un grupo alquilo C1-C6, la función ácido puede ser obtenida por hidrólisis alcalina simple de la funcionalidad éster. La función ácido puede convertirse en la sal correspondiente por
20 reacción con una base adecuada.

Método D



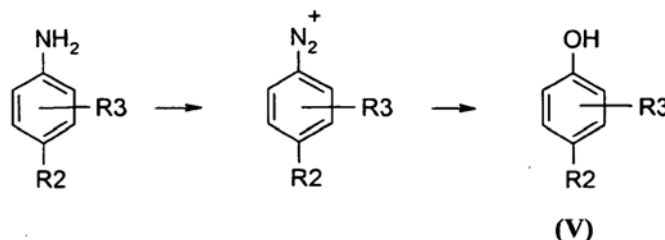
25 En el método D, los compuestos de la fórmula VIII se transforman en los correspondientes bromuros de 5-bencilo IV por reacción con 1,3-dibromo-5,5-dimetil hidantoína (CAS No.: 77-48-5) (Patil, SD, Jones C, Nair MG, Galivan J, Maley F, Kisliuk RL, Gaumont Y, Duch D, Ferone R, J. Med. Chem., 1989, 32, 1284-89).

Método E



- 5 En el método E, los compuestos de la fórmula general IX (por ejemplo, II (W=OH), VI (W=Br) y VIII (W=CH₃)) se preparan a partir de ácidos antranílicos sustituidos en la posición 5 disponibles comercialmente, La reacción de tal ácido con un alcohol anhidro en presencia de cloruro de tionilo (SOCl₂, CAS No.: 7719-09-7) proporciona el éster antranílico. Por ejemplo, los anhídridos de ácido y cloruros de ácido (A es un grupo saliente) son reactivos acilantes adecuados para transformar el éster antranílico en la amida (IX).

Método F



- 10 En el método F, los fenoles de la fórmula general (V), por ejemplo, fenoles no disponibles comercialmente, se preparan a partir de anilinas comercialmente disponibles por diazotación seguida por ebullición en ácido sulfúrico al 33%.

Procedimientos Sintéticos

- 15 En general, se registraron las resonancias magnéticas nucleares a 400 MHz utilizando un espectrómetro Bruker ARX 400. Los espectros fueron obtenidos en CDCl₃, CDCl₃ + TFA o D₆-DMSO y la escala de desplazamiento fue referenciada al desplazamiento del TMS, definido como 0.00 ppm. Las abreviaturas utilizadas en la descripción de los espectros de RMN son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, dd = doble doblete, dt = doble triplete, m = multiplete y b = señal ancha. En los ejemplos que se dan más abajo se utilizó el AutoNom Standard para generar los nombres de los compuestos.

20 **Ejemplo 1**

2,4-(Bis trifluorometil)-fenol (método F)

- 25 A una solución enfriada en hielo de 2,4-bis(trifluorometil)-anilina (1.26 g 5.50 mmol) en ácido sulfúrico (33%, 40 ml) se agregó una solución de nitrito de sodio (0.46 g, 6.67 mmol) en agua (2ml). Después de 3 horas a 0°C se agregó urea (0.10 g, 1.67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos adicionales. La mezcla de reacción se agregó entonces a ácido sulfúrico en ebullición (33%, 100 ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada primero con agua y luego con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo fue sometido a cromatografía sobre sílica gel utilizando heptano/acetato de etilo (4/1) como eluyente para dar 0.29 g (23%) del compuesto del título. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.08 (d, 1H), 7.17 (bs, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H).

Ejemplo 2

Ácido 5-(2,4-Dicloro-benciloxi)-2-propionil-amino-benzoico (método A)

- 35 Se calentó una mezcla de metil éster del ácido 5-hidroxi-2-propionil-carbonil-amino-benzoico (200 mg, 0.90 mmol), bromuro de 2,4-diclorobencilo (235 mg, 0.99 mmol) y carbonato de potasio (411 mg, 2.97 mmol) en acetona (5 ml) hasta reflujo. Después de 4 horas la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1M y el precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y se seco bajo vacío para dar el metil éster del ácido 5-(2,4- diclorobenciloxi)-2-propionil-amino-benzoico (254 mg, 66%). Este fue hidrolizado en etanol (3 ml) y NaOH 1M (3 ml) durante la noche y luego se acidificó con HCl 1.0 M. El precipitado resultante se recolectó por

filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío (223 mg, 91%). 1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.12 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.80 (s, 1H), 13.66 (bs, 1H).

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

Ácido 5-(4-Bromo-2-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.81 (d, 4H), 1.66 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 7.26 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 10.96 (s, 1H), 13.64 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

10 1H-NMR (CDCl₃+TFA) δ : 1.35 (t, 3H), 2.62 (q, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.70-7.74 (m, 2H), 8.58 (d, 1H), 10.77 (s, 1H)

Ácido 5-(2,4-Bis-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.12 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.80 (s, 1H), 13.60 (bs, 1H)

15 Ácido 5-(4-Cloro-2-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.12 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.80 (s, 1H), 13.60 (bs, 1H)

Ácido 5-(2-Cloro-4-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

20 1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.12 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.80 (s, 1H), 13.60 (bs, 1H)

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.84 (d, 4H), 1.70 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (dt, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 11.00 (s, 1H), 13.72 (bs, 1H)

Ácido 5-(2-Bromo-4-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

25 1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.12 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 10.80 (s, 1H), 13.68 (bs, 1H)

Ácido 5-(2-Fluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.12 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.80 (s, 1H), 13.69 (bs, 1H)

30 Ácido 5-(2-Bromo-4-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.12 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.81 (s, 1H), 13.70 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

35 1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.12 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.75-7.79 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.80 (s, 1H), 13.69 (bs, 1H)

Ácido 5-(3,4-Dibromo-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.12 (t, 3H), 2.37 (q, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.85 (s, 1H), 13.68 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Bromo-3-cloro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.12 (t, 3H), 2.37 (q, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.84 (s, 1H), 13.69 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Bromo-2-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

5 1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.11 (t, 3H), 2.37 (q, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.82 (s, 1H), 13.69 (bs, 1H)

Ácido 5-(2,4-Difluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.11 (t, 3H), 2.37 (q, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.13 (dt, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.62 (q, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.83 (s, 1H), 13.68 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

10 1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.11 (t, 3H), 2.37 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.82 (s, 1H), 13.68 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Bromo-2-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.11 (t, 3H), 2.37 (q, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.81 (s, 1H), 13.66 (bs, 1H)

15 Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(4-Bromo-2-cloro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(2-Bromo-4-cloro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(2,4-Dibromo-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(3,4-Bis-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

20 Ácido 5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.12 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.81 (s, 1H), 13.66 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Bromo-3-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

25 1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.12 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.81 (s, 1H), 13.67 (bs, 1H)

Ácido 5-(3,4-Difluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(4-Cloro-3-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(4-Bromo-3-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

30 Ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(3-Cloro-4-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.12 (t, 3H), 2.37 (q, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.80 (s, 1H), 13.66 (bs, 1H)

Ácido 5-(3,4-Dicloro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

35 1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.12 (t, 3H), 2.37 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.79 (s, 1H), 13.65 (bs, 1H)

Ácido 5-(3-Bromo-4-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(3-Bromo-4-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(3-Bromo-4-cloro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.12 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.79 (s, 1H), 13.68 (bs, 1H)

Ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.12 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.80 (s, 1H), 13.68 (bs, 1H)

Ácido 5-(2,4-Bis-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.82 (d, 4H), 1.70 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 11.04 (s, 1H), 13.70 (bs, 1H)

- 10 Ácido 5-(4-Cloro-2-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.83 (d, 4H), 1.70 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.26 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 11.02 (s, 1H), 13.66 (bs, 1H)

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2-fluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-benzoico

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.83 (d, 4H), 1.70 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.31 (d, 1H), 11.02 (s, 1H), 13.69 (bs, 1H)

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2,4-difluoro-benciloxi)-benzoico

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.83 (d, 4H), 1.70 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.13 (dt, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.31 (dt, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.62 (q, 1H), 8.30 (d, 1H), 11.02 (s, 1H), 13.66 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.82 (d, 4H), 1.70 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 8.30 (d, 1H), 11.02 (s, 1H), 13.67 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Bromo-2-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.84 (d, 4H), 1.70 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 11.02 (s, 1H), 13.68 (bs, 1H)

- 25 Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

Ácido 5-(2-Cloro-4-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.84 (d, 4H), 1.69 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 11.02 (s, 1H), 13.68 (bs, 1H)

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2,4-dicloro-benciloxi)-benzoico

- 30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.84 (d, 4H), 1.70 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 11.03 (s, 1H), 13.69 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Bromo-2-cloro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

Ácido 5-(2-Bromo-4-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

- 35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.84 (d, 4H), 1.70 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 11.03 (s, 1H), 13.70 (bs, 1H)

Ácido 5-(2-Bromo-4-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.84 (d, 4H), 1.70 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.32 (dt, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.63-7.68 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 11.06 (s, 1H), 13.70 (bs, 1H)

Ácido 5-(2-Bromo-4-cloro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

- 40 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2,4-dibromo-benciloxi)-benzoico

- Ácido 5-(3,4-Bis-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico
- Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(4-fluoro-3-trifluorometil-benciloxi)-benzoico
- Ácido 5-(4-Cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico
- Ácido 5-(4-Bromo-3-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico
- 5 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(3-fluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-benzoico
- Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(3,4-difluoro-benciloxi)-benzoico
- Ácido 5-(4-Cloro-3-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico
- Ácido 5-(4-Bromo-3-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico
- Ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico
- 10 Ácido 5-(3-Cloro-4-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico
- Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(3,4-dicloro-benciloxi)-benzoico
- Ácido 5-(4-Bromo-3-cloro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico
- Ácido 5-(3-Bromo-4-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico
- Ácido 5-(3-Bromo-4-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico
- 15 Ácido 5-(3-Bromo-4-cloro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico
- Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(3,4-dibromo-benciloxi)-benzoico

Ejemplo 3

Ácido 5-(2,4-Dicloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico (Método B)

- 20 Una mezcla de metil éster del ácido 5-bromometil-2-propionilamino-benzoico (200 mg, 0.67 mmol), 2,4-diclorofenol (119 mg, 0.73 mmol) y carbonato de potasio (278 mg, 2.01 mmol) en acetona (5 ml) se calentó a reflujo. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1M y el precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar metil éster del ácido 5-(2,4-dicloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico (184 mg, 72%). Este fue hidrolizado en etanol (3 ml) y NaOH 1.0 M (3 ml) durante la noche y luego se acidificó con HCl 1.0 M. El precipitado resultante fue recolectado por filtración,
- 25 lavado con agua y secado bajo vacío (165 mg, 93 %). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.12 (t, 3H), 2.42 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 11.18 (s, 1H), 13.71 (bs, 1H).

Esencialmente de la misma forma se obtuvieron los siguientes compuestos a partir de los correspondientes materiales de partida

- Ácido 5-(2-Cloro-4-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico
- 30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.12 (t, 3H), 2.41 (q, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.19 (dt, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 11.15 (s, 1H), 13.72 (bs, 1H)
- Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.12 (t, 3H), 2.42 (q, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 11.16 (s, 1H), 13.75 (bs, 1H)
- 35 Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.12 (t, 3H), 2.42 (q, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 11.15 (s, 1H), 13.73 (bs, 1H)
- Ácido 5-(2-Bromo-4-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico
- 40 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.13 (t, 3H), 2.43 (q, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 11.14 (s, 1H), 13.74 (bs, 1H)

Ácido 5-(2-Bromo-4-cloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.13 (t, 3H), 2.43 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 11.13 (s, 1H), 13.74 (bs, 1H)

Ácido 5-(2-Bromo-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

- 5 1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.13 (t, 3H), 2.43 (q, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 11.15 (s, 1H), 13.77 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Bromo-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.13 (t, 3H), 2.42 (q, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 11.12 (s, 1H), 13.70 (bs, 1H)

- 10 Ácido 5-(2,4-Bis-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.13 (t, 3H), 2.42 (q, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 11.13 (s, 1H), 13.78 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Fluoro-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

- 15 1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.13 (t, 3H), 2.42 (q, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 11.16 (s, 1H), 13.70 (bs, 1H)

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.87 (d, 4H), 1.73 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.40-7.57 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 11.44 (s, 1H), 13.71 (bs, 1H)

Ácido 5-(2-Cloro-4-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

- 20 1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.87 (d, 4H), 1.73 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.20 (dt, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 11.41 (s, 1H), 13.74 (bs, 1H)

Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.87 (d, 4H), 1.73 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 11.43 (s, 1H), 13.75 (bs, 1H)

- 25 Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.88 (d, 4H), 1.74 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 11.41 (s, 1H), 13.76 (bs, 1H)

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2,4-dicloro-fenoximetil)-benzoico

- 30 1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.87 (d, 4H), 1.73 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 11.37 (s, 1H), 13.74 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.14 (t, 3H), 2.42 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.67 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 11.18 (s, 1H), 13.73 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

- 35 1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.12 (t, 3H), 2.41 (q, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 11.17 (s, 1H), 13.76 (bs, 1H)

Ácido 5-(3-Cloro-4-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.12 (t, 3H), 2.42 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.01 (dt, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.65 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 11.14 (s, 1H), 13.73 (bs, 1H)

- 40 Ácido 5-(3-Bromo-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.13 (t, 3H), 2.42 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 11.16 (s, 1H), 13.74 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Bromo-3-cloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

5 1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.13 (t, 3H), 2.42 (q, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 11.17 (s, 1H), 13.76 (bs, 1H)

Ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.13 (t, 3H), 2.42 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 11.14 (s, 1H), 13.75 (bs, 1H)

Ácido 5-(3-Cloro-4-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

10 1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.87 (d, 4H), 1.73 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.03 (dt, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.64 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 11.38 (s, 1H), 13.74 (bs, 1H)

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.87 (d, 4H), 1.73 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.46 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 11.41 (s, 1H), 13.75 (bs, 1H)

15 Ácido 5-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(2,4-Difluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.13 (t, 3H), 2.42 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.03 (tt, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 11.27 (s, 1H), 13.72 (bs, 1H)

20 Ácido 5-(4-Cloro-2-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.13 (t, 3H), 2.42 (q, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.23 (ddd, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 11.24 (s, 1H), 13.77 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Bromo-2-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

25 1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.13 (t, 3H), 2.42 (q, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.35 (ddd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 11.23 (s, 1H), 13.74 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Bromo-2-cloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.13 (t, 3H), 2.42 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 11.16 (s, 1H), 13.77 (bs, 1H)

Ácido 5-(2,4-Dibromo-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

30 1H-NMR (DMSO-d6) δ 1.13 (t, 3H), 2.42 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 11.18 (s, 1H), 13.73 (bs, 1H)

Ácido 5-(3,4-Bis-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(4-Bromo-3-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

35 Ácido 5-(3,4-Difluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(4-Cloro-3-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(4-Bromo-3-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(3,4-Dicloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(3-Bromo-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(3-Bromo-4-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(3-Bromo-4-cloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-(3,4-Dibromo-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico

5 Ácido 5-(2,4-Bis-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.87 (d, 4H), 1.73 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 11.41 (s, 1H), 13.72 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

Ácido 5-(4-Bromo-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

10 1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.87 (d, 4H), 1.73 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 11.40 (s, 1H), 13.70 (bs, 1H)

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenoximetil)-benzoico

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2,4-difluoro-fenoximetil)-benzoico

15 1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.87 (d, 4H), 1.73 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.02 (tt, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.47 (d, 1H), 11.39 (s, 1H), 13.76 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Cloro-2-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.87 (d, 4H), 1.73 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 11.43 (s, 1H), 13.73 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Bromo-2-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

20 1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.87 (d, 4H), 1.73 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.35 (dt, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 11.44 (s, 1H), 13.75 (bs, 1H)

Ácido 5-(4-Bromo-2-cloro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.87 (d, 4H), 1.73 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 11.39 (s, 1H), 13.74 (bs, 1H)

25 Ácido 5-(2-Bromo-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.87 (d, 4H), 1.73 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 11.42 (s, 1H), 13.73 (bs, 1H)

Ácido 5-(2-Bromo-4-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

30 1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.87 (d, 4H), 1.73 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 11.39 (s, 1H), 13.73 (bs, 1H)

Ácido 5-(2-Bromo-4-cloro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.87 (d, 4H), 1.73 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 11.38 (s, 1H), 13.75 (bs, 1H)

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2,4-dibromo-fenoximetil)-benzoico

35 1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.87 (d, 4H), 1.73 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 11.37 (s, 1H), 13.74 (bs, 1H)

Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

Ácido 5-(3,4-Bis-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

Ácido 5-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

Ácido 5-(4-Bromo-3-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenoximetil)-benzoico

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(3,4-difluoro-fenoximetil)-benzoico

Ácido 5-(4-Cloro-3-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

5 Ácido 5-(4-Bromo-3-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

Ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(3,4-dicloro-fenoximetil)-benzoico

Ácido 5-(4-Bromo-3-cloro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

Ácido 5-(3-Bromo-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

10 Ácido 5-(3-Bromo-4-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

Ácido 5-(3-Bromo-4-cloro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(3,4-dibromo-fenoximetil)-benzoico

Ejemplo 4

Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Dicloro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico (Método C)

15 Se calentó a 130°C una mezcla de metil éster del ácido 5-bromometil-2-propionilamino-benzoico (172 mg, 0.60 mmol), 2,4-dicloro-1-vinil-benceno (125 mg, 0.72 mmol), carbonato de potasio (100 mg, 0.66 mmol), tri-butil amina (160 µl, 0.66 mmol) y dicloruro de bis(tri-fenil-fosfino)fosfino (II) en DMF (30 ml). Después de 30 minutos la mezcla de reacción se dejó alcanzar a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 2 M y el precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar el compuesto crudo metil éster de ácido 5-[(E)-2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico. Este fue hidrolizado en etanol (3 mL) y NaOH en 1.0 M (3 mL) durante la noche y luego se acidificó con HCl 1.0 M. El precipitado resultante fue recolectado por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío (136 mg, 62 % rendimiento total). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (t, 3H), 2.43 (q, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 11.19 (s, 1H), 13.80 (bs, 1H)

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

Ácido 5-[(E)-2-(4-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (t, 3H), 2.44 (q, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.62 (dt, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 11.20 (s, 1H), 13.79 (bs, 1H)

30 Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (t, 3H), 2.45 (q, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 11.22 (s, 1H), 13.83 (bs, 1H)

Ácido 5-[(E)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (t, 3H), 2.44 (q, 2H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.49 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 11.17 (s, 1H), 13.75 (bs, 1H)

Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (t, 3H), 2.44 (q, 2H), 7.14 (dt, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.86 (q, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 11.16 (s, 1H), 13.79 (bs, 1H)

Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (t, 3H), 2.44 (q, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.77-7.80 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 11.19 (s, 1H), 13.81 (bs, 1H)

Ácido 5-[(E)-2-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (t, 3H), 2.44 (q, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.04 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 11.20 (s, 1H), 13.81 (bs, 1H)

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-benzoico

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.89 (d, 4H), 1.75 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.61 (dt, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 11.40 (s, 1H), 13.82 (bs, 1H)

Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.89 (d, 4H), 1.75 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 11.41 (s, 1H), 13.86 (bs, 1H)

- 10 Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (t, 3H), 2.44 (q, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 11.18 (s, 1H), 13.78 (bs, 1H)

Ácido 5-[(E)-2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (t, 3H), 2.44 (q, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 11.17 (s, 1H), 13.76 (bs, 1H)

Ácido 5-[(E)-2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (t, 3H), 2.44 (q, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 11.16 (s, 1H), 13.78 (bs, 1H)

Ácido 5-[(E)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (t, 3H), 2.44 (q, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.90 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 11.20 (s, 1H), 13.81 (bs, 1H)

Ácido 5-[(E)-2-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (t, 3H), 2.44 (q, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 11.18 (s, 1H), 13.77 (bs, 1H)

- 25 Ácido 5-[(E)-2-(3,4-Dicloro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (t, 3H), 2.44 (q, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 11.18 (s, 1H), 13.77 (bs, 1H)

Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

- 30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.14 (t, 3H), 2.43 (q, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 11.28 (s, 1H), 13.77 (bs, 1H)

Ácido 5-[(E)-2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-[(E)-2-(3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-[(E)-2-(3,4-Difluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico

- 35 Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.89 (d, 4H), 1.75 (m, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 11.52 (s, 1H), 13.79 (bs, 1H)

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-benzoico

- 40 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.89 (d, 4H), 1.75 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.04 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 11.48 (s, 1H), 13.77 (bs, 1H)

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(2,4-difluoro-fenil)-vinil]-benzoico

1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.88 (d, 4H), 1.74 (m, 1H), 7.15 (dt, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.83-7.90 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 11.43 (s, 1H), 13.80 (bs, 1H)

Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

5 1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.88 (d, 4H), 1.74 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 11.46 (s, 1H), 13.82 (bs, 1H)

Ácido 5-[(E)-2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

Ácido 5-[(E)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-benzoico

10 1H-NMR (DMSO-d6) δ 0.89 (d, 4H), 1.75 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.47,(dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 11.48 (s, 1H), 13.82 (bs, 1H)

Ácido 5-[(E)-2-(3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-vinil]-benzoico

Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

15 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-benzoico

Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(3,4-difluoro-fenil)-vinil]-benzoico

Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

Ácido 5-[(E)-2-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

Ácido 5-[(E)-2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico

20 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(3,4-dicloro-fenil)-vinil]-benzoico

Métodos Farmacológicos y Farmacocinéticos

Inhibición de la proliferación de células T

La inhibición de la proliferación de las células T fue estudiada en un ensayo funcional. Una línea celular de linfoblastos T humanos (Jurkat) fue cultivada en presencia y ausencia, respectivamente, de compuestos inhibidores del DHODH. Las células Jurkat fueron sembradas en placas de microtitulación a una concentración de 5×10^5 /ml en medio de crecimiento RPMI 1640 complementado con ultraglutamina, 10% de suero fetal de ternera, piruvato de sodio 1 mM, HEPES 10 mM y 0.1 mg/ml de gentamicina. Se agregó una serie de diluciones de 10 diferentes concentraciones del inhibidor a los pozos y las placas fueron mantenidas en un incubador de células durante 3 días. Al inicio del último período de 4 horas, los cultivos fueron pulsados con $10 \mu\text{l}/\text{pozo}$ 0.1 Ci/mmol 3H-TdR y luego recolectados sobre papeles de filtro y contados con un contador β . Los valores IC50 para cada compuesto fueron calculados a partir de las curvas de respuesta a dosis obtenidas. La adición de uridina a la concentración de aproximadamente $50 \mu\text{M}$ en los pozos monitorizada por la especificidad para el mecanismo, esto es, la inhibición de la proliferación celular se debe a la inhibición de DHODH y no a una toxicidad celular general de los compuestos. Esta adición de uridina invierte el efecto antiproliferativo sobrepasando la enzima DHODH utilizando una fuente externa deprimida. Los resultados con respecto al número de compuestos de la invención se informan en Jurkat IC50 (en μM en la Tabla 1).

Estabilidad metabólica en microsomas de hígado humano

La estabilidad metabólica de los compuestos de prueba fue determinada utilizando microsomas de hígado humano. Las incubaciones fueron llevadas a cabo con una concentración de compuesto de $0.5 \mu\text{M}$ y una concentración en proteínas de 1 mg/ml en regulador de fosfato de sodio 50 mM a pH (7.4) y temperatura (37°C) fisiológicos. La mezcla de incubación fue preincubada a 37°C antes de la adición de NADPH (concentración final 1 mM). En varios puntos de tiempo durante los 60 minutos, se retiraron alícuotas y se agregaron a una placa de 96 pozos colocada sobre hielo seco y se congelaron a fondo. Las muestras fueron analizadas con LC-MS en busca de la concentración del compuesto madre. A partir de la pendiente de Log [compuesto original] versus línea de regresión de tiempo de incubación) se determinó la vida media *in vitro* (T1/2). La eliminación intrínseca (CLint) puede calcularse utilizando

una relación modificada de Michaelis-Menten, esto es, $CL_{int} = \ln 2/t^{1/2}$. CL_{int} puede convertirse en CL utilizando el modelo con agitación exhaustiva de extracción hepática. Puede utilizarse un valor de 1.24 L/h/kg de flujo de sangre hepática en el hombre. Los resultados con respecto a un cierto número de compuestos de la invención se reportan como $T_{1/2}$ (en minutos) en la Tabla 1.

5 La WO 2005/075410 divulga derivados de ácido antranílico de los cuales se ha establecido que inhiben la DHODH. Sin embargo, cuando se prueban en sistemas *in vitro* basados en células humanas, los compuestos de la WO 2005/075410 demostraron muy corta vida media de oxidación y/o un bajo efecto antiproliferativo de células T (cf. Tabla 1). Por otro lado, los presentes inventores han encontrado ahora un cierto número de derivados de ácidos antranílicos orto, para o meta, para-disustituídos que tienen una estabilidad sustancialmente potenciada hacia la oxidación por parte del citocromo P450 humano en combinación con un alto efecto antiproliferativo de células T. Este hallazgo es muy sorprendente y no pudo ser previsto por la persona experimentada sobre la base de las enseñanzas de la WO 2005/075410 la cual, como se señaló anteriormente, a la vez que enseña la importancia del patrón de sustitución, insiste en que la disustitución debería estar imperativamente en las posiciones orto,meta, orto,meta', o meta,meta'.

10 15 La EP049770 divulga compuestos de los que se establece su utilidad como antihiperproliferativos/antiinflamatorios y agentes anticáncer. El compuesto divulgado como el más preferido es el metil éster del ácido 5-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-2-hidroxi-benzoico. La presente invención encuentra que el ácido 5-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-2-hidroxi-benzoico es inactivo como inhibidor de DHODH. La EP049770 también divulga el compuesto metil éster del ácido 2-acetilamino-5-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-benzoico, el cual inhibe la proliferación celular. Este efecto antiproliferativo, sin embargo, no está relacionado con la inhibición de DHODH. El compuesto ácido 2-acetilamino -5-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-benzoico (denominado compuesto REF-8) ha sido probado y presenta solamente un débil efecto inhibitorio sobre la proliferación de las células T, y una vida media corta en seres humanos, cf. Tabla 1.

20 25 La EP0815087 divulga compuestos relacionados estructuralmente con compuestos de la fórmula (I) para los cuales se ha establecido que son útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos y/o inflamatorios y cáncer, por ejemplo, el metil éster del ácido 2-acetilamino-5-[2-(2,5-dimetoxifenil)-etil]-benzoico. El ácido 2-acetilamino- 5-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-etil]-benzoico (denominado compuesto REF-9) ha sido probado y se ha establecido que despliega un efecto inhibitorio muy débil en la proliferación de las células T, cf. Tabla 1.

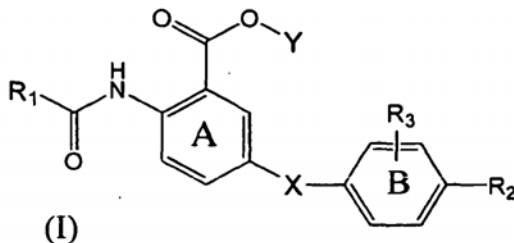
30 La inhibición de la proliferación de las células T fue estudiada en una línea celular de linfoblastos T (Jurkat). El valor IC_{50} para cada compuesto fue calculado a partir de la curva de respuesta a la dosis. En la Tabla 1 se muestran los valores IC_{50} de compuesto representativos. La adición de uridina fue utilizada para monitorizar la especificidad del mecanismo de la DHODH. La estabilidad metabólica fue estudiada en microsomas de hígado humano. La estabilidad metabólica expresada como $T_{1/2}$ (minutos) se muestra en la Tabla 1. La Tabla 1 ejemplifica la invención, sin limitar el alcance de la misma.

35 40 Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) haciendo reaccionar el ácido libre con una base en agua o en un solvente orgánico. Se encuentran listas de sales apropiadas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 21st Edition. Philadelphia, PA. Lippincott Williams & Wilkins. 2005. Las cantidades efectivas de los compuestos de la invención se administran preferiblemente a un paciente que requiere tal tratamiento de acuerdo con rutas usuales de administración y se formulan en composiciones farmacéuticas usuales que comprenden una cantidad efectiva del ingrediente activo y un vehículo adecuado farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones pueden tomar una variedad de formas, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, cápsulas y polvos preparados para administración oral, soluciones estériles para administración parenteral, y supositorios para administración rectal o formulaciones tópicas adecuadas. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en *Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design* (2001) Edited by Aulton, Michael E. (ISBN: 0443055173)

45 50 Se contempla que una dosis diaria adecuada para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, rechazo a trasplante de órganos y neoplasia maligna varía entre 0.005 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, en particular entre 0.025 mg/kg a 2 mg/kg de peso corporal, dependiendo de la condición específica que va a ser tratada, la edad y peso del paciente específico, y la respuesta específica del paciente a la medicación. La dosificación individual, así como la dosificación diaria, se determinaran de acuerdo con principios médicos estándar bajo la dirección de un médico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



donde

X es CH=CH, CH₂O donde el oxígeno está enlazado al anillo B, o OCH₂ donde el oxígeno está enlazado al anillo A;

5 Y es hidrógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado, o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable;

R₁ es etilo o ciclopropilo; y

R₂ y R₃ son iguales o diferentes y se seleccionan entre F, Cl, Br, CF₃ y OCF₃.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es CH₂O donde el oxígeno está enlazado al anillo B.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es OCH₂ donde el oxígeno está enlazado al anillo A.

10 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es CH=CH.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde Y es hidrógeno o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, donde Y se selecciona del grupo consistente en Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺ y Zn²⁺.

15 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R₂ es CF₃ o OCF₃.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R₂ es CF₃ o OCF₃ e Y es hidrógeno o un catión inorgánico farmacéuticamente aceptable.

20 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el compuesto exhibe una estabilidad metabólica in vitro hacia la oxidación por citocromo P450 humano caracterizado por una vida media (t_{1/2}) de más de aproximadamente 70 minutos.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde el compuesto se caracteriza por una vida media (t_{1/2}) de más de aproximadamente 100 minutos.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo consistente en

Ácido 5-(2,4-Dicloro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,

25 Ácido 5-(4-Bromo-2-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,

Ácido 5-(4-Fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,

Ácido 5-(2,4-Bis-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,

Ácido 5-(4-Cloro-2-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,

Ácido 5-(2-Cloro-4-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,

30 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-benzoico,

Ácido 5-(2-Bromo-4-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,

- Ácido 5-(2-Fluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2-8-Bromo-4-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3,4-Dibromo-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 5 Ácido 5-(4-Bromo-3-cloro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-2-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2,4-Difluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-2-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 10 Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-2-cloro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2-Bromo-4-cloro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2,4-Dibromo-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3,4-Bis-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 15 Ácido 5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-3-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3,4-Difluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Cloro-3-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 20 Ácido 5-(4-Bromo-3-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3-Cloro-4-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3,4-Dicloro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3-Bromo-4-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 25 Ácido 5-(3-Bromo-4-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3-Bromo-4-cloro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2,4-Bis-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Cloro-2-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 30 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2-fluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2,4-difluoro-benciloxi)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-2-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,

- Ácido 5-(2-Cloro-4-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2,4-dicloro-benciloxi)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-2-cloro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(2-Bromo-4-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 5 Ácido 5-(2-Bromo-4-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(2-Bromo-4-cloro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2,4-dibromo-benciloxi)-benzoico,
 Ácido 5-(3,4-Bis-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(4-fluoro-3-trifluorometil-benciloxi)-benzoico,
 10 Ácido 5-(4-Cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-3-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(3-fluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(3,4-difluoro-benciloxi)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Cloro-3-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 15 Ácido 5-(4-Bromo-3-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(3-Cloro-4-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(3,4-dicloro-benciloxi)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-3-cloro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 20 Ácido 5-(3-Bromo-4-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(3-Bromo-4-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(3-Bromo-4-cloro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(3,4-dibromo-benciloxi)-benzoico,
 Ácido 5-(2,4-Dicloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 25 Ácido 5-(2-Cloro-4-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2-Bromo-4-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2-Bromo-4-cloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 30 Ácido 5-(2-Bromo-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2,4-Bis-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Fluoro-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzoico,

- Ácido 5-(2-Cloro-4-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2,4-dicloro-fenoximetil)-benzoico,
 5 Ácido 5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3-Cloro-4-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3-Bromo-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-3-cloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 10 Ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3-Cloro-4-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 15 Ácido 5-(2,4-Difluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Cloro-2-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-2-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-2-cloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2,4-Dibromo-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 20 Ácido 5-(3,4-Bis-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-3-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3,4-Difluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Cloro-3-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 25 Ácido 5-(4-Bromo-3-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3,4-Dicloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3-Bromo-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3-Bromo-4-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 30 Ácido 5-(3-Bromo-4-cloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3,4-Dibromo-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2,4-Bis-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,

- Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-S-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenoximetil)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2,4-difluoro-fenoximetil)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Cloro-2-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-2-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 5 Ácido 5-(4-Bromo-2-cloro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(2-Bromo-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(2-Bromo-4-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(2-Bromo-4-cloro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2,4-dibromo-fenoximetil)-benzoico,
 10 Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(3,4-Bis-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-3-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenoximetil)-benzoico,
 15 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(3,4-difluoro-fenoximetil)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Cloro-3-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-3-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(3,4-dicloro-fenoximetil)-benzoico,
 20 Ácido 5-(4-Bromo-3-cloro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(3-Bromo-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(3-Bromo-4-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(3-Bromo-4-cloro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(3,4-dibromo-fenoximetil)-benzoico,
 25 Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Dicloro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(4-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 30 Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,

- Ácido 5-[(E)-2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 5 Ácido 5-[(E)-2-(3,4-Dicloro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(3,4-Difluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 10 Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(2,4-difluoro-fenil)-vinil]-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 15 Ácido 5-[(E)-2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(3,4-Bis-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-vinil]-benzoico,
 20 Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(3,4-difluoro-fenil)-vinil]-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(3-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 25 Ácido 5-[(E)-2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(3,4-dicloro-fenil)-vinil]-benzoico, y
 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo consistente en
- Ácido 5-(2,4-Dicloro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 30 Ácido 5-(4-Bromo-2-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2,4-Bis-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Cloro-2-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2-Cloro-4-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,

- Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-benciloxi)-benzoico,
Ácido 5-(2-Bromo-4-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
Ácido 5-(2-Fluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
Ácido 5-(2-Bromo-4-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
5 Ácido 5-(4-Cloro-3-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
Ácido 5-(3,4-Dibromo-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
Ácido 5-(4-Bromo-3-cloro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
Ácido 5-(4-Bromo-2-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
Ácido 5-(2,4-Difluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
10 Ácido 5-(4-Cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
Ácido 5-(4-Bromo-2-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
Ácido 5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
Ácido 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
Ácido 5-(3-Cloro-4-fluoro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
15 Ácido 5-(3,4-Dicloro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
Ácido 5-(3-Bromo-4-cloro-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
Ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
Ácido 5-(2,4-Bis-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
Ácido 5-(4-Cloro-2-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
20 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2-fluoro-4-trifluorometil-benciloxi)-benzoico,
Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2,4-difluoro-benciloxi)-benzoico,
Ácido 5-(4-Cloro-2-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
Ácido 5-(4-Bromo-2-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
Ácido 5-(2-Cloro-4-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
25 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2,4-dicloro-benciloxi)-benzoico,
Ácido 5-(2-Bromo-4-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
Ácido 5-(2-Bromo-4-fluoro-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
Ácido 5-(2,4-Dicloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
Ácido 5-(2-Cloro-4-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
30 Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
Ácido 5-(2-Bromo-4-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
Ácido 5-(2-Bromo-4-cloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
Ácido 5-(2-Bromo-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,

- Ácido 5-(4-Bromo-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2,4-Bis-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Fluoro-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenoximetil)-benzoico,
 5 Ácido 5-(2-Cloro-4-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2,4-dicloro-fenoximetil)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 10 Ácido 5-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3-Cloro-4-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3-Bromo-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-3-cloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 15 Ácido 5-(3-Cloro-4-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-benzoico,
 Ácido 5-(2,4-Difluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Cloro-2-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-2-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 20 Ácido 5-(4-Bromo-2-cloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2,4-Dibromo-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2,4-Bis-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2,4-difluoro-fenoximetil)-benzoico,
 25 Ácido 5-(4-Cloro-2-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-2-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-2-cloro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(2-Bromo-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(2-Bromo-4-fluoro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 30 Ácido 5-(2-Bromo-4-cloro-fenoximetil)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-(2,4-dibromo-fenoximetil)-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Dicloro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(4-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,

- Ácido 5-[(E)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 5 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-1(E)-2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 10 Ácido 5-[(E)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(3,4-Dicloro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 15 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-benzoico,
 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(2,4-difluoro-fenil)-vinil]-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 20 Ácido 2-(Ciclopropanocarbonil-amino)-5-[(E)-2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-benzoico, y
 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo consistente en
 Ácido 5-(4-Bromo-2-trifluorometil-benciloxi)-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico,
 Ácido 5-(4-Cloro-2-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 25 Ácido 5-(2-Bromo-4-trifluorometil-benciloxi)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2,4-Dicloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2-Cloro-4-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 30 Ácido 5-(2-Bromo-4-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2-Bromo-4-cloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2-Bromo-4-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2,4-Bis-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,

- Ácido 5-(4-Fluoro-2-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3-Cloro-4-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 5 Ácido 5-(3-Bromo-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(4-Bromo-3-cloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Dicloro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(4-Fluoro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 10 Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Difluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 15 Ácido 5-[(E)-2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(3,4-Dicloro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico, y
 20 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo consistente en
 Ácido 5-(2-Cloro-4-fluoro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2-Cloro-4-trifluorometoxi-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-(2-Bromo-4-cloro-fenoximetil)-2-propionilamino-benzoico,
 25 Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(2,4-Dicloro-fenil)-vinil]-2-propionilamino-benzoico,
 Ácido 5-[(E)-2-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenil)-vinil]-2-(ciclopropanocarbonil-amino)-benzoico, y
 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 como ingrediente activo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para uso como medicamento.
17. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la fabricación de un
 35 medicamento para el tratamiento de un trastorno o condición que responde a la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) en un paciente.

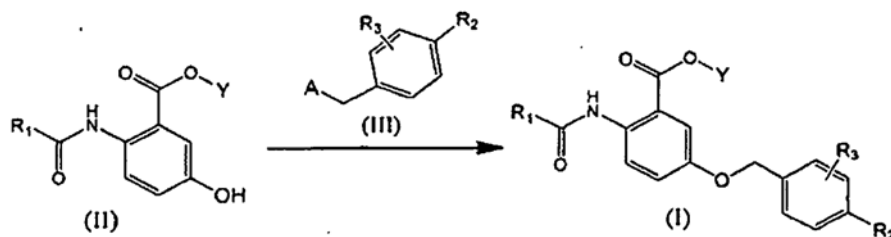
18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, donde el trastorno o condición se selecciona del grupo consistente en enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, rechazo al trasplante de órganos y neoplasia maligna.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, donde el trastorno o condición se selecciona del grupo consistente en inflamación aguda y crónica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, enfermedad inflamatoria del intestino y soriasis.

5

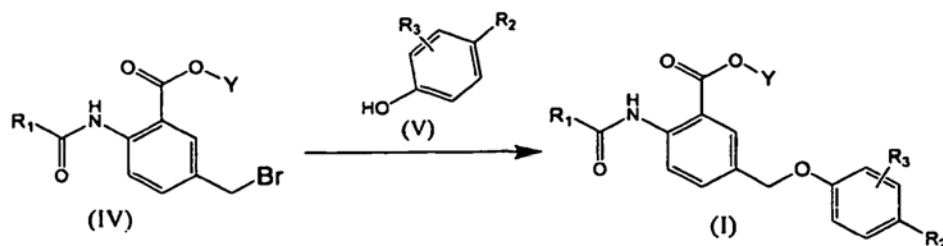
20. Un método para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

donde X en la fórmula (I) es OCH₂, mediante



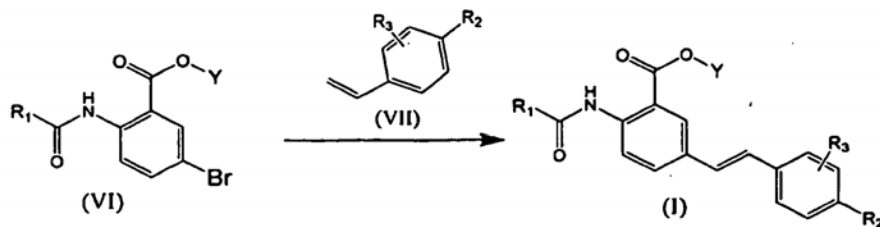
10

haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto bencílico de fórmula (III), donde A es un grupo saliente; o donde X en la fórmula (I) es CH₂O, mediante



haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto fenólico de la fórmula (V); o

donde X en la fórmula (I) es CH=CH, mediante



15

haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto estireno de la fórmula (VII).