

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 901**

51 Int. Cl.:
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 333/24 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04740561 .8**
96 Fecha de presentación: **16.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1638964**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2006**

54 Título: **NUEVOS COMPUESTOS QUE MODULAN LOS RECEPTORES DE TIPO PPAR-GAMMA Y SU UTILIZACIÓN EN COMPOSICIONES COSMÉTICAS O FARMACÉUTICAS.**

30 Prioridad:
20.06.2003 FR 0307487
24.07.2003 US 489672 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.12.2011

73 Titular/es:
GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
LES TEMPLIERS, 2400 ROUTE DES COLLES
06410 BIOT, FR

72 Inventor/es:
CLARY, Laurence;
THOREAU, Etienne;
RIVIER, Michel;
AUBERT, Jérôme;
CHANTALAT, Laurent y
VOEGEL, Johannes

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

ES 2 370 901 T3

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos que modulan los receptores de tipo PPAR-gamma y su utilización en composiciones cosméticas o farmacéuticas

La invención se relaciona, como nuevos y útiles productos industriales, con una nueva clase de compuestos que son moduladores de los receptores del tipo Receptor Activado por Proliferador de Peroxisomas del subtipo γ (PPAR γ). La invención se relaciona también con un procedimiento para prepararlos y con su utilización en composiciones farmacéuticas destinadas a uso en medicina humana o veterinaria, o alternatively en composiciones cosméticas.

La actividad de los receptores de tipo PPAR ha sido objeto de muchos estudios. Se puede mencionar, como guía, la publicación titulada "Differential Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Subtypes During the Differentiation of Human Keratinocytes", Michel Rivier et al., J. Invest. Dermatol. 111, 1998, pp. 1116-1121, en donde se enumera un gran número de referencias bibliográficas relacionadas con los receptores de tipo PPAR. También se puede mencionar como guía el informe titulado "The PPARs: From Orphan Receptors to Drug Discovery", Timothy M. Willson, Peter J. Brown, Daniel D. Sternbach y Brad R. Henke, J. Med. Chem., 2000, Vol. 43, pp. 527-550.

Los receptores PPAR activan la transcripción uniéndose a elementos de secuencias de ADN, conocidos como elementos de respuesta a los proliferadores de peroxisomas (PPRE), en forma de un heterodímero con los receptores de retinoides X (conocidos como RXR).

Se han identificado y descrito tres subtipos de PPAR humanos: PPAR α , PPAR γ y PPAR δ (o NUC1).

PPAR α se expresa principalmente en el hígado, mientras que PPAR δ es ubicuo.

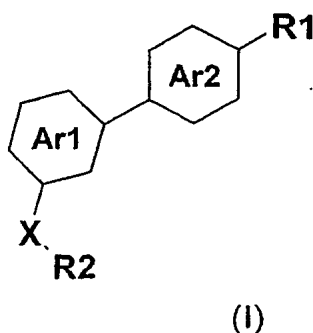
PPAR γ es el más ampliamente estudiado de los tres subtipos. Todas las referencias sugieren un papel crítico de PPAR γ en la regulación de la diferenciación de los adipocitos, donde se expresa en gran cantidad. También tiene un papel clave en la homeostasis sistémica de lípidos.

Se ha descrito, en particular en la solicitud de patente WO 96/33724, que compuestos selectivos para PPAR γ , tales como una prostaglandina-J2 o -D2, son agentes activos potenciales para el tratamiento de la obesidad y de la diabetes.

Más aún, la Solicitante ha descrito ya compuestos PPAR γ y/o su utilización en el documento FR 2.773.075 o WO 02/12210, que describe el uso de compuestos activadores de PPAR γ en la preparación de una composición farmacéutica, cuya composición está destinada a tratar trastornos cutáneos asociados a una anomalía de la diferenciación de las células epidérmicas.

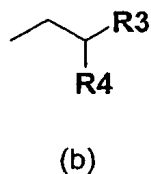
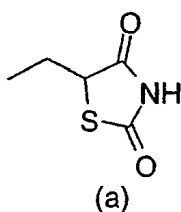
Uno de los objetivos de la presente invención es proponer una nueva clase de compuestos moduladores de PPAR γ que muestran una muy buena afinidad específica por PPAR γ .

Así, la presente invención se relaciona con compuestos correspondientes a la fórmula general (I) siguiente:



en la cual:

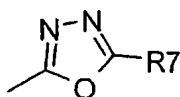
- R1 representa un radical de la fórmula (a) o (b) siguiente:



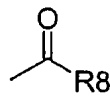
teniendo R3 y R4 los significados que se dan a continuación;

- R2 representa un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical arilo, un radical aralquilo, un radical heteroarilo, un radical heterocíclico, un radical 9-fluorenilmetilo o un radical de fórmula $(CH_2)_m(NR_5)_n(C(O,N))_pR_6$, teniendo R5, R6, m, n y p los significados dados a continuación;
- R3 representa un radical seleccionado entre las siguientes fórmulas:

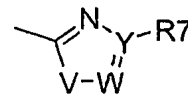
(c)



(d)

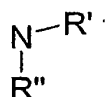


(e)



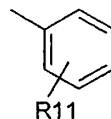
teniendo R7, R8, V, W e Y los significados dados a continuación;

- R4 representa un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical OR9 o un radical SR9 o NHR9;
- R5 y R7, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical arilo, un radical aralquilo, un radical heteroarilo o un radical heterocíclico; cuando Y representa un átomo de nitrógeno, entonces la fórmula (e) no está substituida por un radical R7;
- R6 y R8, que pueden ser idénticos o diferentes, representan:
 - un radical $O-(CH_2)_v-R_{10}$,
 - un radical hidroxilo, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical arilo, un radical aralquilo, un radical heteroarilo, un radical heterocíclico o
 - un radical



- un radical $NR'(CH_2)_vR_{10}$, teniendo R10, R', R'' y v los significados dados a continuación;
- R9 representa un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono o un radical seleccionado entre las siguientes fórmulas:

(f)

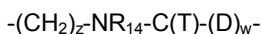
(g) $-CO-(Q)_p-R_{11}$

o

(h) α -aminoácido N-prottegido con grupos amino-protectores estándar, tales como 9-fluorenilmetilcarbamatato (Fmoc), t-butilcarbamatato (BOC), bencilo o trifluoroacetilo, teniendo R11, Q y p los significados dados a continuación;

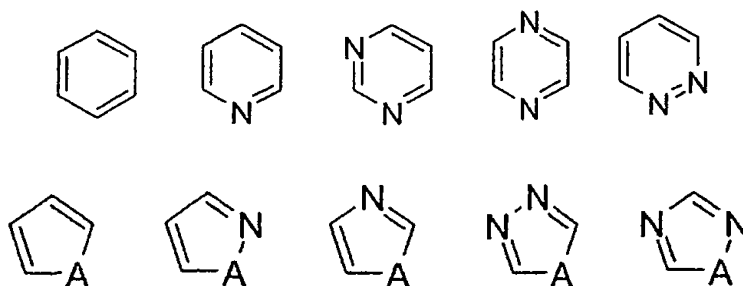
- m puede tomar los valores 0, 1 ó 2;
- n y p pueden tomar los valores 0 ó 1;
- Q representa un átomo de oxígeno o de azufre o NR₅;
- V representa un átomo de oxígeno, de nitrógeno o de azufre;
- W representa un átomo de nitrógeno o un radical C-R₅;
- Y representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono;
- Z representa un átomo de oxígeno, de nitrógeno o de azufre;
- v puede tomar los valores 1, 2 ó 3;

- R₁₀ representa un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical arilo, aralquilo, heteroarilo o heterocíclico, un radical NH-CO-R₁₂, un radical NH-CO-O-R₁₂ o C-R₁₂R₁₃ o un radical N-R₁₂R₁₃, teniendo R₁₂ y R₁₃ los significados dados a continuación;
- R' representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical heteroarilo o un radical heterocíclico;
- R'' representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical arilo, un radical aralquilo, eventualmente substituido con halógenos, un radical heteroarilo, un radical heterocíclico, un radical (CH₂)_v-R₁₀, o un radical NHR₁₀ o NR₁₀R₁₀;
- R₁₁ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical arilo, un radical aralquilo, un radical heteroarilo, un radical heterocíclico o un radical (CO)_s(Z)_tR₁₀, pudiendo s y t tomar los valores 0, 1 ó 2;
- R₁₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical arilo, un radical aralquilo, un radical heteroarilo o un radical heterocíclico;
- R₁₃ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono;
- X representa un enlazador que tiene la siguiente estructura:



teniendo D, z, T y R₁₄ los significados dados a continuación;

- T representa un átomo de oxígeno o de azufre;
- D representa un átomo de oxígeno o de azufre, un radical -NR₁₅ o un radical CH₂, teniendo R₁₅ el significado dado a continuación;
- z puede tomar los valores 0 ó 1;
- w puede tomar valores de 0 a 6; y
- R₁₄ y R₁₅ representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono;
- Ar₁ y Ar₂ pueden ser idénticos o diferentes y representan un radical aromático eventualmente substituido de fórmula:



representando A un átomo de S u O o un radical N-R₁₃;

entendiéndose que, cuando Ar₁ o Ar₂ es un radical fenilo, entonces Ar₂ o Ar₁ es necesariamente un radical heteroarilo;

y los isómeros ópticos y geométricos de dichos compuestos de fórmula (I), y también sus sales.

Cuando los compuestos según la invención están en forma de una sal de ácido carboxílico, dicha sal es preferiblemente una sal de metal alcalino, en particular la sal de sodio, una sal de metal alcalinotérreo o una sal de una amina orgánica, más particularmente de aminoácidos tales como la arginina o lisina.

Cuando los compuestos según la invención están en forma de una sal de una función amina, por ejemplo de una piridina, dicha sal es preferiblemente una sal de un átomo de halógeno, tal como el clorhidrato o el bromhidrato, o una sal de ácido orgánico, tal como un fumarato o un maleato o un nitrato.

Según la presente invención, el término "radical hidroxilo" significa el radical -OH.

Según la presente invención, el "radical alquilo" es preferiblemente un radical metilo, etilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, hexilo, heptilo, octilo o decilo.

El término "radical poliéter" significa un radical poliéter de 1 a 6 átomos de carbono interrumpido por al menos un átomo de oxígeno, tal como radicales metoximetoxi, etoximetoxi o metoxietoximetoxi.

El término "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, cloro o bromo.

El término "radical alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono" significa un radical metoxi, etoxi, isopropiloxi, terc-butoxi, hexiloxi, heptiloxi, benciloxi o fenoxi, que puede estar eventualmente substituido con un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono.

El término "radical arilo" significa un radical fenilo, bifenilo, cinamilo o naftilo, que puede estar mono- o disubstituido con un átomo de halógeno, un radical CF₃, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, una función nitro, un radical poliéter, un radical arilo, un radical benzoílo, un grupo éster de alquilo, un ácido carboxílico, un radical hidroxilo eventualmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo o una función amino eventualmente protegida con un grupo acetilo o benzoílo o eventualmente substituida con al menos un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono.

El término "radical aralquilo" significa un radical bencilo, fenetilo o 2-naftilmetilo, que puede estar mono- o disubstituido con un átomo de halógeno, un radical CF₃, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, una función nitro, un radical poliéter, un radical arilo, un radical benzoílo, un grupo éster de alquilo, un ácido carboxílico, un radical hidroxilo eventualmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo o una función amino eventualmente protegida con un grupo acetilo o benzoílo o eventualmente substituida con al menos un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono.

El término "radical heteroarilo" significa un radical piridilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, quinazolinilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, quinoxalilo, indolilo o benzofurilo, eventualmente substituido con un halógeno, un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, un radical arilo, una función nitro, un radical poliéter, un radical heteroarilo, un radical benzoílo, un grupo éster de alquilo, un ácido carboxílico, un hidroxilo eventualmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo o una función amino eventualmente protegida con un grupo acetilo o benzoílo o eventualmente substituida con un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono.

El término "radical heterocíclico" preferiblemente significa un radical morfolino, piperidino, piperazino, 2-oxo-1-piperidilo o 2-oxo-1-pirrolidinilo, eventualmente substituido con un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, un radical arilo, una función nitro, un radical poliéter, un radical heteroarilo, un radical benzoílo, un grupo éster de alquilo, un ácido carboxílico, un hidroxilo eventualmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo o una función amino eventualmente protegida con un grupo acetilo o benzoílo o eventualmente substituida con un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono.

Entre los compuestos de la fórmula (I) anterior que entran dentro del contexto de la presente invención, se pueden mencionar especialmente los siguientes compuestos (solos o como mezcla):

1. N-{4-[4-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)fenil]tiofen-2-ilmetil}-N-metilbenzamida
2. N-{5-[4-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)fenil]tiofen-3-ilmetil}-N-metilbenzamida
3. N-{5-[4-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)fenil]pirid-3-ilmetil}-N-metilbenzamida
4. N-{3-[5-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)pirid-2-il]bencil}-N-metiloctanoilamida
5. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
6. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-2-il}fenil)propanoico
7. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-[2-(3-heptil-1-metilureido)-tiazol-4-il]fenil)propanoico
8. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-[2-(3-pentil-1-metilureido)-tiazol-5-il]fenil)propanoico
9. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-[6-(3-heptil-1-metilureido)-pirid-2-il]fenil)propanoico
10. Cloruro de 2-[4-(2-carboxi-2(S)-etoxietil)fenil]-6-(3-heptil-1-metilureido)piridinio
11. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-[5-(3-heptil-1-metilureido)-2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil)propanoico
12. {3-[5-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)tiofen-2-il]bencil}metiloctanoilcarboxilamida
13. {3-[5-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)tiofen-2-il]bencil}metilhexanoilcarboxilamida
14. Ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
15. Ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
16. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
17. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(metilpentanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
18. Ácido 3-[4-(5-[(2-ciclopentilacetil)metilamino]metil]tiofen-3-il)fenil]-2(S)-etoxipropanoico
19. Ácido 3-[4-(5-[(3-ciclohexilpropionil)metilamino]metil]tiofen-3-il)fenil]-2(S)-etoxipropanoico

20. Ácido 2-etoxi-3-[6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il]propanoico
21. Ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil]propanoico
22. Ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil]propanoico
23. Ácido 2(S)-etoxi-3-[6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il]propanoico
- 5 24. Clorhidrato de ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil]propanoico
25. Ácido 3-[4-[6-(3-butil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil]-2(S)-etoxipropanoico
26. Clorhidrato del ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[6-(1-metil-3-fenilureido)pirid-2-il]fenil]propanoico
27. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[6-(1-metil-3-fenilureido)pirid-2-il]fenil]propanoico
28. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[6-(1-metil-3-naftalen-2-ilureido)pirid-2-il]fenil]propanoico
- 10 29. Ácido 3-[4-[6-(3-ciclohexil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil]-2(S)-etoxipropanoico
30. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]tiazol-2-il]propanoico
31. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[3-(1-metil-3-pentilureido)fenil]tiazol-2-il]propanoico
32. Ácido 2(S)-etoxi-3-[6-[3-(1-metil-3-pentilureido)fenil]pirid-3-il]propanoico
33. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[6-[3-[2-(4-fluorofenil)etil]-1-metilureido]pirid-2-il]fenil]propanoico
- 15 34. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil]propanoico
35. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[4-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil]propanoico
36. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[4-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil]propanoico
37. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[2-(1-metil-3-pentilureido)pirid-4-il]fenil]propanoico
38. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[2-(3-heptil-1-metilureido)pirid-4-il]fenil]propanoico
- 20 39. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[2-(3-heptil-1-metilureido)pirimidin-4-il]fenil]propanoico
40. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[2-(1-metil-3-pentilureido)pirimidin-4-il]fenil]propanoico
41. Ácido 2(S)-etoxi-3-[5-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]furan-2-il]propanoico
42. Ácido 2(S)-etoxi-3-[5-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]tiofen-2-il]propanoico
43. Ácido 2(S)-etoxi-3-[2-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirimidin-5-il]propanoico
- 25 44. Ácido 2(S)-etoxi-3-[6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il]propanoico
45. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[5-(3-heptil-1-metilureido)tiofen-2-il]fenil]propanoico
46. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[5-[[metil(6-propoxinaftalen-2-carbonil)amino]metil]furan-2-il]fenil]propanoico
47. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[5-(3-heptil-1-metilureido)furan-2-il]fenil]propanoico
48. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[5-[[metil(6-propoxinaftalen-2-carbonil)amino]metil]tiofen-2-il]fenil]propanoico
- 30 49. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[4-[[metil(6-propoxinaftalen-2-carbonil)amino]metil]tiofen-2-il]fenil]propanoico
50. Ácido 3-(6-[3-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-metilureido]fenil]pirid-3-il)-2(S)-etoxipropanoico
51. Ácido 2(S)-etoxi-3-[6-[3-[[metil(6-propoxinaftalen-2-carbonil)amino]metil]fenil]pirid-3-il]propanoico
52. Ácido 2(S)-etoxi-3-(6-[3-[(heptanoilmetilamino)metil]fenil]pirid-3-il]propanoico
53. Ácido 2(S)-etoxi-3-(6-[3-[(hexanoilmetilamino)metil]fenil]pirid-3-il]propanoico
- 35 54. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-[5-[(metiloctanoilamino)metil]furan-2-il]fenil]propanoico
55. N-[3-[5-(3-Hidroxi-2(S)-fenilaminobut-3-enil)pirid-2-il]bencil]-N-metiloctanoilcarboxilamida
56. Ácido 2(S)-etoxi-3-[6'-(3-heptil-1-metilureido)-[2,2']bipiridil-5-il]propanoico
57. 1-(3-[2-(2(S)-Etoxi-3-(4-metilpiperid-1-il)-3-oxopropil]tiazol-4-il]fenil)-1-metil-3-pentilurea
58. 1-(3-[5-[2(S)-Etoxi-2-(5-propil[1,3,4]oxadiazol-2-il)etil]pirimidin-2-il]fenil)-3-heptil-1-metilurea
- 40 59. 1-[6-[4-(2(S)-Etoxi-3-oxo-3-piperid-1-ilpropil]fenil]pirid-2-il]-1-metil-3-pentilurea
60. 1-[6-[4-[2(S)-Etoxi-3-(4-metilpiperid-1-il)-3-oxopropil]fenil]pirid-2-il]-1-metil-3-pentilurea
61. 1-[6-[4-(2(S)-Etoxi-3-morfolin-4-il-3-oxopropil]fenil]pirid-2-il]-1-metil-3-pentilurea
62. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-[5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il]fenil]propanoico
63. {4-[4-(2(S)-Etoxi-3-oxo-3-piperid-1-ilpropil]fenil]tiofen-2-ilmetil}metilhexanoilcarboxilamida
- 45 64. {4-[4-[2(S)-Etoxi-3-(4-metilpiperid-1-il)-3-oxopropil]fenil]tiofen-2-ilmetil}metilhexanoilcarboxilamida
65. {4-[4-(2(S)-Etoxi-3-morfolin-4-il-3-oxopropil]fenil]tiofen-2-ilmetil}metilhexanoilcarboxilamida
66. {4-[4-(2(S)-Etoxi-3-oxo-3-piperid-1-ilpropil]fenil]tiofen-2-ilmetil}metiloctanoilcarboxilamida
67. {4-[4-[2(S)-Etoxi-3-(4-metilpiperid-1-il)-3-oxopropil]fenil]tiofen-2-ilmetil}metiloctanoilcarboxilamida
68. 1-[3-[5-(2(S)-Etoxi-3-oxo-3-piperid-1-ilpropil]pirid-2-il]fenil]-1-metil-3-pentilurea
- 50 69. 1-(3-[5-[2(S)-Etoxi-3-(4-metilpiperid-1-il)-3-oxopropil]pirid-2-il]fenil)-1-metil-3-pentilurea
70. 1-[3-[5-(2(S)-Etoxi-3-morfolin-4-il-3-oxopropil]pirid-2-il]fenil]-1-metil-3-pentilurea
71. 1-[3-[2-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)pirimidin-5-il]fenil]-3-heptil-1-metilurea
72. 1-[3-[2-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)pirimidin-5-il]fenil]-1-metil-3-pentilurea
73. Ácido 2(S)-etoxi-3-[5-[3-(1-metil-3-pentilureido)fenil]pirimidin-2-il]propanoico
- 55 74. Ácido 2(S)-etoxi-3-[6-[4-fluoro-3-(1-metil-3-pentilureido)fenil]pirid-3-il]propanoico
75. Ácido 2(S)-etoxi-3-[2-fluoro-4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil]propanoico
76. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[5-(1-metil-3-pentilureido)tiofen-2-il]fenil]propanoico
77. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[5-(3-heptil-1-metilureido)tiofen-2-il]fenil]propanoico
78. Ácido 2(S)-metilamino-3-(4-[5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il]fenil]propanoico
- 60 79. Ácido 2(S)-etilamino-3-(4-[5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il]fenil]propanoico
80. Ácido 2(S)-etilamino-3-(4-[5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il]fenil]propanoico
81. Ácido 3-(4-[5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il]fenil)-2(S)-metilaminopropanoico
82. Ácido 2(S)-etilamino-3-[4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil]propanoico
83. Ácido 2(S)-etilamino-3-[4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil]propanoico

84. Ácido 3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}-2(S)-metilaminopropanoico
85. Ácido 2(S)-metilamino-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
86. Ácido 2(S)-ciclopropilmetoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
87. Ácido 2(S)-etoxi-3-[6'-(1-metil-3-pentilureido)-[2,2']bipiridil-5-il]propanoico
- 5 88. Ácido 2(S)-etoxi-3-(6-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}pirid-3-il)propanoico
89. Ácido 2(S)-etoxi-3-(6-{5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}pirid-3-il)propanoico
90. Fumarato de 2-[4-(2-carboxi-2(S)-etoxietil)fenil]-6-(3-heptil-1-metilureido)piridinio
91. Maleato de 2-[4-(2-carboxi-2(S)-etoxietil)fenil]-6-(3-heptil-1-metilureido)piridinio
92. Ácido 3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}-2(S)-propoxipropanoico
- 10 93. Ácido 2(S)-isopropoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
94. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-(5-[(3-1H-indol-3-ilpropionil)metilamino]metil]tiofen-3-il)fenil]propanoico
95. Ácido 3-{4-[6-(3-pentil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}-2-metilpropanoico
96. Ácido 3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}-2-metilpropanoico
97. Ácido 2-metil-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-2-il}fenil)propanoico
- 15 98. Ácido 3-{6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il}-2-metilpropanoico
99. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{4-[1-metil-3-(2-piperidin-1-iletil)ureido]piridin-2-il}fenil)propanoico
100. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{4-[1-metil-3-(3-fenilpropil)ureido]piridin-2-il}fenil)propanoico
101. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{4-[1-metil-3-(4-fenilbutil)ureido]piridin-2-il}fenil)propanoico
102. Ácido 3-14-[4-(3-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-1-metilureido)piridin-2-il]fenil}-2(S)-etoxipropanoico
- 20 103. Ácido 3-(4-{4-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-metilureido]piridin-2-il}fenil)-2(S)-etoxipropanoico
104. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-(4-{3-[2-(1H-imidazol-2-il)etil]-1-metilureido]piridin-2-il}fenil)propanoico
105. Ácido 3-(4-{4-[3-(2-dimetilaminoetil)-1-metilureido]piridin-2-il}fenil)-2(S)-etoxipropanoico
106. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{4-(1-metil-3-naftalen-2-ilureido)piridin-2-il}fenil)propanoico
107. Ácido 3-(4-[6-(3-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-1-metilureido)piridin-2-il]fenil)-2(S)-etoxipropanoico
- 25 108. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{6-[1-metil-3-(3-fenilpropil)ureido]piridin-2-il}fenil)propanoico
109. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{6-[1-metil-3-(2-piperidin-1-iletil)ureido]piridin-2-il}fenil)propanoico
110. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{6-[1-metil-3-(4-fenilbutil)ureido]piridin-2-il}fenil)propanoico
111. Ácido 3-(4-{6-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-metilureido]piridin-2-il}fenil)-2(S)-etoxipropanoico
112. Ácido 3-(4-{6-[3-(2-dimetilaminoetil)-1-metilureido]piridin-2-il}fenil)-2(S)-etoxipropanoico
- 30 113. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-(6-{3-[2-(1H-imidazol-2-il)etil]-1-metilureido]piridin-2-il}fenil)propanoico
114. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-(6-(1-metil-3-pentiltioureido)piridin-2-il]fenil)propanoico
115. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-(6-(1-metil-3-heptiltioureido)piridin-2-il]fenil)propanoico
116. Ácido 2(S)-etoxi-3-[6-(3-(3-heptil-1-metiltioureido)fenil]piridin-3-il)propanoico
117. Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-(4-(3-heptil-1-metiltioureido)piridin-2-il]fenil)propanoico
- 35 118. Ácido 2(S)-etoxi-3-(6-{3-[1-metil-3-(2-piperidin-1-iletil)ureido]fenil]piridin-3-il)propanoico
119. Ácido 3-(6-{3-[3-(2-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-iletil)-1-metilureido]fenil]piridin-3-il)-2(S)-etoxipropanoico
120. Ácido 2(S)-etoxi-3-(6-{3-[1-metil-3-(3-fenilpropil)ureido]fenil]piridin-3-il)propanoico
121. Ácido 3-(6-{3-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-metilureido]fenil]piridin-3-il)-2(S)-etoxipropanoico.

Según la presente invención, los compuestos de fórmula (I) más particularmente preferidos son aquéllos que tienen al menos una de las características siguientes:

- R1 representa un radical de fórmula (a) o (b); en caso de que R1 corresponda a la fórmula (b), R3 es preferiblemente un radical de fórmula (d), siendo R8 un hidroxilo, NR'R" o un radical heterocíclico y siendo R4 preferiblemente un radical de fórmula OR9 donde R9 es un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono o un grupo de fórmula (f), siendo R11 un hidrógeno o un grupo COOR10;
- R2 representa un radical alquilo, arilo o heteroarilo;
- X representa el enlace de estructura -CH₂N(R₁₄)CO- o -N(R₁₄)-CO-(D)_w-, donde w = 0 ó 1;
- los compuestos preferidos contienen al menos un grupo Ar1 o Ar2 de tipo piridina, tiazol, pirimidina, tiofeno o triazol.

Se da a continuación una descripción general de la preparación de los compuestos de fórmula general (I) donde R1 es de fórmula (b), tales como los compuestos 12 a 16 y 25 a 30 de las Figuras 1, 2, 3 y 4 adjuntas.

El esquema de reacción descrito en la Figura 1 es un esquema general para obtener derivados monoheterocíclicos o diheterocíclicos. Se utiliza particularmente en el caso en que Ar2 es un fenilo, ya que el compuesto 2 puede ser entonces adquirido comercialmente.

Se puede obtener el compuesto 1 donde R" es igual a NR₁₄G a partir del derivado amino por monoprotección, por ejemplo con un grupo protector G, por ejemplo de tipo "boc", "fmoc" o acetilo, seguida de una alquilación con un haluro de alquilo en presencia de una base, tal como hidruro de sodio. El compuesto 1 para el cual R" es igual a CH₂NR₁₄G es generalmente preparado por una reacción de aminación reductora sobre una función aldehído.

Se obtiene el intermediario 3 por una copulación de Suzuki entre un ácido arilborónico, tal como el ácido 4-formilben-

cenoborónico, o un ácido heteroarilborónico, que está disponible comercialmente o se prepara con anterioridad a partir del correspondiente derivado halo, y un derivado heteroarilo halogenado, por ejemplo la (6-bromo-2-piridil)metilamina o la (5-bromo-2-tiazolil)metilamina, eventualmente protegido con un grupo G como se ha definido anteriormente.

5 Se prepara el compuesto 4 por copulación de un reactivo quiral de Evans, por ejemplo (S)-4-benciloxazolidin-2-ona, y de un cloruro de ácido, por ejemplo de un ácido alcoxiacético o aralcoxiacético en caso de $Y=O$, que es preferiblemente de disponibilidad comercial, en presencia de una base, por ejemplo butillitio.

10 Se obtiene el intermediario quiral 5 por adición enantioselectiva del compuesto 4 al intermediario 3, en presencia de un derivado de boro.

Se obtiene el compuesto 6 por deshidroxilación del compuesto 5 utilizando la reacción de Barton: formación de un enlace tiocarbónico entre el grupo hidroxilo que se ha de eliminar y el clorotioformiato de fenilo, seguida de calentamiento a 110°C en presencia de hidruro de tributilestaño y un agente de radicales libres, AIBN.

15 Se pueden preparar los intermediarios 9 y 11 tras desprotección de la amina (-G) por adición a un isocianato o un tioisocianato si $D = NR_{15}$ o a un haluro de ácido si $D = CH_2$. Se realiza la hidrólisis de la parte benciloxazolidin-2-ona para obtener el compuesto 12 en condiciones que permitan la conservación de la estereoquímica del C-OR₉, por ejemplo con 1,5 equivalentes de solución acuosa 1M de hidróxido de litio en tetrahidrofurano, a temperatura ambiente.

20 Los compuestos heterocíclicos 13 y 14 son sintetizados por métodos estándar para sintetizar heterociclos, con, en el caso del compuesto 14, condensación de hidrazida butírica y ciclación por calentamiento a 105°C en presencia de oxiclورو de fósforo.

25 Se pueden preparar los ésteres 15, por ejemplo, por esterificación con alcoholes $HO(CH_2)_nR_{10}$.

30 Se obtienen los compuestos 16 mediante una reacción de amidación con una amina del tipo HNR'R".

Se describe otra ruta de reacción para obtener los compuestos 12 a 16 en la Figura 2.

La variación del esquema de reacción surge esencialmente en la producción del derivado 5.

35 Concretamente, también se puede obtener el intermediario 5 como se describe en la Figura 2 mediante una copulación de Suzuki entre el ácido borónico 18 y el derivado 19, que es un análogo del compuesto 34 para el cual $G = R_9$. Esta ruta sintética es particularmente adecuada para obtener derivados para los cuales Ar1 es un fenilo. Cuando Ar1 es un heterociclo aromático, se debe preparar el correspondiente ácido borónico con anterioridad según los métodos estándar.

40 Se obtiene el derivado 19 según el esquema descrito en la Figura 5: se realiza la preparación del compuesto 32 por copulación de un reactivo quiral de Evans, por ejemplo la (S)-4-benciloxazolidin-2-ona, y de un cloruro de ácido, estando la función Y eventualmente protegida con un grupo G o alquilada, el cual preferiblemente puede ser adquirido comercialmente, en presencia de una base, por ejemplo butillitio. La condensación del derivado 32 con el aldehído halogenado 31 permite la producción del compuesto 33. Mediante una reacción de deshidroxilación de Barton, se obtiene el compuesto 34, o 19 cuando la función Y está alquilada con un grupo R₉.

45 Se obtiene el derivado 34 por deshidroxilación del compuesto 33 utilizando la reacción de Barton, habiéndose obtenido el intermediario quiral 33 por adición enantioselectiva del compuesto 32 al aldehído aromático halogenado 31, en presencia de un derivado de boro. Para los compuestos donde Y es igual a N y Ar2 es un fenilo, se puede obtener el intermediario 36 a partir del éster metílico de 4-bromofenilalanina (L o D) o del éster metílico de tirosina (L o D) por adición a un haluro de ácido ($n = 1$) o alquilación usando un haluro de alquilo ($n = 0$).

50 Se puede usar otra ruta sintética, descrita en las Figuras 3 y 4.

55 Se obtiene el intermediario 20 por una copulación de Suzuki entre el ácido arilborónico 18, tal como el ácido 3-formilbencenoborónico, o el ácido heteroarilborónico, que se puede adquirir comercialmente o preparar de antemano a partir del correspondiente derivado halo, y el derivado 36 (Figura 3). También se puede obtener el compuesto 20 por una reacción de Suzuki entre un derivado heteroarilo halogenado y un derivado borónico 51 preparado de antemano. Se sigue esta ruta frecuentemente en el caso de un grupo Ar2, tal como un fenilo (Figura 4).

60 Se puede preparar el intermediario 36 a partir del compuesto 34 como se muestra en la Figura 5, tras desprotección de la amina (-G) por adición a un haluro de ácido ($n = 1$) o alquilación con un haluro de alquilo ($n = 0$).

- Otra ruta para preparar el compuesto 36, en caso de Ar₂ igual a un fenilo, consiste en abrir un epóxido quirál, por ejemplo glicidato de 2(S)-metilo, con un derivado monocuprato formado a partir de 1,4-dibromobenceno, seguido de una acilación o alquilación enantioselectiva, por ejemplo en presencia de un haluro de alquilo y óxido de plata. Se obtiene entonces el compuesto 51 por reacción del compuesto 36 con bis(pinacolato)diborano en presencia de un catalizador basado en paladio y acetato de potasio en dimetilformamida.
- Se pueden preparar los intermediarios 22 y 24 tras desprotección de la amina (-G) (compuestos 21 y 23) por adición a un isocianato o un tioisocianato si D = NR₁₅ o a un haluro de ácido si D = CH₂.
- Se lleva a cabo la hidrólisis de la benciloxazolidin-2-ona o la parte de éster de alquilo para obtener el compuesto 25 en condiciones que permitan que se conserve la estereoquímica del C-OR₆, por ejemplo con 1,5 equivalentes de solución acuosa 1M de hidróxido de litio en tetrahidrofurano, a temperatura ambiente.
- Se convierte el compuesto 25 así obtenido en los compuestos 26, 27, 28 y 29 según los métodos descritos sucesivamente para obtener los derivados 13, 14, 15 y 16.
- A continuación se da una descripción general de la preparación de los compuestos de fórmula general (I) donde R₁ es de fórmula (a) (compuesto 44 de las Figuras 6 y 7 adjuntas).
- El esquema de reacción descrito en la Figura 6 es un esquema general para obtener derivados monoheterocíclicos o diheterocíclicos para los que las variaciones de grupos R₂ se producen al final de la síntesis.
- La condensación de 2,4-tiazolidinodiona con el aldehído 3 (obtenido como se ha descrito anteriormente) en presencia de acetato de piperidinio, por ejemplo, da el compuesto 37.
- Se obtiene el intermediario 38 por reducción de la función nitro con cloruro de estaño en presencia de ácido clorhídrico. Se obtienen los intermediarios 39 y 40 por desprotección de la amina (-G).
- Se pueden preparar los compuestos 41 y 42, que pueden agruparse conjuntamente bajo el compuesto 43 (Z = 0 o Z = 1, respectivamente), por adición a un isocianato o un tioisocianato si D = NR₁₅ o a un haluro de ácido si D = CH₂.
- Se obtiene el compuesto 44, por ejemplo, por hidrogenación del compuesto 43 bajo una presión de 3 atmósferas, en presencia de paladio sobre carbón en un solvente, por ejemplo dioxano.
- El esquema de reacción descrito en la Figura 7 es un esquema para el cual se introducen los diversos grupos R₂ al comienzo de la síntesis.
- Se obtiene el compuesto 45 por reducción de la función nitro del compuesto 1. Se obtienen los intermediarios 46 y 47 por desprotección de la función amina (-G).
- Se obtienen los intermediarios 48 y 49 por adición a un isocianato o un tioisocianato si D = NR₁₅ o a un haluro de ácido si D = CH₂.
- Mediante una reacción de Suzuki entre los compuestos 48 ó 49 y el ácido borónico 2, se obtiene el compuesto 50.
- La condensación de 2,4-tiazolidinodiona con el aldehído 50, es decir, el compuesto 41 si z = 0 o el compuesto 42 si z = 1 (obtenidos como se ha descrito anteriormente), en presencia de acetato de piperidinio, por ejemplo, da el compuesto 43.
- Se obtiene el compuesto 44, por ejemplo, por hidrogenación del compuesto 43 bajo una presión de 3 atmósferas, en presencia de paladio sobre carbón, en un solvente, por ejemplo dioxano.
- Los compuestos según la invención muestran propiedades moduladoras sobre los receptores de tipo PPAR. Se mide esta actividad sobre los receptores PPAR α , δ y γ en una prueba de transactivación y se cuantifica mediante la constante de disociación K_{dapp} (aparente), como se describe en el Ejemplo 29.
- Los compuestos preferidos de la presente invención tienen una constante de disociación inferior o igual a 5.000 nM y ventajosamente inferior o igual a 1.000 nM.
- Preferiblemente, los compuestos son moduladores de receptores del tipo específico PPAR γ , es decir, que tienen una razón entre la K_{dapp} para los receptores PPAR α y PPAR δ y la K_{dapp} para los receptores PPAR γ superior o igual a 10. Preferiblemente, esta razón PPAR γ /PPAR α o PPAR γ /PPAR δ es superior o igual a 50 y más ventajosamente superior o igual a 100.

Son también un objeto de la presente invención, como productos medicinales, los compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente.

5 Es un objeto de la presente invención el uso de los compuestos de fórmula (I) para fabricar una composición para regular y/o restaurar el metabolismo de los lípidos cutáneos.

Los compuestos según la invención son también particularmente adecuados en los siguientes campos de tratamiento:

- 10 1) para tratar afecciones dermatológicas asociadas a un trastorno de la queratinización relacionado con la diferenciación y con la proliferación, en particular para tratar el acné común, los comedones, los polimorfos, la rosácea, el acné noduloquístico, el acné conglobata, el acné senil y el acné secundario, tal como el acné solar, medicinal u ocupacional;
- 15 2) para tratar otros tipos de trastorno de la queratinización, en particular la ictiosis, las condiciones ictiosiformes, la enfermedad de Darier, la queratodermia palmoplantar, la leucoplaquia y las condiciones leucoplaquiformes y el liquen cutáneo o mucoso (oral);
- 3) para tratar otras afecciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin trastorno de la proliferación celular, y en particular todas las formas de psoriasis, ya sea psoriasis cutánea, mucosa o ungueal, e incluso la artritis psoriásica, o alternativamente la atopía cutánea, tal como el
- 20 eczema, o la atopía respiratoria, o la hipertrofia gingival;
- 4) para tratar todas las proliferaciones dérmicas o epidérmicas, ya sean benignas o malignas y ya sean de origen vírico o no, tales como las verrugas comunes, las verrugas planas y la epidermodisplasia verruciforme, las papilomatosis orales o floridas, el linfoma T y proliferaciones que puedan estar inducidas por la luz ultravioleta, en particular en el caso del epiteloma basocelular y espinocelular, y también cualquier lesión precancerosa cutánea, tal como los queratoacantomas;
- 25 5) para tratar otros trastornos dermatológicos, tales como las dermatitis inmunes, como el lupus eritematoso, las enfermedades bullosas inmunes y las enfermedades del colágeno, tales como la esclerodermia;
- 6) en el tratamiento de afecciones dermatológicas o sistémicas con un componente inmunológico;
- 7) en el tratamiento de trastornos cutáneos debidos a exposición a la radiación UV, y también para reparar o combatir el envejecimiento de la piel, ya sea envejecimiento fotoinducido o cronológico, o para reducir las queratosis y pigmentaciones actínicas, o cualquier patología asociada al envejecimiento cronológico o actínico, tal como la xerosis;
- 30 8) para combatir trastornos de la función sebácea, tales como la hiperseborrea del acné, la seborrea simple o la dermatitis seborreica;
- 9) para prevenir o tratar trastornos de la cicatrización o para prevenir o reparar las estrías;
- 35 10) en el tratamiento de trastornos de la pigmentación, tales como la hiperpigmentación, el melasma, la hipopigmentación o el vitíligo;
- 11) en el tratamiento de afecciones del metabolismo de los lípidos, tales como la obesidad, la hiperlipemia, la diabetes no insulino-dependiente o el síndrome X;
- 40 12) en el tratamiento de afecciones inflamatorias, tales como la artritis;
- 13) en el tratamiento o la prevención de condiciones cancerosas o precancerosas;
- 14) en la prevención o el tratamiento de la alopecia de diversos orígenes, en particular la alopecia causada por quimioterapia o radiación;
- 45 15) en el tratamiento de trastornos del sistema inmune, tales como el asma, la diabetes mellitus de tipo I, la esclerosis múltiple u otras disfunciones selectivas del sistema inmune; o
- 16) en el tratamiento de afecciones del sistema cardiovascular, tales como la arteriosclerosis o la hipertensión.

50 Es también un objeto de la presente invención una composición farmacéutica o cosmética que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

La composición según la invención puede ser administrada enteral, parenteral, tópica u ocularmente. La composición farmacéutica está preferiblemente envasada en una forma adecuada para aplicación tópica.

55 Para la vía enteral, la composición, más particularmente la composición farmacéutica, puede estar en forma de tabletas, cápsulas de gel, tabletas recubiertas de azúcar, jarabes, suspensiones, soluciones, polvos, gránulos, emulsiones o vesículas lipídicas o poliméricas o nanoesferas o microesferas para permitir una liberación controlada. Para la vía parenteral, la composición puede estar en forma de soluciones o suspensiones para infusión o para inyección.

60 Los compuestos según la invención son generalmente administrados a una dosis diaria de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal en 1 a 3 tomas de dosificación.

Los compuestos son usados sistémicamente a una concentración generalmente de entre el 0,001% y el 10% en peso y preferiblemente de entre el 0,01% y el 1% en peso en relación al peso de la composición.

Para la vía tópica, la composición farmacéutica según la invención está más particularmente destinada al tratamiento de la piel y las membranas mucosas y puede estar en forma de ungüentos, cremas, leches, bálsamos, polvos, compresas impregnadas, syndets, soluciones, geles, sprays, espumas, suspensiones, barras, lociones, champús o bases de lavado. También puede estar en forma de suspensiones de vesículas lipídicas o poliméricas o nanoesferas o microesferas o parches poliméricos e hidrogeles para permitir una liberación controlada. Esta composición para vía

tópica puede estar en forma anhidra, en forma acuosa o en forma de una emulsión.

Los compuestos son usados tópicamente a una concentración generalmente de entre el 0,001% y el 10% en peso, preferiblemente de entre el 0,01% y el 1% en peso, en relación al peso total de la composición.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención hallan también una aplicación en el campo cosmético, en particular en la higiene corporal y capilar y más particularmente para regular y/o restaurar el metabolismo de los lípidos cutáneos.

Es, por lo tanto, también un objeto de la invención el uso cosmético de una composición que contiene, en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos uno de los compuestos de fórmula (I) para la higiene corporal o capilar.

La composición cosmética según la invención que contiene, en un soporte cosméticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) o un isómero óptico o geométrico del mismo, o una sal del mismo, puede estar habitualmente en forma de crema, leche, loción, gel, suspensiones de vesículas lipídicas o poliméricas o nanoesferas o microesferas, compresas impregnadas, soluciones, sprays, espumas, barras, jabones, champús o bases de lavado.

La concentración de compuesto de fórmula (I) en la composición cosmética es de entre el 0,0001% y el 2% en peso en relación al peso total de la composición.

Las composiciones farmacéuticas y cosméticas descritas anteriormente pueden también contener aditivos inertes o incluso farmacodinámicamente activos en cuanto a las composiciones farmacéuticas, o combinaciones de estos aditivos, y especialmente:

- agentes humectantes;
- potenciadores del sabor;
- agentes conservantes, tales como ésteres del ácido para-hidroxibenzoico;
- estabilizantes;
- reguladores de la humedad;
- reguladores del pH;
- modificadores de la presión osmótica;
- emulsionantes;
- agentes filtrantes del UV-A y del UV-B;
- antioxidantes, tales como α -tocoferol, butilhidroxianisol o butilhidroxitolueno, superóxido dismutasa, ubiquinol o ciertos agentes quelantes de metales;
- agentes despigmentantes, tales como hidroquinona, ácido azelaico, ácido cafeico o ácido cójico;
- emolientes;
- humectantes, por ejemplo glicerol, PEG 400, tiamorfolinona y sus derivados o urea;
- agentes antiseborreicos o antiacné, tales como S-carboximetilcisteína, S-bencilcisteamina, sus sales o sus derivados o peróxido de benzoílo;
- antibióticos, por ejemplo eritromicina y sus ésteres, neomicina, clindamicina y sus ésteres y tetraciclinas;
- agentes antifúngicos, tales como ketoconazol o polimetilen-4,5-isotiazolidonas-3;
- agentes para promover la regeneración del cabello, por ejemplo Minoxidilo (3-óxido de 2,4-diamino-6-piperidinopirimidina) y sus derivados, diazóxido (1,1-dióxido de 7-cloro-3-metil-1,2,4-benzotiadiazina) y fenitoína (5,4-difenilimidazolidino-2,4-diona);
- agentes antiinflamatorios no esteroideos;
- carotenoides, y especialmente el β -caroteno;
- agentes antipsoriásicos, tales como antralina y sus derivados;
- ácido eicosa-5,8,11,14-tetraenoico y ácido eicosa-5,8,11-trienoico y ésteres y amidas de los mismos;
- retinoides, es decir, ligandos de los receptores RAR o RXR, que pueden ser naturales o sintéticos;
- corticosteroides o estrógenos;
- α -hidroxiácidos y α -cetoácidos o sus derivados, tales como ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido glicérico o ácido ascórbico, y también sus sales, amidas o ésteres, o β -hidroxiácidos o sus derivados, tales como ácido salicílico y sus sales, amidas o ésteres;
- bloqueadores de canales iónicos, tales como bloqueadores de los canales del potasio;
- o alternativamente, más en particular para las composiciones farmacéuticas, en combinación con productos medicinales que se sabe interfieren con el sistema inmune (por ejemplo ciclosporina, FK 506, glucocorticoides, anticuerpos monoclonales, citoquinas o factores de crecimiento, etc.).

No es necesario decir que una persona experta en la técnica cuidará de seleccionar el/los compuesto(s) eventual(es) que se ha(n) de añadir a estas composiciones de tal forma que las propiedades ventajosas intrínsecamente asociadas a la presente invención no resulten afectadas, o no lo sean substancialmente, de forma adversa por la adición contemplada.

Otro objeto de la invención se relaciona con un procedimiento cosmético para embellecer la piel, caracterizado por aplicar una composición que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente a la piel. La regulación y/o restauración del metabolismo de los lípidos cutáneos hace posible la obtención de una piel cuyo aspecto superficial está embellecido.

Se darán ahora varios ejemplos de la producción de compuestos activos de fórmula (I) según la invención y también resultados de actividad biológica para dichos compuestos y diversas formulaciones concretas basadas en dichos compuestos, a modo de ilustración y sin naturaleza limitante.

Ejemplo 1: N-{4-[4-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)fenil]tiofen-2-ilmetil}-N-metilbenzamida

(a) (4-Bromotiofen-2-ilmetil)metilamina

Se añaden sucesivamente 18 g (260 mmol) de clorhidrato de metilamina y luego 7,5 g (100 mmol) de cianoborohidruro de sodio a una solución de 10 g (50 mmol) de 4-bromo-2-tiofenocarboxaldehído en 150 ml de metanol. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas y se filtra luego a vacío. Después de evaporar el filtrado a sequedad, se recoge el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica obtenida con una solución 1N de ácido clorhídrico. Se trata la fase acuosa así obtenida con una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío. Se obtienen 4,5 g (44%) de (4-bromotiofen-2-ilmetil)metilamina.

(b) N-(4-Bromotiofen-2-ilmetil)-N-metilbenzamida

Se añaden 2,8 ml (24 mmol) de cloruro de benzoilo gota a gota a una solución de 4,5 g (22 mmol) de (4-bromotiofen-2-ilmetil)metilamina y 6 ml (44 mmol) de trietilamina en 75 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se elimina el precipitado por filtración y se concentra el filtrado a vacío. Se recoge el residuo en diclorometano y se lava con agua.

Se seca la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 8/2 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 4,8 g (71%) de N-(4-bromotiofen-2-ilmetil)-N-metilbenzamida en forma de aceite.

(c) N-[4-(4-Formilfenil)tiofen-2-ilmetil]-N-metilbenzamida

Se añaden 3 g (20 mmol) de ácido 4-formilbencenoborónico a una solución de 4,75 g (15 mmol) de N-(4-bromotiofen-2-ilmetil)-N-metilbenzamida en 60 ml de tolueno, seguido de adición gota a gota de 5,5 g (40 mmol) de una solución acuosa de carbonato de potasio. Se desgasifica el medio de reacción, se añaden entonces 530 mg (0,5 mmol) de tetrakis [laguna] paladio y se calienta el medio a 80°C durante 18 horas. Tras extracción con acetato de etilo y lavado con agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 1/1 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 4 g (78%) de N-[4-(4-formilfenil)tiofen-2-ilmetil]-N-metilbenzamida.

(d) N-{4-[4-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)fenil]tiofen-2-ilmetil}-N-metilbenzamida

Se somete a reflujo una solución de 4 g (9 mmol) de N-[4-(4-formilfenil)tiofen-2-ilmetil]-N-metilbenzamida, 1,1 g (9 mmol) de 2,4-tiazolidinodiona y 0,3 g (1,8 mmol) de acetato de piperidinio en 40 ml de tolueno durante 2 horas en un sistema Dean-Stark. Se enfría el medio de reacción y se elimina el precipitado por filtración a vacío. Se obtienen 3 g (78%) de N-{4-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)fenil]tiofen-2-ilmetil}-N-metilbenzamida.

(e) N-{4-[4-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)fenil]tiofen-2-ilmetil}-N-metilbenzamida

Se añaden 2 g (1 equivalente masa) de paladio sobre carbón a una solución de 2 g (4,6 mmol) de N-{4-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)fenil]tiofen-2-ilmetil}-N-metilbenzamida en 20 ml de dioxano previamente desgasificado y se pone el medio de reacción bajo 3 atm. de hidrógeno a 50°C durante 6 horas. Después de eliminar por filtración el paladio a través de Celite, se concentra el filtrado a vacío. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 9,5/0,5 de diclorometano/metanol. Se obtienen 1,5 g (75%) de N-{4-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)fenil]tiofen-2-ilmetil}-N-metilbenzamida en forma de sólido con un punto de fusión de 134°C.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 2,98-3,10 (m, 3H); 3,15 (dd, J = 22 Hz, J = 7 Hz, 1H); 3,52 (dd, J = 6,1 Hz, J = 22 Hz, 1H); 4,53

(dd, J = 6,1 Hz, J = 15 Hz, 1H); 4,63-4,89 (m, 2H); 7,15-7,54 (m, 11H); 8,94 (s, 1H).

Ejemplo 2: N-[5-[4-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)fenil]tiofen-3-ilmetil]-N-metilbenzamida

5 (a) Tiofeno-3-carboxilato de etilo

Se añaden gota a gota 13 ml (200 mmol) de cloruro de tionilo, a 0°C, a una solución de 9 g (70 mmol) de ácido 3-tiofenocarboxílico y 86 mg (0,7 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 100 ml de etanol. Se agita el medio de reacción de 0°C a la temperatura ambiente a lo largo de 48 horas y se evapora luego a sequedad. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 1/1 de heptano/diclorometano. Se obtienen 10 g (91%) de tiofeno-3-carboxilato de etilo.

(b) 5-Bromotiofeno-3-carboxilato de etilo

15 Se añaden por porciones 20 g (147 mmol) de cloruro de aluminio a una solución de 10 g (67 mmol) de tiofeno-3-carboxilato de etilo en 160 ml de diclorometano, previamente enfriada a 0°C. Se calienta el medio de reacción hasta la temperatura ambiente y se añade entonces una solución de 4 ml (73 mmol) de bromo en 10 ml de diclorometano. Tras reacción durante 50 minutos a temperatura ambiente, se vierte el medio de reacción en una mezcla de agua + hielo y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 9/1 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 9 g (57%) de 5-bromotiofeno-3-carboxilato de etilo.

(c) Ácido 5-bromotiofeno-3-carboxílico

25 Se añaden 7,4 g (185 mmol) de lentejas de hidróxido de sodio a una solución de 8,7 g (37 mmol) de 5-bromotiofeno-3-carboxilato de etilo en 100 ml de tetrahidrofurano, 10 ml de metanol y unas cuantas gotas de agua. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se recoge el medio de reacción en acetato de etilo y se lava con agua. Se acidifica la fase acuosa obtenida a pH 1 con una solución acuosa de ácido clorhídrico y se extrae luego con diclorometano. Se seca la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se obtienen 7 g (92%) de ácido 5-bromotiofeno-3-carboxílico.

(d) 5-Bromotiofeno-N-metil-3-carboxilamida

35 Se añaden sucesivamente 4,7 g (35 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol, 2,2 g (32 mmol) de clorhidrato de metilamina y 4,5 ml (32 mmol) de trietilamina a una solución de 6,7 g (32 mmol) de ácido 5-bromotiofeno-3-carboxílico en 120 ml de diclorometano. Se enfría el medio de reacción a 0°C y se añade gota a gota una solución de 6,7 g (35 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Después de 1 hora a 0°C, se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. Se lava la fase del diclorometano con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío. Se tritura el residuo obtenido a partir de una mezcla de heptano/acetato de etilo, se filtra y se evapora. Se obtienen 5,6 g (60%) de 5-bromotiofeno-N-metil-3-carboxilamida.

(e) (5-Bromotiofen-3-ilmetil)metilamina

45 Se añade gota a gota una solución de 9 ml (18 mmol) de sulfuro borohidruro de dimetilo 2M en tolueno a una suspensión de 3,7 g (17 mmol) de 5-bromotiofeno-N-metil-3-carboxilamida en 50 ml de tolueno, enfriada previamente a -78°C. Tras la adición, se agita el medio de reacción de -78°C a la temperatura ambiente a lo largo de 16 horas y se somete luego a reflujo durante 5 horas. Se añade una solución acuosa de carbonato de sodio al 10% al medio de reacción y se extrae el medio con diclorometano. Después de un lavado acidobásico, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se obtienen 2,3 g (66%) de (5-bromotiofen-3-ilmetil)metilamina.

(f) N-(5-Bromotiofen-3-ilmetil)-N-metilbenzamida

55 Se añaden gota a gota 1,6 ml (13 mmol) de cloruro de benzoílo a una solución de 2,3 g (11 mmol) de (5-bromotiofen-3-ilmetil)metilamina y 3 ml (22 mmol) de trietilamina en 30 ml de tetrahidrofurano. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtra, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. Se seca la fase orgánica obtenida sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a sequedad. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 8/2 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 3,1 g (80%) de N-(5-bromotiofen-3-ilmetil)-N-metilbenzamida.

60 (g) N-[5-(4-Formilfenil)tiofen-3-ilmetil]-N-metilbenzamida

De un modo similar al del Ejemplo 1(c), partiendo de 3 g (10 mmol) de N-(5-bromotiofen-3-ilmetil)-N-metilbenzamida y 1,9 g (13 mmol) de ácido 4-formilbencenoborónico, se obtienen 2,6 g (80%) de N-[5-(4-formilfenil)tiofen-3-ilmetil]-N-metilbenzamida tras purificación por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 7/3 de hepta-

no/acetato de etilo.

(h) *N*-{5-[4-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)fenil]tiofen-3-ilmetil}-*N*-metilbenzamida

- 5 De un modo similar al del Ejemplo 1(d), partiendo de 2,6 g (8 mmol) de *N*-[5-(4-formilfenil)tiofen-3-ilmetil]-*N*-metilbenzamida y 1 g (8,5 mmol) de 2,4-tiazolidinodiona, se obtienen 2,2 g (63%) de *N*-{5-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)fenil]tiofen-3-ilmetil}-*N*-metilbenzamida.

(i) *N*-{5-[4-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)fenil]tiofen-3-ilmetil}-*N*-metilbenzamida

- 10 De un modo similar al del Ejemplo 1(e), por hidrogenación de 1,8 g (4,2 mmol) de *N*-{5-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)fenil]tiofen-3-ilmetil}-*N*-metilbenzamida, se obtienen 800 mg (45%) de *N*-{5-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)fenil]tiofen-3-ilmetil}-*N*-metilbenzamida en forma de sólido con un punto de fusión de 153°C.

- 15 ¹H RMN (δ, CDCl₃): 2,93-3,10 (m, 3H); 3,15 (dd, J = 22 Hz, J = 7 Hz, 1H); 3,51 (dd, J = 6,1 Hz, J = 22 Hz, 1H); 4,49 (dd, J = 6,1 Hz, J = 15 Hz, 1H); 4,63-4,89 (m, 2H); 7,02-7,69 (m, 11H); 9,36 (s, 1H).

Ejemplo 3: *N*-{5-[4-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)fenil]pirid-3-ilmetil}-*N*-metilbenzamida

- 20 (a) 5-Bromonicotinato de etilo

Se añaden gota a gota 20 ml (27 mmol) de cloruro de tionilo, a temperatura ambiente, a una solución de 10 g (49 mmol) de ácido 5-bromonicotínico en 250 ml de etanol. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 4 días y se evapora luego a vacío. Se recoge el residuo en diclorometano y se lava con una solución acuosa de carbonato de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 7/3 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 9 g (82%) de 5-bromonicotinato de etilo.

- 30 (b) (5-Bromopirid-3-il)metanol

Se añade gota a gota una solución de 9 g (40 mmol) de 5-bromonicotinato de etilo en 25 ml de metanol, a temperatura ambiente, a una suspensión de 14,8 g (400 mmol) de borohidruro de sodio en 75 ml de metanol. Tras la adición, se somete el medio de reacción a reflujo durante 2 horas. Se evapora el medio de reacción a sequedad, se recoge en una solución acuosa de hidróxido de sodio a pH 9 y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío. Se obtienen 3,7 g (50%) de (5-bromopirid-3-il)metanol.

(c) 5-Bromopiridino-3-carbaldehído

- 40 Se añaden 4,5 g (21 mmol) de clorocromato de piridinio a temperatura ambiente a una solución de 3 g (16 mmol) de (5-bromopirid-3-il)metanol en 70 ml de diclorometano. Después de agitar durante 1 hora, se añaden 70 ml de éter dietílico y se agita de nuevo el medio de reacción durante 1 hora. Se elimina el precipitado por filtración a través de sulfato de sodio y se evapora el filtrado a sequedad. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 7/3 de heptano/acetato de etilo. Se obtiene 1 g (35%) de 5-bromopiridino-3-carbaldehído.

- 45 (d) (5-Bromopirid-3-ilmetil)metilamina

Se añaden sucesivamente 1,8 g (27 mmol) de clorhidrato de metilamina y luego 0,4 g (6 mmol) de cianoborohidruro de sodio a una solución de 1 g (5,4 mmol) de 5-bromopiridino-3-carbaldehído en 20 ml de metanol. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. Se elimina el precipitado por filtración y se evapora el filtrado a sequedad. Se recoge el residuo en diclorometano y se lava con agua. Tras extracción, se lava la fase orgánica obtenida con una solución acuosa de ácido clorhídrico. Se lleva la fase acuosa así obtenida a pH 9 con una solución acuosa de hidróxido de sodio y se extrae después con diclorometano. Se seca la fase orgánica así obtenida sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 9,5/0,5 de diclorometano/metanol. Se obtienen 0,5 g (50%) de (5-bromopirid-3-ilmetil)metilamina.

(e) *N*-(5-Bromopirid-3-ilmetil)-*N*-metilbenzamida

- 60 De un modo similar al del Ejemplo 2(f), partiendo de 0,5 g (3 mmol) de (5-bromopirid-3-ilmetil)metilamina y 0,4 ml (3,6 mmol) de cloruro de benzoilo, se obtienen 0,8 g (90%) de *N*-(5-bromopirid-3-ilmetil)-*N*-metilbenzamida.

(f) *N*-[5-(4-Formilfenil)pirid-3-ilmetil]-*N*-metilbenzamida

De un modo similar al del Ejemplo 1(c), partiendo de 0,8 g (2,6 mmol) de *N*-[5-(4-formilfenil)pirid-3-ilmetil]-*N*-metilbenzamida y 0,5 g (3,15 mmol) de ácido 4-formilbencenoborónico, se obtienen 0,8 g (93%) de *N*-[5-(4-formilfenil)pirid-3-ilmetil]-*N*-metilbenzamida tras purificación en una columna de sílice eluida con una mezcla 7/3 de heptano/acetato de etilo.

(g) *N*-[5-[4-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)fenil]pirid-3-ilmetil]-*N*-metilbenzamida

De un modo similar al del Ejemplo 1(d), partiendo de 0,8 g (2,4 mmol) de *N*-[5-(4-formilfenil)pirid-3-ilmetil]-*N*-metilbenzamida y 0,35 g (2,9 mmol) de 2,4-tiazolidinodiona, se obtienen 0,6 g (60%) de *N*-[5-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)fenil]pirid-3-ilmetil]-*N*-metilbenzamida.

(h) *N*-[5-[4-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)fenil]pirid-3-ilmetil]-*N*-metilbenzamida

De un modo similar al del Ejemplo 1(e), por hidrogenación de 0,6 g (1,4 mmol) de *N*-[5-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)fenil]pirid-3-ilmetil]-*N*-metilbenzamida, se obtienen 0,2 g (33%) de *N*-[5-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)fenil]pirid-3-ilmetil]-*N*-metilbenzamida en forma de sólido con un punto de fusión de 92°C.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 2,96-3,10 (m, 3H); 3,20 (dd, J = 22 Hz, J = 7 Hz, 1H); 3,58 (dd, J = 6,1 Hz, J = 22 Hz, 1H); 4,55 (dd, J = 6,1 Hz, J = 15 Hz, 1H); 4,573-4,84 (m, 2H); 7,30-8,60 (m, 12H); 8,79 (s, 1H).

Ejemplo 4: *N*-[3-[5-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)pirid-2-il]bencil]-*N*-metiloctanoilamida

(a) 6-(3-Formilfenil)nicotinato de etilo

De un modo similar al del Ejemplo 1(c), partiendo de 26,3 g (95 mmol) de 6-yodonicotinato de etilo y 18,5 g (123 mmol) de ácido 4-formilbencenoborónico, se obtienen 6 g (27%) de 6-(3-formilfenil)nicotinato de etilo tras cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 7/3 de heptano/acetato de etilo.

(b) 6-(3-Metilaminometilfenil)nicotinato de etilo

De un modo similar al del Ejemplo 3(d), partiendo de 6,2 g (25,5 mmol) de 6-(3-formilfenil)nicotinato de etilo y 8,6 g (127,5 mmol) de clorhidrato de metilamina, se obtienen 2,7 g (40%) de 6-(3-metilaminometilfenil)nicotinato de etilo tras purificación por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 95/5/0,5 de diclorometano/metanol/isopropilamina.

(c) 6-{3-[(Metiloctanoilamino)metil]fenil}nicotinato de etilo

De un modo similar al del Ejemplo 1(b), partiendo de 2,1 g (7,8 mmol) de 6-(3-metilaminometilfenil)nicotinato de etilo y 1,3 g (8 mmol) de cloruro de octanoilo, se obtienen 2,9 g (100%) de 6-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}nicotinato de etilo tras purificación por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 6/4 de heptano/acetato de etilo.

(d) *N*-[3-(5-Hidroximetilpirid-2-il)bencil]-*N*-metiloctanoilamida

Se añaden lentamente 0,8 g (35 mmol) de borohidruro de litio a una solución de 3,3 g (9 mmol) de 6-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}nicotinato de etilo en 35 ml de tetrahidrofurano, enfriada previamente a 0°C. Se agita el medio de reacción de 0°C a la temperatura ambiente a lo largo de 24 horas y se vierte luego en una mezcla de agua + hielo y se extrae con acetato de etilo.

Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 8/2 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 1,9 g (61%) de *N*-[3-(5-hidroximetilpirid-2-il)bencil]-*N*-metiloctanoilamida.

(e) *N*-[3-(5-Formilpirid-2-il)bencil]-*N*-metiloctanoilamida

Se ponen 5,5 g (63 mmol) de dióxido de manganeso en una solución de 2,25 g (6,3 mmol) de *N*-[3-(5-hidroximetilpirid-2-il)bencil]-*N*-metiloctanoilamida en 50 ml de diclorometano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se filtra el medio de reacción a través de Celite, se lava el precipitado a conciencia con diclorometano y se concentra el filtrado a vacío. Se obtienen 1,7 g (78%) de *N*-[3-(5-formilpirid-2-il)bencil]-*N*-metiloctanoilamida.

(f) *N*-{3-[5-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)pirid-2-il]bencil}-*N*-metiloctanoilamida

De un modo similar al del Ejemplo 1(d), partiendo de 1,7 g (4,8 mmol) de *N*-[3-(5-formilpirid-2-il)bencil]-*N*-metiloctanoilamida y 0,6 g (4,8 mmol) de 2,4-tiazolidinodiona, se obtienen 1,4 g (62%) de *N*-{3-[5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)pirid-2-il]bencil}-*N*-metiloctanoilamida tras purificación por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 4/6 de heptano/acetato de etilo.

(g) *N*-{3-[5-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)pirid-2-il]bencil}-*N*-metiloctanoilamida

De un modo similar al del Ejemplo 1(e), por hidrogenación de 400 mg (0,9 mmol) de *N*-{3-[5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)pirid-2-il]bencil}-*N*-metiloctanoilamida, se obtienen 210 mg (53%) de *N*-{3-[5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)pirid-2-il]bencil}-*N*-metiloctanoilamida tras purificación en una columna de sílice eluida con una mezcla 3/7 de heptano/acetato de etilo.

¹H RMN (δ, CDCl₃): 0,84 (t, J=7 Hz, 3H); 1,21-1,35 (m, 8H); 1,69 (m, 2H); 2,40 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 2,97 (s, 3H); 3,30 (dd, J = 22 Hz, J = 7 Hz, 1H); 3,48 (dd, J = 6,1 Hz, J = 22 Hz, 1H); 4,57 (dd, J = 6,1 Hz, J = 15 Hz, 1H); 4,57-4,68 (m, 2H); 7,20-7,86 (m, 7H); 8,57 (s, 1H).

Ejemplo 5: Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico

(a) (4-Bromotiofen-2-ilmetil)metilamina

De un modo similar al del Ejemplo 3(d), partiendo de 4,7 g (24,6 mmol) de 4-bromotiofeno-2-carbaldehído y 8,3 g (123 mmol) de clorhidrato de metilamina, se obtienen 1,7 g (33%) de (4-bromotiofen-2-ilmetil)metilamina tras purificación por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 8/2 de heptano/acetato de etilo.

(b) *N*-(4-Bromotiofen-2-ilmetil)-*N*-metiloctanoilamida

De un modo similar al del Ejemplo 1(b), partiendo de 1,7 g (8,25 mmol) de (4-bromotiofen-2-ilmetil)metilamina y 1,6 ml (9 mmol) de cloruro de octanoilo, se obtienen 2,1 g (80%) de *N*-(4-bromotiofen-2-ilmetil)-*N*-metiloctanoilamida tras purificación en una columna de sílice eluida con una mezcla 8/2 de heptano/acetato de etilo.

(c) *N*-[4-(4-Formilfenil)tiofen-2-ilmetil]-*N*-metiloctanoilamida

De un modo similar al del Ejemplo 1(c), partiendo de 2,1 g (6,3 mmol) de *N*-(4-bromotiofen-2-ilmetil)-*N*-metiloctanoilamida y 1,1 g (7,6 mmol) de ácido 4-formilbencenoborónico, se obtienen 1,4 g (61%) de *N*-[4-(4-formilfenil)tiofen-2-ilmetil]-*N*-metiloctanoilamida tras purificación por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 7/3 de heptano/acetato de etilo.

(d) *N*-(4-{3-(4-Bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2(S)-etoxi-1(S)-hidroxi-3-oxopropil}fenil)tiofen-2-ilmetil)-*N*-metiloctanoilamida

- Preparación de 4(S)-bencil-3-(2-etoxiacetil)oxazolidin-2-ona:

Se añaden gota a gota 93 ml (232 mmol) de butillitio a una solución de 41 g (232 mmol) de S-(-)-4-benciloxazolidin-2-ona en 600 ml de tetrahidrofurano previamente enfriada a -78°C. Después de agitar durante 30 minutos, se añaden gota a gota 35 g (279 mmol) de cloruro de etoxiacetil. Después de agitar durante 1 hora a -78°C, se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evapora el medio de reacción a sequedad, se recoge en acetato de etilo y se lava con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 8/2 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 54 g (90%) de 4(S)-bencil-3-(2-etoxiacetil)oxazolidin-2-ona.

- Preparación de *N*-(4-{3-(4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2(S)-etoxi-1(S)-hidroxi-3-oxopropil}fenil)tiofen-2-ilmetil)-*N*-metiloctanoilamida

Se añaden gota a gota 5,9 ml (5,9 mmol) de triflato de dibutilboro a una solución de 1,2 g (4,7 mmol) de 4(S)-bencil-3-(2-etoxiacetil)oxazolidin-2-ona en 20 ml de diclorometano, previamente enfriada a 0°C, seguido de adición de 1 ml (5,9 mmol) de diisopropiletilamina. Se agita el medio de reacción a 0°C durante 30 minutos y se enfría luego a -78°C y se añaden gota a gota 1,4 g (3,9 mmol) de *N*-[4-(4-formilfenil)tiofen-2-ilmetil]-*N*-metiloctanoilamida en 15 ml de diclorometano. Se continúa agitando a -78°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 2 horas 30 minutos. Se enfría el medio de reacción a 0°C y se añaden 11 ml de una solución tampón de pH 7 en 11 ml de metanol, seguido de adición de 11 ml de una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno en 11 ml de metanol. Después de agitar a 0°C durante 1 hora 30 minutos, se añade agua y se extrae el medio de reacción con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por

cromatografía a través de una columna de sílice eluida con una mezcla 6/4 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 1,8 g (75%) de *N*-(4-{4-[3-(4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-etoxi-1-hidroxi-3-oxopropil]fenil}tiofen-2-ilmetil)-*N*-metiloctanoilamida.

5 (e) (4-{4-[3-(4-Bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2(S)-etoxi-3-oxopropil]fenil}tiofen-2-ilmetil)metiloctanoilamida

Se añaden 0,9 ml (1,8 mmol) de bis(trimetilsilil)amiduro de sodio a una solución de 1 g (1,6 mmol) de *N*-(4-{4-[3-(4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-etoxi-1-hidroxi-3-oxopropil]fenil}tiofen-2-ilmetil)-*N*-metiloctanoilamida en 20 ml de diclorometano, enfriada previamente a -78°C. Después de agitar a -78°C durante 1 hora, se añaden 0,25 ml (1,8 mmol) de clorotioformiato de fenilo y se agita el medio de reacción a -78°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras añadir agua, se extrae el medio de reacción con diclorometano. Se evapora la fase orgánica a vacío. Se pone el residuo obtenido en 30 ml de tolueno y se añaden entonces 13 mg (0,1 mmol) de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) y 0,65 ml (2,4 mmol) de hidruro de tributilestaño. Se calienta el medio de reacción a 110°C durante 30 minutos. Se enfría el medio de reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 6/4 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 0,65 g (65%) de (4-{4-[3-(4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-etoxi-3-oxopropil]fenil}tiofen-2-ilmetil)metiloctanoilamida.

20 (f) Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico

Se añaden 1,3 ml (1,6 mmol) de una solución acuosa 0,5 N de hidróxido de litio a una solución de 0,6 g (1 mmol) de (4-{4-[3-(4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-etoxi-3-oxopropil]fenil}tiofen-2-ilmetil)metiloctanoilamida en 10 ml de tetrahydrofurano, enfriada a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. Se añaden agua y acetato de etilo al medio de reacción y se añade entonces una solución acuosa de hidróxido de sodio hasta obtener un pH de 8-9. Tras extracción y separación de las fases, repetidas dos veces, el producto está en la fase acuosa. Se acidifica esta fase acuosa a pH 3-4 con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 98/2 de diclorometano/metanol. Se obtienen 0,35 g (76%) de ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico.

¹H RMN (5, CDCl₃): 0,89 (m, 3H); 1,19 (t, J = 6,8 Hz, 3H); 1,30-1,34 (m, 8H); 1,69 (m, 2H); 2,36-2,50 (m, 2H); 3,03 (s, 3H); 3,06 (m, 1H); 3,15 (dd, J = 4,0 Hz, J = 14,0 Hz, 1H); 3,41-3,45 (m, 1H); 4,09-4,12 (m, 1H); 4,10 (dd, J = 4,0 Hz, J = 7,0 Hz, 1H); 4,69-4,74 (m, 2H); 7,19-7,35 (m, 4H); 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 2H).

35 **Ejemplo 6:** Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-2-il}fenil)propanoico

a- (5-Bromotiofen-2-ilmetil)-*N*-metilamina

Se añaden 14 g (209 mmol) de clorhidrato de metilamina a una solución de 5 g (42 mmol) de 5-bromotiofeno-2-carboxaldehído en 80 ml de etanol y 40 ml de metanol. Se enfría el medio de reacción a 0°C y se añaden 5,8 g (83,8 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Se agita el medio de reacción a 0°C durante 5 horas, se hidroliza y se diluye con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se recoge el residuo obtenido en una mezcla 70/30 de heptano/diclorometano y se filtra después. Se obtienen 6,7 g de residuo bruto.

b- (5-Bromotiofen-2-ilmetil)-*N*-metiloctanoilamida

Se añaden gota a gota 6,2 ml (35,7 mmol) de cloruro de octanoilo a una solución de 6,7 g (32,5 mmol) de (5-bromotiofen-2-ilmetil)-*N*-metilamina bruta residual obtenida en 6a en 120 ml de tetrahydrofurano y 5 ml (35,7 mmol) de trietilamina, enfriada previamente a 0°C. Se agita el medio de reacción durante 30 minutos a 0°C y luego durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras adición de agua, se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio, se aísla y se evapora después. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 8/2 y luego 7/3 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 1,2 g (11%) de (5-bromotiofen-2-ilmetil)-*N*-metiloctanoilamida.

c- [5-(4-Formilfenil)tiofen-2-ilmetil]-*N*-metiloctanoilamida

Se añaden 5,4 ml (10,8 mmol) de una solución acuosa de carbonato de potasio a una solución de 1,2 g (3,6 mmol) de (5-bromotiofen-2-ilmetil)-*N*-metiloctanoilamida y 0,65 g (4,3 mmol) de ácido 4-formilbencenoborónico en 20 ml de tolueno. Se desgasifica el medio de reacción y se añaden entonces 0,12 g (0,1 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Se agita el medio de reacción a 90°C durante 5 horas. Tras adición de agua, se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 8/2 y luego 7/3 de heptano/acetato de

etilo. Se obtienen 0,25 g (19%) de [5-(4-formilfenil)tiofen-2-ilmetil]-*N*-metiloctanoilamida.

d- *N*-(5-{4-[3-(4(S)-Bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2(S)-etoxi-1(S)-hidroxi-3-oxopropil]fenil}tiofen-2-ilmetil)-*N*-metiloctanoilamida

Se añaden gota a gota 2,26 ml (2,26 mmol) de una solución de triflato de dibutilborano a una solución de 0,48 g (1,8 mmol) de [5-(4-formilfenil)tiofen-2-ilmetil]-*N*-metiloctanoilamida en 12 ml de diclorometano, enfriada a 0°C, seguido de adición de 0,39 ml (2,26 mmol) de diisopropiletilamina. Se agita el medio de reacción a 0°C durante 30 minutos y se enfría luego a -78°C. Se añade gota a gota una solución de 0,54 g (1,5 mmol) de 4(S)-bencil-3-(2-etoxiacetil)oxazolidin-2-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 5d) en 5 ml de diclorometano. Se agita el medio de reacción a -78°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 2 horas 30 minutos. Después de enfriar a 0°C, se añade gota a gota una mezcla de 4 ml de una solución tampón de pH 7 y 4 ml de metanol, seguido de adición gota a gota de una mezcla de 4 ml de una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 4 ml de metanol. Se agita el medio de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente, se añade agua y se extrae el medio con diclorometano. Se seca la fase del diclorometano sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 7/3 y luego 6/4 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 0,62 g (66%) de *N*-(5-{4-[3-(4(S)-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2(S)-etoxi-1(S)-hidroxi-3-oxopropil]fenil}tiofen-2-ilmetil)-*N*-metiloctanoilamida.

e- Tiocarbonato de 0-[3-(4(S)-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2(S)-etoxi-1-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-2-il}fenil)-3-oxopropil]-O-fenilo

Se añaden 0,55 ml (1,1 mmol) de trimetilsililamido de sodio a una solución de 0,62 g (1 mmol) de *N*-(5-{4-[3-(4(S)-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2(S)-etoxi-1(S)-hidroxi-3-oxopropil]fenil}tiofen-2-ilmetil)-*N*-metiloctanoilamida en 15 ml de tetrahidrofurano, enfriada previamente a -78°C, y se agita el medio de reacción durante 1 hora a -78°C, seguido de adición de 0,15 ml (1,1 mmol) de clorotioformiato de fenilo. Se agita de nuevo el medio de reacción a -78°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras adición de agua, se extrae el medio de reacción con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se usa el producto bruto en la etapa f.

f- (5-{4-[3-(4(S)-Bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2(S)-etoxi-3-oxopropil]fenil}tiofen-2-ilmetil)-*N*-metiloctanoilamida

Se pone el producto bruto obtenido en la etapa e en 15 ml de tolueno con 0,01 g (0,05 mmol) de AIBN y 0,4 ml (1,5 mmol) de hidruro de tributilestano. Después de calentar a 110°C durante 45 minutos, la reacción no ha cambiado. Se añaden 0,56 ml (2,1 mmol) de hidruro de tributilestano y se agita el medio de reacción a 110°C durante 2 horas. Se añade agua y se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 8/2 y luego 7/3 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 0,27 g (45%) de (5-{4-[3-(4(S)-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2(S)-etoxi-3-oxopropil]fenil}tiofen-2-ilmetil)-*N*-metiloctanoilamida.

g- Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-2-il}fenil)propanoico

Se agita una solución de 0,27 g (0,45 mmol) de (5-{4-[3-(4(S)-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2(S)-etoxi-3-oxopropil]fenil}tiofen-2-ilmetil)-*N*-metiloctanoilamida en 10 ml de tetrahidrofurano y 1,3 ml (0,67 mmol) de una solución acuosa 0,5M de hidróxido de sodio de 0°C a la temperatura ambiente a lo largo de 18 horas. Tras adición de agua, se realiza una primera extracción con acetato de etilo. Se acidifica la fase acuosa obtenida a pH 6 con una solución acuosa de ácido clorhídrico y se extrae luego con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 5/5 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 0,06 g (30%) de ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-2-il}fenil)propanoico.

¹H RMN (δ CDCl₃): 0,88 (t, J = 6,7 Hz, 3H); 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,28-1,35 (m, 8H); 1,67-1,70 (m, 2H); 2,34-2,48 (m, 2H); 3,00 (m, 1H); 3,01 (s, 3H); 3,14 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 4,69 (m, 2H); 6,90 (dd, J = 17 Hz, J = 3,6 Hz, 1H); 7,14 (dd, J = 3,6 Hz, J = 13 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 7: Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[2-(3-heptil-1-metilureido)tiazol-5-il]fenil}propanoico

a- *N*-(5-Bromotiazol-2-il)acetamida

Se añaden 5,9 ml (42,3 mmol) de anhídrido acético a una solución de 10 g (38,5 mmol) de bromhidrato de 2-amino-5-bromotiazol en 100 ml de diclorometano y 11 ml (77 mmol) de trietilamina, enfriada a 0°C. Se agita el medio de reacción durante 30 minutos a 0°C y luego durante 18 horas a temperatura ambiente. Tras adición de agua, se ajusta el pH a pH 8 con una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio y se extrae el medio de reacción con diclorome-

tano. Se seca la fase del diclorometano sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se usa el residuo obtenido en la etapa b sin purificación.

b- *N*-(5-Bromotiazol-2-il)-*N*-metilacetamida

Se añaden 1,9 g (14 mmol) de carbonato de potasio y 3,94 ml (63,3 mmol) de yoduro de metilo a una solución de 2,8 g (12,7 mmol) de *N*-(5-bromotiazol-2-il)acetamida en 50 ml de acetona. Se somete el medio de reacción a reflujo durante 3 horas. Tras adición de agua, se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 7/3 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 1,1 g (36%) de *N*-(5-bromotiazol-2-il)-*N*-metilacetamida.

c- 3-(4-Bromofenil)-2(S)-hidroxipropanoato de metilo

Se añaden gota a gota 100 ml (170 mmol) de una solución 1,7 M de terc-butilitio en pentano a una solución de 48 g (204 mmol) de 1,4-dibromobenceno en 160 ml de terc-butil dimetil éter, enfriada a -30°C, seguido de adición de 7,3 g (82 mmol) de cianuro de cobre. Se agita el medio de reacción durante 15 minutos y se añade entonces una solución de 6 ml (68 mmol) de glicidato de (S)-metilo en 10 ml de terc-butil dimetil éter. Después de agitar durante 20 minutos a -30°C, se hidroliza el medio de reacción con 150 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con heptano y se aumenta entonces la polaridad hasta una mezcla 6/4 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 23,5 g (44%) de 3-(4-bromofenil)-2(S)-hidroxipropanoato de metilo.

d- 3-(4-Bromofenil)-2(S)-etoxipropanoato de metilo

Se añaden gota a gota 11 ml de yoduro de etilo a una solución de 23,5 g (91 mmol) de 3-(4-bromofenil)-2(S)-hidroxipropanoato de metilo y 35,6 g (155 mmol) de óxido de plata (I) en 120 ml de éter isopropílico. Se calienta el medio de reacción a 70°C durante la noche. Se añaden 10 g (45 mmol) de óxido de plata y 3,7 ml (45 mmol) de yoduro de etilo y se calienta el medio de reacción durante otras 4 horas y se filtra luego a través de Celite, se aclara el precipitado con acetato de etilo y se concentra el filtrado a vacío. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 95/5 y luego 90/10 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 20 g (79%) de 3-(4-bromofenil)-2(S)-etoxipropanoato de metilo.

e- 2(S)-Etoxi-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de metilo

Se desgasifica una solución de 8,3 g (28,9 mmol) de 3-(4-bromofenil)-2(S)-etoxipropanoato de metilo, 11 g (43,3 mmol) de bispinacoldiborano y 8,5 g (86,7 mmol) de acetato de potasio en 250 ml de dimetilformamida durante 15 minutos y se añaden entonces 0,94 g (1,2 mmol) de cloruro de difenilfosfinoferrrocenopaladio (PdCl₂dppf). Se calienta el medio de reacción a 60°C durante 20 horas. Después de enfriar, se añade agua y se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se lava la fase del acetato de etilo con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 95/5 y luego 90/10 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 7 g (73%) de 2(S)-etoxi-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de metilo.

f- 3-{4-[2-(Acetilmetilamino)tiazol-5-il]fenil}-2(S)-etoxipropanoato de metilo

Se añaden 0,2 g (0,3 mmol) de cloruro de difenilfosfinoferrrocenopaladio (PdCl₂dppf) a una solución de 1 g (4,5 mmol) de *N*-(5-bromotiazol-2-il)-*N*-metilacetamida, 1,8 g (6,8 mmol) de 2(S)-etoxi-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de metilo y 1 g (6,8 mmol) de fluoruro de cesio en 50 ml de etilenglicol dimetil éter, desgasificada previamente. Se calienta el medio de reacción a 80°C durante 18 horas. Después de enfriar, se añade agua y se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se lava la fase del acetato de etilo con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 70/30 y luego 60/40 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 0,6 g (37%) de 3-{4-[2-(acetilmetilamino)tiazol-5-il]fenil}-2(S)-etoxipropanoato de metilo en forma de sólido de color beis con un punto de fusión de 123°C.

g- Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-(2-metilaminotiazol-5-il)fenil]propanoico

Se calientan 0,6 g (1,6 mmol) de 3-{4-[2-(acetilmetilamino)tiazol-5-il]fenil}-2(S)-etoxipropanoato de metilo en 25 ml de metanol y 2,4 ml (2,4 mmol) de una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio a 60°C durante 18 horas. Se enfría el medio de reacción, se diluye con agua, se acidifica a pH 4-5 y se extrae después con acetato de etilo y *n*-butanol. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se usa el residuo obtenido en la etapa h sin purificación.

h- 2(S)-Etoxi-3-[4-(2-metilaminotiazol-5-il)fenil]propanoato de metilo

Se calientan 0,5 g (1,6 mmol) de ácido 2(S)-etoxi-3-[4-(2-metilaminotiazol-5-il)fenil]propanoico en 10 ml de metanol y unas cuantas gotas de ácido sulfúrico a 60°C durante 2 horas. Se enfría el medio de reacción, se diluye con agua, se neutraliza hasta pH 7 con una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio y se extrae después con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en una columna de sílice eluida con una mezcla 50/50 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 0,34 g (67%) de 2(S)-etoxi-3-[4-(2-metilaminotiazol-5-il)fenil]propanoato de metilo en forma de sólido amarillo.

i- 2(S)-Etoxi-3-[4-[2-(3-heptil-1-metilureido)tiazol-5-il]fenil]propanoato de metilo

Se añaden 0,17 ml (1 mmol) de isocianato de heptilo a una solución de 0,17 g (0,5 mmol) de 2(S)-etoxi-3-[4-(2-metilaminotiazol-5-il)fenil]propanoato en 10 ml de diclorometano. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. Se diluye el medio de reacción con agua y se extrae después con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en capa fina en sílice eluida con una mezcla 50/50 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 0,07 g (30%) de 2(S)-etoxi-3-[4-[2-(3-heptil-1-metilureido)tiazol-5-il]fenil]propanoato de metilo.

j- Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[2-(3-heptil-1-metilureido)tiazol-5-il]fenil]propanoico

Se ponen 0,07 g (0,15 mmol) de 2(S)-etoxi-3-[4-[2-(3-heptil-1-metilureido)tiazol-5-il]fenil]propanoato de metilo en 3 ml de tetrahidrofurano y 0,2 ml (0,2 mmol) de una solución acuosa 1M de hidróxido de litio. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añaden 0,07 ml de una solución acuosa 1M de hidróxido de litio y se calienta el medio durante 5 horas más. Se diluye el medio de reacción con agua, se acidifica a pH 4-5 y se extrae después con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtienen 55 mg (82%) de ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[2-(3-heptil-1-metilureido)tiazol-5-il]fenil]propanoico en forma de sólido blanco con un punto de fusión de 97°C.

¹H RMN (δ CDCl₃): 0,90 (t, J = 6,7 Hz, 3H); 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,28-1,38 (m, 8H); 1,60 (m, 2H); 3,08 (dd, J = 7,5 Hz, J = 4,1 Hz, 1H); 3,15 (dd, J = 4,1 Hz, J = 14 Hz, 1H); 3,37 (m, 2H); 3,47 (s, 3H); 3,49 (m, 1H); 3,66 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,52 (s, 1H); 9,24 (s, 1H).

Ejemplo 8: Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[2-(1-metil-3-pentilureido)tiazol-5-il]fenil]propanoico

a- 2(S)-Etoxi-3-[4-[2-(1-metil-3-pentilureido)tiazol-5-il]fenil]propanoato de metilo

De un modo similar al del Ejemplo 7i, partiendo de 0,17 g (0,53 mmol) de 2(S)-etoxi-3-[4-(2-metilaminotiazol-5-il)fenil]propionato de metilo y 0,14 ml (1,1 mmol) de isocianato de pentilo, se obtienen 0,06 g (26%) de 2(S)-etoxi-3-[4-[2-(1-metil-3-pentilureido)tiazol-5-il]fenil]propanoato de metilo.

b- Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[2-(1-metil-3-pentilureido)tiazol-5-il]fenil]propanoico

De un modo similar al del Ejemplo 7j, partiendo de 0,06 g (0,14 mmol) de 2(S)-etoxi-3-[4-[2-(1-metil-3-pentilureido)tiazol-5-il]fenil]propanoato de metilo y 0,2 ml (0,2 mmol) de una solución acuosa 1M de hidróxido de litio, se obtienen 0,05 g (86%) de ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[2-(1-metil-3-pentilureido)tiazol-5-il]fenil]propanoico en forma de sólido blanco con un punto de fusión de 114°C.

¹H RMN (δ CDCl₃): 0,93 (t, J = 6,7 Hz, 3H); 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,36-1,40 (m, 4H); 1,63 (m, 2H); 3,06 (dd, J = 7,5 Hz, J = 4,1 Hz, 1H); 3,15 (dd, J = 4,1 Hz, J = 14 Hz, 1H); 3,37 (m, 2H); 3,47 (s, 3H); 3,50 (m, 1H); 3,66 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,53 (s, 1H); 9,25 (s, 1H).

Ejemplo 9: Ácido 2(S)-etoxi-3-[4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil]propanoico

a- (6-Bromopirid-2-il)carbamato de terc-butilo

Se añaden gota a gota 62 g (284 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo diluido en 200 ml de diclorometano a una solución de 49,2 g (284 mmol) de 2-amino-6-bromopiridina, 43,4 ml (312 mmol) de trietilamina y 3,5 g (28,4 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 400 ml de diclorometano. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Tras adición de agua y extracción con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en capa fina en sílice eluida con una mezcla 95/5 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 39 g (50%) de (6-bromopirid-2-il)carbamato de terc-butilo en forma de sólido blanco.

b- 6-Bromopirid-2-il-*N*-metilcarbamat de terc-butilo

Se añaden por porciones 6,9 g (17,2 mmol) de hidruro de sodio al 60% en aceite a una solución de 39 g (14,3 mmol) de (6-bromopirid-2-il)carbamat de terc-butilo en 400 ml de dimetilformamida. Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, se añaden gota a gota 17,8 ml (28,6 mmol) de yoduro de metilo. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, se recoge en agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora.

c- (6-Bromopirid-2-il)-*N*-metilamina

Se agitan 2,1 g (7,3 mmol) de 6-bromopirid-2-il-*N*-metilcarbamat de terc-butilo, 1,6 ml (21,9 mmol) de ácido trifluoroacético y 25 ml de diclorometano a temperatura ambiente durante 20 horas.

Tras adición de agua, se extrae el medio de reacción con diclorometano. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidróxido de sodio y se lava después con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtienen 1,4 g (100%) de (6-bromopirid-2-il)-*N*-metilamina.

d- 1-(6-Bromopirid-2-il)-3-heptil-1-metilurea

Se calientan 1 g (5,35 mmol) de (6-bromopirid-2-il)-*N*-metilamina, 1 ml de diisopropiletilamina y 1,6 g (8 mmol) de clorofornio de 4-nitrofenilo a 130°C durante 15 minutos mediante microondas. Se añaden 1,2 ml (8 mmol) de heptilamina y 7 ml de dimetilformamida y se calienta el medio de reacción a 130°C durante 5 minutos más. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en capa fina en sílice eluida con una mezcla 70/30 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 1,4 g (80%) de 1-(6-bromopirid-2-il)-3-heptil-1-metilurea en forma de sólido amarillo.

e- 2(S)-Etoxi-3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo

Se ponen 3,2 g (9,7 mmol) de 1-(6-bromopirid-2-il)-3-heptil-1-metilurea, 4,2 g (12,6 mmol) de 2(S)-etoxi-3-{4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil}propanoato de metilo (preparado como en el Ejemplo 7e) y 4,4 g (29,1 mmol) de fluoruro de cesio en 200 ml de dimetoxietilenglicol. Se desgasifica el medio de reacción, se añaden entonces 0,23 g (0,3 mmol) de diclorodifenilfosfinoferrocenopaladio y se agita el medio de reacción a 80°C durante 18 horas. Tras adición de agua, se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en capa fina en sílice eluida con una mezcla 80/20 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 2 g (45%) de 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo.

f- Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico

Se agitan 1,1 g (2,4 mmol) de 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo, 20 ml de tetrahidrofurano y 3,6 ml (3,6 mmol) de una solución acuosa 1M de hidróxido de litio a temperatura ambiente durante 5 horas. Tras adición de agua y acetato de etilo, se acidifica el medio de reacción a pH 5,5 con una solución acuosa 1N de ácido acético. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtiene 1 g (95%) de ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico en forma de jarabe viscoso.

¹H RMN (δ CDCl₃): 0,87 (t, J = 6,7 Hz, 3H); 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,26-1,37 (m, 8H); 1,61 (m, 2H); 3,10 (dd, J = 7,5 Hz, J = 4,1 Hz, 1H); 3,21 (dd, J = 4,1 Hz, J = 14 Hz, 1H); 3,39 (m, 2H); 3,47 (s, 3H); 3,49 (m, 1H); 3,66 (m, 1H); 4,16 (m, 1H); 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,28-7,40 (m, 3H); 7,75-7,82 (m, 3H).

Ejemplo 10: Clorhidrato del ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico

Se añaden gota a gota 2,5 ml (2,5 mmol) de una solución etanólica 1M de ácido clorhídrico a una solución de 1,1 g (2,5 mmol) de ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico en 2 ml de etanol, enfriada a 0°C. El medio de reacción precipita. Después de filtrar, se lava el precipitado con acetona y con éter etílico y luego se seca. Tras recristalización en caliente a partir de una mezcla 9/1 de acetona/agua, se obtienen 0,6 g (60%) de clorhidrato del ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico en forma de sólido blanco con un punto de fusión de 166°C.

¹H RMN (δ CDCl₃): 0,77 (t, J = 6,7 Hz, 3H); 1,07 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,10 - 1,25 (m, 8H); 1,58 (m, 2H); 3,00 (dd, J = 7,5 Hz, J = 4,1 Hz, 1H); 3,08 (dd, J = 4,1 Hz, J = 14 Hz, 1H); 3,26 (m, 2H); 3,27 (m, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,61 (m, 1H); 3,96 (dd, J = 4,1 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 7,20 (m, 1H); 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,44 (m, 1H); 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 8,03 (m, 1H); 9,00 (m, 2H).

Ejemplo 11: Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[5-(3-heptil-1-metilureido)-2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil}propanoico

a- 5-Bromo-1-metil-3-nitro-1H-[1,2,4]triazol

- 5 Se añaden 1,1 g (28,5 mmol) de hidruro de sodio al 60% a una solución de 5 g (25,9 mmol) de 5-bromo-3-nitro-1H-[1,2,4] triazol en 80 ml de dimetilformamida, enfriada previamente a 0°C. Se agita el medio de reacción durante 20 minutos y se añaden entonces 8 ml (129,5 mmol) de yoduro de metilo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se añade agua y se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica a conciencia con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en capa fina en sílice eluida con una mezcla 75/25 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 3,2 g (60%) de 5-bromo-1-metil-3-nitro-1H-[1,2,4]triazol.

b- 2(S)-Etoxi-3-[4-(2-metil-5-nitro-2H-[1,2,4]triazol-3-il)fenil]propanoato de metilo

- 15 De un modo similar al del Ejemplo 9(e), partiendo de 0,9 g (4,35 mmol) de 5-bromo-1-metil-3-nitro-1H-[1,2,4]triazol y 1,9 g (6,5 mmol) de 2(S)-etoxi-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de metilo, se obtienen 0,9 g (62%) de 2(S)-etoxi-3-[4-(2-metil-5-nitro-2H-[1,2,4]triazol-3-il)fenil]propanoato de metilo en forma de sólido blanco con un punto de fusión de 119°C.

20 c- 3-[4-(5-Amino-2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)fenil]-2(S)-etoxipropanoato de metilo

- Se añaden 0,4 g (0,4 equivalentes masa) de paladio sobre carbón al 10% a una solución de 0,9 g (2,7 mmol) de 2(S)-etoxi-3-[4-(2-metil-5-nitro-2H-[1,2,4]triazol-3-il)fenil]propanoato de metilo en 40 ml de etanol y 10 ml de metanol, previamente desgasificada, y se pone el medio de reacción bajo una presión atmosférica de hidrógeno durante 3 horas. Tras filtración a través de Celite y lavado con acetato de etilo, se evapora el filtrado a vacío. Se obtienen 0,82 g (100%) de 3-[4-(5-amino-2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)fenil]-2(S)-etoxipropanoato de metilo.

d- 2(S)-Etoxi-3-[4-(2-metil-5-metilamino-2H-[1,2,4]triazol-3-il)fenil]propanoato de metilo

- 30 Se añaden 0,2 ml (2,2 mmol) de sulfato de dimetilo a una mezcla de 0,6 g (2 mmol) de 3-[4-(5-amino-2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)fenil]-2(S)-etoxipropanoato de metilo, 0,3 ml (2,2 mmol) de trietilamina y 40 ml de éter etílico. Se calienta el medio de reacción a 35°C durante 4 horas. La reacción cambia muy poco, se añaden 20 ml de tetrahydrofurano, 0,3 ml de trietilamina y 0,2 ml (2,2 mmol) de sulfato de dimetilo y se calienta el medio de reacción a 40°C durante 24 horas más. Se evapora el medio de reacción a sequedad. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en capa fina en sílice eluida con una mezcla 97/3 y luego 95/5 de diclorometano/metanol. Se obtienen 0,1 g (16%) de 2(S)-etoxi-3-[4-(2-metil-5-metilamino-2H-[1,2,4]triazol-3-il)fenil]propanoato de metilo y 0,4 g (60%) de ácido 2(S)-etoxi-3-[4-(2-metil-5-metilamino-2H-[1,2,4]triazol-3-il)fenil]propiónico.

e- 2(S)-Etoxi-3-{4-[5-(3-heptil-1-metilureido)-2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil}propanoato de metilo

- 40 De un modo similar al del Ejemplo 7(i), partiendo de 80 mg (0,25 mmol) de 2(S)-etoxi-3-[4-(2-metil-5-metilamino-2H-[1,2,4]triazol-3-il)fenil]propanoato de metilo y 60 µl (0,4 mmol) de isocianato de heptilo, se obtienen 37 mg (34%) de 2(S)-etoxi-3-{4-[5-(3-heptil-1-metilureido)-2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil}propanoato de metilo.

45 f- Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[5-(3-heptil-1-metilureido)-2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil}propanoico

- Se agitan 37 mg (80 µmol) de 2(S)-etoxi-3-{4-[5-(3-heptil-1-metilureido)-2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil}propanoato de metilo, puestos en 2 ml de tetrahydrofurano y 0,1 ml (0,1 mmol) de una solución acuosa 1M de hidróxido de litio, a temperatura ambiente durante la noche. Se acidifica el medio de reacción a pH 4 y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtienen 30 mg (83%) de ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[5-(3-heptil-1-metilureido)-2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil}propanoico en forma de sólido blanco.

- 55 ¹H RMN (δ CDCl₃): 0,88 (t, J = 6,7 Hz, 3H); 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,26-1,39 (m, 8H); 1,60 (m, 2H); 3,13 (dd, J = 7,5 Hz, J = 4,1 Hz, 1H); 3,30 (dd, J = 4,1 Hz, J = 14 Hz, 1H); 3,38 (m, 2H); 3,47 (m, 3H); 3,54 (m, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,93 (s, 3H); 4,18 (dd, J = 7,3 Hz, J = 4,2 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 9,0 (s, 1H).

Ejemplo 12: {3-[5-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)tiófen-2-il]bencil}metiloctanoilamida

60 a- [3-(5-Formiltiúfen-2-il)bencil]metilcarbamato de terc-butilo

De un modo similar al del Ejemplo 7(f), partiendo de 3 g de 2-bromo-5-formiltiúfeno y 4 g de metil[3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]carbamato de terc-butilo, se obtienen 3 g de [3-(5-formiltiúfen-2-il)bencil]metilcarbamato de terc-butilo.

b- {3-[5-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)tiofen-2-il]bencil}metilcarbamato de terc-butilo

Se somete a reflujo una solución de 2,4 g (7,2 mmol) de {3-[5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)tiofen-2-il]bencil}metilcarbamato de terc-butilo, 0,85 g (7,2 mmol) de 2,4-tiazolidinodiona y 0,2 g (1,4 mmol) de acetato de piperidinio en 50 ml de tolueno durante 4 horas en un aparato Dean-Stark. Después de enfriar, el producto precipita. Se filtra el precipitado y se lava con éter etílico. Se obtienen 2,3 g (76%) de {3-[5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)tiofen-2-il]bencil}metilcarbamato de terc-butilo.

c- {3-[5-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)tiofen-2-il]bencil}metilcarbamato de terc-butilo

Se pone 1 g (2,5 mmol) de {3-[5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenmetil)tiofen-2-il]bencil}metilcarbamato de terc-butilo en 20 ml de dioxano y 0,2 ml de ácido acético. Se desgasifica el medio de reacción y se pone bajo 3 atm de hidrógeno durante 3 días. Después de filtrar a través de Celite, se obtienen 0,2 g (20%) de {3-[5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)tiofen-2-il]bencil}metilcarbamato de terc-butilo.

d- 5-[5-(3-Metilaminometilfenil)tiofen-2-il-metil]tiazolidino-2,4-diona

Se ponen 0,2 g (0,5 mmol) de 3-[5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)tiofen-2-il]bencil}metilcarbamato de terc-butilo en 10 ml de diclorometano y 0,2 ml de ácido trifluoroacético durante 12 horas. Se evapora el medio de reacción a sequedad y se obtienen 200 mg (100%) de 5-[5-(3-metilaminometilfenil)tiofen-2-ilmetil]tiazolidino-2,4-diona.

e- {3-[5-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)tiofen-2-il]bencil}metiloctanoilamida

De un modo similar al del Ejemplo 1(b), partiendo de 90 mg (0,3 mmol) de 5-[5-(3-metilaminometilfenil)tiofen-2-ilmetil]tiazolidino-2,4-diona y 32 μ l (0,3 mmol) de cloruro de octanoilo, se obtienen 67 mg (92%) de {3-[5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)tiofen-2-il]bencil}metiloctanoilamida.

^1H RMN (δ CDCl_3): 0,92 (t, J = 6,7 Hz, 3H); 1,30-1,37 (m, 8H); 1,54 (m, 2H); 2,9 (s, 3H); 3,23 (m, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,79 (m, 2H); 6,93-7,50 (m, 6H).

Ejemplo 13: {3-[5-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)tiofen-2-il]bencil}metilhexanoilamida

De un modo similar al del Ejemplo 12(e), partiendo de 90 mg (0,3 mmol) de 5-[5-(3-metilaminometilfenil)tiofen-2-ilmetil]tiazolidino-2,4-diona y 26 μ l (0,3 mmol) de cloruro de hexanoilo, se obtienen 22 mg (20%) de {3-[5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)tiofen-2-il]bencil}metilhexanoilamida.

^1H RMN (δ CDCl_3): 0,92 (t, J = 6,7 Hz, 3H); 1,30-1,37 (m, 4H); 1,54 (m, 2H); 2,9 (s, 3H); 3,23 (m, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,79 (m, 2H); 6,93-7,50 (m, 6H).

Ejemplo 14: Ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(octanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico

a- 2(S)-(2-Benzoilfenilamino)-3-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo

Se calienta una solución de 56 g (0,29 mmol) de éter metílico de L-tirosina, 64 g (0,32 mmol) de benzoilciclohexano y 12 g de paladio sobre carbón al 10% en 700 ml de anisol a 158°C durante 17 horas. Se enfría el medio de reacción a 50°C, se filtra a través Celite y se evapora a vacío. Se recoge el producto bruto obtenido en una mezcla de diclorometano/pentano y se precipita. Tras filtración, se obtienen 18 g (20%) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo.

b- 2(S)-(2-Benzoilfenilamino)-3-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)propanoato de metilo

Se añaden 1,2 g (10 mmol) de 4-dimetilaminopiridina a una mezcla de 24,5 g (65 mmol) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-hidroxifenil)propionato de metilo y 11 ml (78 mmol) de trietilamina en 220 ml de diclorometano. Se enfría el medio de reacción a -78°C y se añaden gota a gota 13,2 ml (78 mmol) de anhídrido triflico. Se agita el medio de reacción de -78°C a la temperatura ambiente a lo largo de 4 horas. Tras adición de una solución saturada de cloruro de amonio, se extrae el medio de reacción con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtienen 33 g (100%) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)propanoato de metilo.

c- 2(S)-(2-Benzoilfenilamino)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de metilo

De un modo similar al del Ejemplo 7(e), partiendo de 28 g (55 mmol) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)propanoato de metilo, se obtienen 24,2 g (90%) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de metilo.

d- 2(S)-(2-Benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(terc-butoxicarbonilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoato de metilo

De un modo similar al del Ejemplo 7(f), partiendo de 6 g (17 mmol) de 2-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de metilo y 3,6 g (12 mmol) de (4-bromotiofen-2-ilmetil)metilcarbamato de terc-butilo (preparado como se describe en 16b), se obtienen 2,9 g (42%) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(terc-butoxicarbonilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoato de metilo.

e- 2(S)-(2-Benzoilfenilamino)-3-[4-(5-metilaminometiltiofen-3-il)fenil]propanoato de metilo

Se ponen 2,9 g (5 mmol) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(terc-butoxicarbonilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoato de metilo en 30 ml de diclorometano y 2,5 ml (32 mmol) de ácido trifluoroacético. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se evapora el medio de reacción a sequedad. Se obtienen 2,4 g (100%) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-(5-metilaminometiltiofen-3-il)fenil]propanoato de metilo.

f- 2(S)-(2-Benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoato de metilo

De un modo similar al del Ejemplo 1(b), partiendo de 0,8 g (1,65 mmol) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-(5-metilaminometiltiofen-3-il)fenil]propanoato de metilo y 0,3 ml (1,8 mmol) de cloruro de octanoilo, se obtienen 0,8 g (78%) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoato de metilo.

g- Ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico

De un modo similar al del Ejemplo 7(j), partiendo de 0,8 g (1 mmol) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoato de metilo, se obtienen 0,5 g (63%) de ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico.

¹H RMN (δ CDCl₃): 0,89 (t, J = 6,7 Hz, 3H); 1,29-1,32 (m, 16H); 1,68 (m, 2H); 2,35-2,48 (m, 2H); 2,99 (s, 3H); 3,23 (m, 1H); 3,37 (m, 1H); 4,48 (m, 1H); 4,66 (s, 2H); 6,60 (t, J=7,3 Hz, 1H); 6,72 (dd, J=2,5 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 7,15-7,61 (12H); 9,0 (s, 1H); 10,5 (m, 1H).

Ejemplo 15: Ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico

a- 2(S)-(2-Benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoato de metilo

De un modo similar al del Ejemplo 1(b), partiendo de 0,8 g (1,65 mmol) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-(5-metilaminometiltiofen-3-il)fenil]propanoato de metilo y 0,25 ml (1,8 mmol) de cloruro de hexanoilo, se obtienen 0,8 g (78%) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(metilhexanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoato de metilo.

b- Ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico

De un modo similar al del Ejemplo 7(j), partiendo de 0,6 g (1 mmol) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(metilhexanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoato de metilo, se obtienen 0,57 g (100%) de ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(metilhexanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico.

¹H RMN (δ CDCl₃): 0,92 (t, J = 6,7 Hz, 3H); 1,30-1,36 (m, 4H); 1,70 (m, 2H); 2,33-2,47 (m, 2H); 3,00 (s, 3H); 3,23 (dd, J = 5,4 Hz, J = 13,9 Hz, 1H); 3,38 (dd, J = 5,4 Hz, J = 8,5 Hz, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,66-4,70 (m, 2H); 6,67 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,19-7,62 (m, 13H); 9,0 (s, 1H).

Ejemplo 16: Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico

a- (4-Bromotiofen-2-ilmetil)metilamina

Se añaden 25,2 g (360 mmol) de cianoborohidruro de sodio a una solución de 35 g (180 mmol) de 4-bromotiofeno-2-carbaldehído, 62 g (640 mmol) de clorhidrato de metilamina y 119 ml (846 mmol) de trietilamina. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Tras adición de agua y acetato de etilo y lavado con una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio, se extrae la fase orgánica. Se seca la fase del acetato de etilo sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en capa fina en sílice eluida con una mezcla de 90/10 a 70/30 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 19,7 g (52%) de (4-bromotiofen-2-ilmetil)metilamina.

b- (4-Bromotiofen-2-ilmetil)metilcarbamato de terc-butilo

Se añaden por porciones 20,8 g (95 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo a una solución de 19,7 g (95 mmol) de (4-bromotiofen-2-ilmetil)metilamina y 11,9 ml (85 mmol) de trietilamina en 200 ml de diclorometano. Después de agitar

a temperatura ambiente durante 16 horas, se lava el medio de reacción con agua y se extrae la fase del diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtienen 19 g (44%) de (4-bromotiofen-2-ilmetil)metilcarbamato de terc-butilo.

5 c- 3-(4-{5-[(terc-Butoxicarbonilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)-2(S)-etoxipropanoato de metilo

De un modo similar al del Ejemplo 9(e), partiendo de 4 g (13 mmol) de (4-bromotiofen-2-ilmetil)metilcarbamato de terc-butilo y 5,6 g (20 mmol) de 2(S)-etoxi-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de metilo, se obtienen 5 g (88%) de 3-(4-{5-[(terc-butoxicarbonilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)-2(S)-etoxipropanoato de metilo en forma de aceite amarillo.

10 d- 2(S)-Etoxi-3-[4-(5-metilaminometiltiofen-3-il)fenil]propanoato de metilo

Se ponen 5 g (11,5 mmol) de 3-(4-{5-[(terc-butoxicarbonilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)-2(S)-etoxipropanoato de metilo en 80 ml de diclorometano y 4,4 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, se añade agua y se extrae el medio de reacción con diclorometano. Se lava la fase del diclorometano con una solución acuosa al 30% de hidróxido de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en capa fina en sílice eluida con una mezcla 50/50 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 3,2 g (84%) de 2(S)-etoxi-3-[4-(5-metilaminometiltiofen-3-il)fenil]propanoato de metilo.

20 e- 2(S)-Etoxi-3-(4-{5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoato de metilo

Se añaden 0,18 ml (1,3 mmol) de cloruro de hexanoilo a una solución, previamente enfriada a 0°C, de 0,4 g (1,2 mmol) de 2(S)-etoxi-3-[4-(5-metilaminometiltiofen-3-il)fenil]propanoato de metilo y 0,18 ml (1,3 mmol) de trietilamina en 20 ml de tetrahidrofurano. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se lava con agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase del acetato de etilo sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en capa fina en sílice eluida con una mezcla 70/30 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 0,4 g (83%) de 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoato de metilo.

30 f- Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico

De un modo similar al del Ejemplo 11(f), partiendo de 0,4 g (1 mmol) de 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoato, se obtienen 0,4 g de residuo bruto. Se recristaliza este residuo en caliente a partir de éter isopropílico. Se obtienen 0,2 g (50%) de ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico en forma de sólido blanco con un punto de fusión de 65°C.

¹H RMN (δ CDCl₃): 0,90 (t, J = 6,7 Hz, 3H); 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,35-1,37 (m, 4H); 1,70 (m, 2H); 2,36-2,48 (m, 2H); 3,02 (m, 1H); 3,03 (s, 3H); 3,15 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 4,69-4,74 (m, 2H); 7,19-7,35 (m, 4H); 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 17: Ácido 3-(4-{5-[(butirilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)-2(S)-etoxipropanoico

45 a- 3-(4-{5-[(Butirilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)-2(S)-etoxipropanoato de metilo

De un modo similar al del Ejemplo 16(e), partiendo de 0,1 g (0,3 mmol) de 2(S)-etoxi-3-[4-(5-metilaminometiltiofen-3-il)fenil]propanoato de metilo y 40 µl (0,33 mmol) de cloruro de butanoilo, se obtienen 0,12 g (75%) de 3-(4-{5-[(butirilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)-2(S)-etoxipropanoato de metilo.

50 b- Ácido 3-(4-{5-[(butirilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)-2(S)-etoxipropanoico

De un modo similar al del Ejemplo 11(f), partiendo de 90 mg (0,22 mmol) de 3-(4-{5-[(butirilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)-2(S)-etoxipropanoato de metilo, se obtienen 45 mg (52%) de ácido 3-(4-{5-[(butirilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)-2(S)-etoxipropanoico en forma de sólido con un punto de fusión de 56-57°C.

¹H RMN (δ CDCl₃): 1,00 (t, J = 6,7 Hz, 3H); 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,74 (m, 2H); 2,36-2,48 (m, 2H); 3,02 (m, 1H); 3,03 (s, 3H); 3,15 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 4,69-4,74 (m, 2H); 7,19-7,35 (m, 4H); 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 18: Ácido 3-[4-(5-[[[(3-ciclohexilpropionil)metilamino]metil]tiofen-3-il]fenil]-2(S)-etoxipropanoico

a- 3-[4-(5-[[[(2-Ciclopentilacetil)metilamino]metil]tiofen-3-il]fenil]-2(S)-etoxipropanoato de metilo

5 De un modo similar al del Ejemplo 16(e), partiendo de 0,35 g (1 mmol) de 2(S)-etoxi-3-[4-(5-metilaminometiltiofen-3-il]fenil]propanoato de metilo y 170 µl (1,15 mmol) de cloruro de 2-ciclopentilacetilo, se obtienen 0,39 g (85%) de 3-[4-(5-[[[(2-ciclopentilacetil)metilamino]metil]tiofen-3-il]fenil]-2(S)-etoxipropanoato de metilo.

b- Ácido 3-[4-(5-[[[(2-ciclopentilacetil)metilamino]metil]tiofen-3-il]fenil]-2(S)-etoxipropanoico

10 De un modo similar al del Ejemplo 11(f), partiendo de 0,39 g (0,88 mmol) de 3-[4-(5-[[[(2-ciclopentilacetil)metilamino]metil]tiofen-3-il]fenil]-2(S)-etoxipropanoato de metilo, se obtienen 0,24 g (63%) de ácido 3-[4-(5-[[[(2-ciclopentilacetil)metilamino]metil]tiofen-3-il]fenil]-2(S)-etoxipropanoico en forma de sólido con un punto de fusión de 112-113°C.

15 ¹H RMN (δ CDCl₃): 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,60-1,65 (m, 4H); 1,90 (m, 2H); 2,30 (m, 1H); 2,37-2,52 (m, 2H); 3,02 (m, 1H); 3,04 (s, 3H); 3,17 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 4,70-4,75 (m, 2H); 7,19-7,36 (m, 4H); 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 19: Ácido 3-[4-(5-[[[(3-ciclohexilpropionil)metilamino]metil]tiofen-3-il]fenil]-2(S)-etoxipropanoico

a- 3-[4-(5-[[[(3-Ciclohexilpropionil)metilamino]metil]tiofen-3-il]fenil]-2(S)-etoxipropanoato de metilo

20 De un modo similar al del Ejemplo 16(e), partiendo de 0,35 g (1 mmol) de 2(S)-etoxi-3-[4-(5-metilaminometiltiofen-3-il]fenil]propanoato de metilo y 170 µl (1,15 mmol) de cloruro de 2-ciclopentilacetilo, se obtienen 0,41 g (84%) de 3-[4-(5-[[[(3-ciclohexilpropionil)metilamino]metil]tiofen-3-il]fenil]-2(S)-etoxipropanoato de metilo.

b- Ácido 3-[4-(5-[[[(3-ciclohexilpropionil)metilamino]metil]tiofen-3-il]fenil]-2(S)-etoxipropanoico

30 De un modo similar al del Ejemplo 11(f), partiendo de 0,41 g (0,87 mmol) de 3-[4-(5-[[[(3-ciclohexilpropionil)metilamino]metil]tiofen-3-il]fenil]-2(S)-etoxipropanoato de metilo, se obtienen 0,23 g (57%) de ácido 3-[4-(5-[[[(3-ciclohexilpropionil)metilamino]metil]tiofen-3-il]fenil]-2(S)-etoxipropanoico en forma de sólido con un punto de fusión de 69-70°C.

35 ¹H RMN (δ CDCl₃): 0,95 (m, 2H); 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,20-1,28 (m, 4H); 1,57 (m, 1H); 1,58-1,72 (m, 6H); 2,37-2,49 (m, 2H); 3,02 (m, 1H); 3,04 (s, 3H); 3,15 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 4,69-4,74 (m, 2H); 7,19-7,36 (m, 4H); 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 20: Ácido 2-etoxi-3-[6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il]propanoico

40 a- (6-Yodopirid-3-il)metanol

Se añaden gota a gota 30 g (108 mmol) de 6-yodonicotinato de etilo disueltos en 300 ml de etanol a una solución de 20,5 g (542 mmol) de borohidruro de sodio en 200 ml de etanol, previamente enfriada a 0°C. Se deja que el medio de reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y se agita entonces durante 1 hora 30 minutos a temperatura ambiente. Se hidroliza el medio de reacción y se extrae con acetato de etilo. Las sales de boro precipitan y se filtra el medio y se evapora después a sequedad. Se recoge el medio de reacción en diclorometano, el producto precipita, se añade éter isopropílico y se filtra el medio. Se lava el precipitado con éter isopropílico. Se obtienen 17 g (67%) de (6-yodopirid-3-il)metanol en forma de sólido amarillo claro con un punto de fusión de 102°C.

50 b- 6-Yodopiridino-3-carbaldehído

Se añaden 63 g (723 mmol) de dióxido de manganeso a una solución de 17 g (72 mmol) de (6-yodopirid-3-il)metanol en 600 ml de diclorometano. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas y se filtra luego a través de Celite. Se lava el precipitado a conciencia con agua y se evapora el filtrado a vacío. Se recoge el residuo obtenido en diclorometano y se filtra de nuevo el material insoluble. Tras evaporación del filtrado, se obtienen 13,2 g (78%) de 6-yodopiridino-3-carbaldehído en forma de sólido amarillo claro con un punto de fusión de 141°C.

c- [3-(5-Formilpirid-2-il)fenil]metilcarbamato de terc-butilo

60 c.1: (3-Bromofenil)metilcarbamato de terc-butilo

Se añaden por porciones 8,4 g (209,4 mmol) de hidruro de sodio al 60% a una solución de 19 ml (174 mmol) de 3-bromoanilina en 300 ml de tetrahidrofurano. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente hasta haber cesado el desprendimiento de gas y se añaden entonces gota a gota 38 g (174 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo

disueltos en 40 ml de tetrahidrofurano. Se agita el medio de reacción a reflujo durante 8 horas y luego a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade agua y se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se lava la fase del acetato de etilo con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en capa fina en sílice eluida con una mezcla 90/10 y luego 80/20 y 70/30 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 47 g (92%) de (3-bromofenil)metilcarbamato de terc-butilo.

c.2: (3-Bromofenil)metilcarbamato de terc-butilo

Se añaden por porciones 7,6 g (190 mmol) de hidruro de sodio al 60% a una solución de 47 g (173 mmol) de (3-bromofenil)metilcarbamato de terc-butilo en 500 ml de dimetilformamida. Después de haber cesado el desprendimiento de gas, se añaden 54 ml (865 mmol) de yoduro de metilo y se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Tras adición de agua, se extrae el medio con acetato de etilo. Se lava a conciencia la fase del acetato de etilo con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtienen 49 g (100%) de (3-bromofenil)metilcarbamato de terc-butilo.

c.3: Metil[3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de terc-butilo

De un modo similar al del Ejemplo 7(e), partiendo de 5 g (17,5 mmol) de (3-bromofenil)metilcarbamato de terc-butilo, se obtienen 3,4 g (60%) de metil[3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de terc-butilo.

c.4: [3-(5-Formilpirid-2-il)fenil]metilcarbamato de terc-butilo

De un modo similar al del Ejemplo 7(f), partiendo de 1,6 g (6,8 mmol) de 6-yodopiridino-3-carbaldehído y 3,4 g (16,2 mmol) de metil[3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de terc-butilo, se obtienen 1,2 g (58%) de [3-(5-formilpirid-2-il)fenil]metilcarbamato de terc-butilo.

d- 3-{6-[3-(terc-Butoxicarbonilmetilamino)fenil]pirid-3-il}-2-etoxiacrilato de etilo

d.1: Cloroetoxiacetato de etilo

Se calienta una solución de 40 ml (224 mmol) de dietoxiacetato de etilo, 19 ml (268 mmol) de cloruro de acetilo y 0,1 g (0,45 mmol) de yodo a 50°C durante 4 horas. Sólo se forma un 60% del producto deseado. Se enfría el medio de reacción a temperatura ambiente, se añaden 19 ml (268 mmol) de cloruro de acetilo y se calienta el medio a 50°C durante 18 horas más. Se evapora el medio de reacción a sequedad a vacío. Se obtienen 36,3 g (100%) de cloroetoxiacetato de etilo bruto.

d.2: (Dietoxifosforil)etoxiacetato de etilo

Se calientan 36,3 g (218 mmol) de cloroetoxiacetato de etilo y 37,4 ml (218 mmol) de fosfito de trietilo a 50°C durante 3 horas. Se evapora el medio de reacción a sequedad a vacío. Se obtienen 57 g (100%) de (dietoxifosforil)etoxiacetato de etilo bruto.

d.3: 3-{6-[3-(terc-Butoxicarbonilmetilamino)fenil]pirid-3-il}-2-etoxiacrilato de etilo

Se añaden por porciones 0,3 g (8 mmol) de hidruro de sodio al 60% a una solución de 2,1 g (8 mmol) de (dietoxifosforil)etoxiacetato de etilo en 8 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos tras cesar el desprendimiento de gas, se añaden 1,2 g (4 mmol) de [3-(5-formilpirid-2-il)fenil]metilcarbamato de terc-butilo disueltos en 6 ml de tetrahidrofurano. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluye el medio de reacción con agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en capa fina en sílice eluida con una mezcla 90/10 y luego 80/20 y 70/30 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 0,2 g (12%) de 3-{6-[3-(terc-butoxicarbonilmetilamino)fenil]pirid-3-il}-2-etoxiacrilato de etilo.

f- 3-{6-[3-(terc-Butoxicarbonilmetilamino)fenil]pirid-3-il}-2-etoxipropanoato de etilo

Se desgasifica una solución de 0,2 g (0,5 mmol) de 3-{6-[3-(terc-butoxicarbonilmetilamino)fenil]pirid-3-il}-2-etoxiacrilato de etilo en 10 ml de tetrahidrofurano y se añaden 0,02 g (10% en masa) de Pd/C al 10%. Tras reacción durante 5 horas bajo una presión atmosférica de hidrógeno, se agita el medio de reacción bajo 3 atm de hidrógeno durante 24 horas. Después de filtrar a través de Celite y de evaporar el filtrado, se obtienen 0,11 g (55%) de 3-{6-[3-(terc-butoxicarbonilmetilamino)fenil]pirid-3-il}-2-etoxipropanoato de etilo.

g- 2-Etoxi-3-[6-(3-metilaminofenil)pirid-3-il]propanoato de etilo

Se agitan 0,11 g (0,3 mmol) de 3-{6-[3-(terc-butoxicarbonilmetilamino)fenil]pirid-3-il}-2-etoxipropanoato de etilo, 5 ml

de diclorometano y 0,15 ml (1,9 mmol) de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras adición de agua, se extrae el medio de reacción con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtienen 80 mg (94%) de 2-etoxi-3-[6-(3-metilaminofenil)pirid-3-il]propanoato de etilo.

5 h- 2-Etoxi-3-[6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il]propanoato de etilo

Se añaden 80 µl (0,5 mmol) de isocianato de heptilo a 80 mg (0,24 mmol) de 2-etoxi-3-[6-(3-metilaminofenil)pirid-3-il]propanoato de etilo en 5 ml de diclorometano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, se añade agua y se extrae el medio de reacción con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en capa fina en sílice eluida con una mezcla 60/40 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 60 mg (54%) de 2-etoxi-3-[6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il]propanoato de etilo.

15 i- Ácido 2-etoxi-3-[6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il]propanoico

Se ponen 60 mg (0,13 mmol) de 2-etoxi-3-[6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il]propanoato de etilo en 4 ml de tetrahidrofurano, se añaden 0,2 ml (0,2 mmol) de una solución acuosa 1M de hidróxido de litio y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras hidrólisis ácida a pH 4,5-5, se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en capa fina en sílice eluida con una mezcla 50/50 de heptano/acetato de etilo y luego con una mezcla 90/10 de diclorometano/metanol. Se obtienen 40 mg (70%) de ácido 2-etoxi-3-[6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il]propanoico en forma de sólido blanco con un punto de fusión de 142-143°C.

25 ¹H RMN (δ CDCl₃): 0,86 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,20-1,25 (m, 8H); 1,42 (m, 2H); 3,15 (m, 1H); 3,18 (m, 2H); 3,19 (m, 1H); 3,34 (s, 3H); 3,53 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 4,41 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,50-7,85 (m, 5H); 8,60 (m, 1H).

Ejemplo 21: Ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil]propanoico

30 a- 2(S)-(2-Benzoilfenilamino)-3-[4-[6-(terc-butoxicarbonilmetilamino)pirid-2-il]fenil]propanoato de metilo

De un modo similar al del Ejemplo 14(d), partiendo de 12,7 g (26 mmol) de 2-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de metilo y 5 g (17 mmol) de (3-bromofenil)metilcarbamat de terc-butilo (preparado como se describe en 9b), se obtienen 8,3 g (84%) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-[6-(terc-butoxicarbonilmetilamino)pirid-2-il]fenil]propanoato de metilo.

b- 2(S)-(2-Benzoilfenilamino)-3-[4-[6-(1-metilaminopirid-2-il)fenil]propanoato de metilo

De un modo similar al del Ejemplo 14(e), partiendo de 8,3 g (15 mmol) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-[6-(terc-butoxicarbonilmetilamino)pirid-2-il]fenil]propanoato de metilo, se obtienen 7,1 g (100%) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-[6-(1-metilaminopirid-2-il)fenil]propanoato de metilo.

c- 2(S)-(2-Benzoilfenilamino)-3-[4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil]propanoato de metilo

45 De un modo similar al del Ejemplo 7(i), partiendo de 0,9 g (1,9 mmol) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-[6-(1-metilaminopirid-2-il)fenil]propanoato de metilo y 0,35 ml (2,1 mmol) de isocianato de pentilo, se obtienen 0,7 g (63%) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil]propanoato de metilo.

50 d- Ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil]propanoico

De un modo similar al del Ejemplo 7(j), partiendo de 0,22 g (0,4 mmol) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil]propanoato de metilo, se obtienen 0,2 g (95%) de ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil]propanoico.

55 ¹H RMN (δ CDCl₃): 0,77 (t, J = 6,7 Hz, 3H); 1,23-1,25 (m, 4H); 1,53 (m, 2H); 3,20-3,46 (m, 4H); 3,41 (s, 3H); 4,47 (m, 1H); 6,59 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,22-7,73 (m, 13H); 9,0 (s, 1H); 10,5 (s, 1H).

Ejemplo 22: Ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-[6-(1-metil-3-heptilureido)pirid-2-il]fenil]propanoico

60 a- 2(S)-(2-Benzoilfenilamino)-3-[4-[6-(1-metil-3-heptilureido)pirid-2-il]fenil]propanoato de metilo

De un modo similar al del Ejemplo 7(i), partiendo de 0,35 g (0,7 mmol) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-[4-[6-(1-metilaminopirid-2-il)fenil]propanoato de metilo y 0,3 ml (2,1 mmol) de isocianato de heptilo, se obtienen 0,4 g (94%) de

2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-{4-[6-(1-metil-3-heptilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo.

b- Ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-{4-[6-(1-metil-3-heptilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico

- 5 De un modo similar al del Ejemplo 7(j), partiendo de 0,7 g (0,4 mmol) de 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-{4-[6-(1-metil-3-heptilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo, se obtienen 0,65 g (90%) de ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-{4-[6-(1-metil-3-heptilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico.

10 ^1H RMN (δ CDCl_3): 0,83 (t, 3H, J = 6,7 Hz); 1,15-1,28 (m, 4H); 1,51-1,58 (m, 2H); 3,27 (dd, 1H, J = 13,8 Hz, J = 7,9 Hz); 3,31 (m, 2H); 3,42 (s, 3H); 3,44 (dd, 1H, J = 1,4 Hz, J = 13,8 Hz); 4,50 (m, 1H); 6,62 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,29-7,77 (m, 13H); 9,0 (m, 1H); 10,5 (m, 1H).

Ejemplo 23: Ácido 2(S)-etoxi-3-{6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il}propanoico

- 15 a- Ácido 2(S)-etoxi-3-{6-[3-(3-metilaminofenil)pirid-3-il]propanoico

Se ponen 0,9 g (2,7 mmol) de 2-etoxi-3-{6-[3-(3-metilaminofenil)pirid-3-il]propanoato de etilo, preparado como se describe en el Ejemplo 20g, en 60 ml de una solución tampón de pH 7, con 0,75 g de la enzima Proteinasa 2A. Después de 10 días a temperatura ambiente, la reacción no ha progresado. Se calienta el medio de reacción a 37°C durante 1 día: la reacción se ha completado.

25 Se añade agua, se lleva el pH a 8 por adición de una solución 1M de hidróxido de sodio y se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se lava la fase del acetato de etilo con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se acidifica la fase acuosa con una solución acuosa 1N de ácido acético a pH 4 y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase del acetato de etilo con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en capa fina en sílice eluida con una mezcla 95/5, 90/10 y luego 80/20 de diclorometano/metanol. Se obtiene 0,1 g (24%) de ácido 2(S)-etoxi-3-{6-[3-(3-metilaminofenil)pirid-3-il]propanoico.

- 30 b- 2(S)-Etoxi-3-{6-[3-(3-metilaminofenil)pirid-3-il]propanoato de metilo

Se pone 0,1 g (0,3 mmol) de ácido 2(S)-etoxi-3-{6-[3-(3-metilaminofenil)pirid-3-il]propanoico en 5 ml de metanol y se añaden 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado. Se calienta el medio de reacción a 65°C durante 18 horas. Se evapora el metanol y se recoge el residuo en una mezcla de acetato de etilo/agua. Se lleva el pH a 7 por adición de una solución 1N de hidróxido de sodio y se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se seca la fase del acetato de etilo sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Se obtienen 70 mg (70%) de 2(S)-etoxi-3-{6-[3-(3-metilaminofenil)pirid-3-il]propanoato de metilo.

- 40 c- 2(S)-Etoxi-3-{6-[3-[metil(4-nitrofenoxycarbonil)amino]fenil]pirid-3-il}propanoato de metilo

Se añaden 70 mg (0,3 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo y luego 60 μl (0,3 mmol) de diisopropiletilamina a una solución de 70 mg (0,25 mmol) de 2(S)-etoxi-3-{6-[3-(3-metilaminofenil)pirid-3-il]propanoato de metilo en 3 ml de diclorometano. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras adición de agua, se extrae el medio de reacción con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtienen 110 mg (100%) de 2(S)-etoxi-3-{6-[3-[metil(4-nitrofenoxycarbonil)amino]fenil]pirid-3-il}propanoato de metilo.

d- 2(S)-Etoxi-3-{6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il}propanoato de metilo

50 Se añaden 70 μl (0,45 mmol) de heptilamina a una solución de 110 mg (0,25 mmol) de 2(S)-etoxi-3-{6-[3-[metil(4-nitrofenoxycarbonil)amino]fenil]pirid-3-il}propanoato de metilo en 3 ml de dimetilformamida. Se calienta el medio de reacción a 80°C durante 3 horas. Tras adición de agua, se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en capa fina en sílice eluida con una mezcla 6/4 y luego 5/5 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 50 mg (50%) de 2(S)-etoxi-3-{6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il}propanoato de metilo.

- 55 e- Ácido 2(S)-etoxi-3-{6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il}propanoico

60 De un modo similar al del Ejemplo 20(i), partiendo de 50 mg (0,1 mmol) de 2(S)-etoxi-3-{6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il}propanoato de metilo, se obtienen 25 mg (50%) de ácido 2(S)-etoxi-3-{6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il}propanoico en forma de sólido blanco con un punto de fusión de 140-141°C.

^1H RMN (δ , CDCl_3): 0,87 (t, J = 6,7 Hz, 3H); 1,24-1,33 (m, 11H); 1,40-1,45 (m, 2H); 3,16-3,21 (m, 4H); 3,34 (s, 3H); 3,56-3,60 (m, 1H); 3,69-3,73 (m, 1H); 4,17-4,20 (m, 1H); 4,40 (t, J = 5,2 Hz, 1H); 7,30-7,33 (m, 1H); 7,51-7,55 (m, 1H); 7,67-7,75 (m, 2H); 7,88-7,90 (m, 2H); 8,60 (d, J=1,2Hz, 1H).

Ejemplo 24: Clorhidrato del ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico

a- 2(S)-Etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo

5 a.1- 2(S)-Etoxi-3-(4-{6-[metil(4-nitrofenoxycarbonil)amino]pirid-2-il}fenil)propanoato de metilo

Se añaden 0,96 g (4,8 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo y luego 0,85 ml (4,8 mmol) de diisopropiletilamina a una solución de 1 g (3,2 mmol) de 2(S)-etoxi-3-{4-[6-metilaminopirid-2-il]fenil}propanoato de metilo en 25 ml de diclorometano. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. Tras adición de agua y extracción con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtie-

10 nen 1,9 g (100%) de 2(S)-etoxi-3-(4-{6-[metil(4-nitrofenoxycarbonil)amino]pirid-2-il}fenil)propanoato de metilo.

a.2- 2(S)-Etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo

15 Se calientan 0,65 g (1,1 mmol) de 2(S)-etoxi-3-(4-{6-[metil(4-nitrofenoxycarbonil)amino]pirid-2-il}fenil)propanoato de metilo, 12 ml de dimetilformamida y 1 ml (8,8 mmol) de pentilamina a 80°C durante 18 horas. Tras adición de agua, se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se seca la fase del acetato de etilo sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en capa fina en sílice eluida con una mezcla 7/3 y luego 6/4 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 0,35 g (76%) de 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pi-

20 rid-2-il]fenil}propanoato de metilo.

b- Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico

25 De un modo similar al del Ejemplo 20(i), partiendo de 0,35 g (0,8 mmol) de 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo, se obtienen 300 mg (100%) de ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pi-

c- Clorhidrato del ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico

30 De un modo similar al del Ejemplo 10, partiendo de 300 mg de ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico, se obtienen 200 mg de clorhidrato del ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico en forma de sólido blanco.

35 ¹H RMN (δ CDCl₃): 0,84 (t, J = 6,9 Hz, 3H); 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,29-1,34 (m, 4H); 1,63-1,66 (m, 2H); 3,04 (dd, J = 8,4 Hz, J = 14,0 Hz, 1H); 3,14 (dd, J = 4,0 Hz, J = 14,0 Hz, 1H); 3,31-3,37 (m, 3H); 3,64-3,70 (m, 4H); 4,01 (dd, J = 4,0 Hz, J = 8,4 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,45-7,47 (m, 3H); 7,70-7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 8,06 (t, J = 7,70 Hz, 1H).

Ejemplo 25: Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-butilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico

40

a- 2(S)-Etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-butilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo

45 De un modo similar al del Ejemplo 24(a), partiendo de 0,2 g (0,64 mmol) de 2(S)-etoxi-3-{4-[6-metilaminopirid-2-il]fenil}propanoato de metilo, se obtienen 0,2 g (80%) de 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-butilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo.

b- Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-butilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico

50 De un modo similar al del Ejemplo 20(i), partiendo de 0,2 g (0,5 mmol) de 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-butilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo, se obtienen 130 mg (90%) de ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-butilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico en forma de sólido blanco.

55 ¹H RMN (δ CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,35-1,45 (m, 2H); 1,57-1,64 (m, 2H); 3,11 (dd, J = 8,0 Hz, J = 14,1 Hz, 1H); 3,22 (dd, J = 4,0 Hz, J = 14,1 Hz, 1H); 3,41 (c, J = 6,9 Hz, 2H); 3,47 (s, 3H); 3,48-3,50 (m, 1H); 3,67-3,71 (m, 1H); 4,15 (dd, J = 4,1 Hz; J = 8,0 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,36-7,41 (m, 3H); 7,75-7,82 (m, 3H); 10,5 (s, 1H).

Ejemplo 26: Clorhidrato del ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-fenetilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico

60 a- 2(S)-Etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-fenetilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo

De un modo similar al del Ejemplo 24(a), partiendo de 0,63 g (1,1 mmol) de 2(S)-etoxi-3-{4-[6-metilaminopirid-2-il]fenil}propanoato de metilo, se obtienen 0,4 g (83%) de 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-fenetilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo.

b- Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-fenetilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico

De un modo similar al del Ejemplo 20(i), partiendo de 0,4 g (0,8 mmol) de 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-fenetilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo, se obtienen 300 mg (85%) de ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-fenetilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico.

c- Clorhidrato del ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-fenetilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico

De un modo similar al del Ejemplo 10, partiendo de 300 mg de ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-fenetilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico, se obtienen 200 mg de clorhidrato del ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-fenetilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico en forma de sólido blanco.

¹H RMN (δ CDCl₃): 1,10 (t, J = 6,7 Hz, 3H); 2,85 (m, 2H); 2,94-3,04 (m, 1H); 3,10-3,13 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,62 (m, 2H); 3,66 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 7,09 (m, 1H); 7,19 (m, 5H); 7,38 (m, 3H); 7,59 (m, 2H); 7,97 (m, 1H).

Ejemplo 27: Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-fenilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico

a. 2(S)-Etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-fenilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo

De un modo similar al del Ejemplo 24(a), partiendo de 0,63 g (1,1 mmol) de 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-fenilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo, se obtienen 0,16 g (37%) de 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-fenilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo.

b. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-fenilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico

De un modo similar al del Ejemplo 20(i), partiendo de 0,16 g (0,8 mmol) de 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-fenilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo, se obtienen 120 mg (92%) de ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-fenilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico.

¹H RMN (δ CDCl₃): 1,08 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 2,97 (dd, J = 8,6 Hz, J = 14 Hz, 1H); 3,09 (dd, J = 4,1 Hz, J = 14,0 Hz, 1H); 3,28-3,32 (m, 1H); 3,44 (s, 3H); 3,59-3,64 (m, 1H); 3,97 (dd, J = 4,6 Hz, J = 8,5 Hz, 1H); 6,94 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,18-7,22 (m, 2H); 7,37-7,39 (m, 3H); 7,43-7,45 (m, 2H); 7,78-7,82 (m, 3H); 13,00 (s, 1H).

Ejemplo 28: Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-naftalen-2-ilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico

a. 2(S)-Etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-naftalen-2-ilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo

De un modo similar al del Ejemplo 7(i), partiendo de 0,4 g (0,8 mmol) de 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-naftalen-2-ilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo e isocianato de 2-naftilo, se obtienen 0,2 g (62%) de 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-naftalen-2-ilureido)pirid-2-il]fenil}propionato de metilo.

b. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-naftalen-2-ilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico

De un modo similar al del Ejemplo 20(i), partiendo de 0,2 g (0,5 mmol) de 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-naftalen-2-ilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de metilo, se obtienen 0,15 g (95%) de ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-naftalen-2-ilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico.

¹H RMN (δ CDCl₃): 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 3,16 (dd, J = 7,6 Hz, J = 14,1 Hz, 1H); 3,28 (dd, J = 4,3 Hz, J = 14,1 Hz, 1H); 3,52-3,56 (m, 1H); 3,58 (s, 3H); 3,68-3,72 (m, 1H); 4,21 (dd, J = 4,3 Hz, J = 7,6 Hz, 1H); 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,28 (m, 1H); 7,37-7,51 (m, 5H); 7,75-7,84 (m, 4H); 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 8,25 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 13,30 (s, 1H).

Ejemplo 29 – Prueba de transactivación de PPAR de curva cruzada

La activación de los receptores PPAR con un agonista (activador) en células HeLN da lugar a la expresión de un gen indicador, la luciferasa, el cual, en presencia de un sustrato, genera luz. Se mide la modulación de los receptores PPAR cuantificando la luminiscencia producida después de incubar las células en presencia de un agonista de referencia. Los ligandos desplazan el agonista de su sitio. Se realiza la medición de la actividad cuantificando la luz producida. Esta medición hace posible determinar la actividad moduladora de los compuestos según la invención mediante determinación de la constante que representa la afinidad de la molécula por el receptor PPAR. Dado que este valor puede fluctuar dependiendo de la actividad basal y de la expresión del receptor, se hace referencia a él como K_d aparente (K_dApp en nM).

Para determinar esta constante, se realizan "curvas cruzadas" del producto de ensayo frente a un agonista de referencia en una placa de 96 pocillos: se disponen 10 concentraciones del producto de ensayo más una concentración

0 en una fila y se disponen 7 concentraciones del agonista más una concentración 0 en una columna. Esto representa 88 puntos de medición para 1 producto y 1 receptor. Se usan los 8 pocillos restantes para controles de repetibilidad.

En cada pocillo, las células están en contacto con una concentración del producto de ensayo y una concentración del agonista de referencia, el ácido 2-(4-{2-[3-(2,4-difluorofenil)-1-heptilureido]etil}fenilsulfanil)-2-metilpropiónico para PPAR α , el ácido {2-metil- 4-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-ilmetilsulfanil]fenoxi}acético para PPAR δ y la 5-{4-[2-(metilpirid-2-ilamino)etoxi]bencil}tiazolidino-2,4-diona para PPAR γ . Se realizan también mediciones para los controles de agonista total con los mismos productos.

Las líneas celulares HeLN usadas son transfectantes estables que contienen los plásmidos ERE- β Glob-Luc-SV-Neo (gen indicador) y PPAR (α , δ , γ) Gal-hPPAR. Se inoculan estas células en placas de 96 pocillos a razón de 10.000 células por pocillo en 100 μ l de medio DMEM sin rojo fenol y suplementado con un 10% de suero de ternera desengrasado. Se incuban entonces las placas a 37°C y con un 7% de CO₂ durante 16 horas.

Se añaden las diversas diluciones de los productos de ensayo y del ligando de referencia a razón de 5 μ l por pocillo. Se incuban entonces las placas durante 18 horas a 37°C y con un 7% de CO₂. Se elimina el medio de cultivo volcando las placas y se añaden 100 μ l de una mezcla 1:1 de PBS/luciferina a cada pocillo. A los 5 minutos, se leen las placas mediante el detector de luminiscencia.

Estas curvas cruzadas hacen posible la determinación de los valores de la CA₅₀ (concentración a la cual se observa un 50% de activación) del ligando de referencia a diversas concentraciones del producto de ensayo. Estos valores de CA₅₀ son utilizados para calcular la regresión de Schild representando una línea recta correspondiente a la ecuación de Schild ("Quantitation in receptor pharmacology", Terry P. Kenakin, Receptors and Channels, 2001, 7, 371-385), lo que permite obtener los valores de la Kd app (en nM).

Resultados de transactivación:

Compuestos	Kd app PPAR α (nM)	Kd app PPAR δ (nM)	Kd app PPAR γ (nM)
Referencia 1: ácido 2-(4-{2-[3-(2,4-difluorofenil)-1-heptilureido]etil}fenilsulfanil)-2-metilpropiónico	200	n.a.	n.a.
Referencia 2: ácido {2-metil-4-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-ilmetilsulfanil]fenoxi}acético	n.a.	10	n.a.
Referencia 3: 5-{4-[2-(metilpirid-2-ilamino)etoxi]bencil}tiazolidino-2,4-diona	n.a.	n.a.	30
Ejemplo 1	n.a.	n.a.	4000
Ejemplo 2	n.a.	n.a.	4000
Ejemplo 3	n.a.	n.a.	4000
Ejemplo 4	n.a.	n.a.	500
Ejemplo 5	4000	n.a.	0.06
Ejemplo 6	1000	n.a.	2
Ejemplo 7	2000	n.a.	60
Ejemplo 8	n.a.	n.a.	30
Ejemplo 10	120	n.a.	0.5
Ejemplo 15	2000	n.a.	1000
Ejemplo 20	n.a.	n.a.	4
n.a. significa no activo			

Estos resultados muestran la afinidad de los compuestos por PPAR- γ y más particularmente la especificidad de la

afinidad de los compuestos de la invención por el subtipo PPAR γ , en comparación con la afinidad de los compuestos por el subtipo PPAR α o por el subtipo PPAR δ .

Ejemplo 30 - Composiciones

5 Se ilustran varias formulaciones concretas basadas en los compuestos según la invención en este ejemplo.

A- Vía oral

10	(a) Tableta de 0,2 g	
	- Compuesto del Ejemplo 2	0,001 g
	- Almidón	0,114 g
	- Fosfato dicálcico	0,020 g
15	- Sílice	0,020 g
	- Lactosa	0,030 g
	- Talco	0,010 g
	- Estearato de magnesio	0,005 g
20	(b) Suspensión bebible en ampollas de 5 ml	
	- Compuesto del Ejemplo 4	0,001 g
	- Glicerol	0,500 g
	- Sorbitol al 70%	0,500 g
25	- Sacarinato de sodio	0,010 g
	- Para-hidroxibenzoato de metilo	0,040 g
	- Saborizantes	cs
	- Agua purificada	5 ml
30	(c) Tableta de 0,8 g	
	- Compuesto del Ejemplo 1	0,500 g
	- Almidón pregelatinizado	0,100 g
	- Celulosa microcristalina	0,115 g
35	- Lactosa	0,075 g
	- Estearato de magnesio	0,010 g
	(d) Suspensión bebible en ampollas de 10 ml	
40	- Compuesto del Ejemplo 10	0,200 g
	- Glicerol	1,000 g
	- Sorbitol al 70%	1,000 g
	- Sacarinato de sodio	0,010 g
	- Para-hidroxibenzoato de metilo	0,080 g
45	- Saborizantes	cs
	- Agua purificada	10 ml

B- Vía tópica

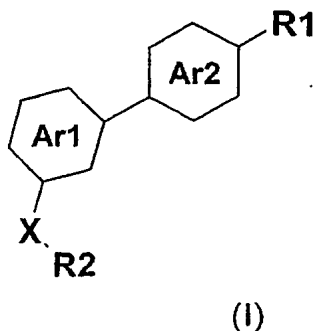
50	(a) Ungüento	
	- Compuesto del Ejemplo 8	0,020 g
	- Miristato de isopropilo	81,700 g
	- Fluido de gelatina líquida de petróleo	9,100 g
55	- Sílice ("Aerosil 200", vendida por Degussa)	9,180 g
	(b) Ungüento	
	- Compuesto del Ejemplo 7	0,300 g
60	- Gelatina blanca de petróleo códex	100 g
	(c) Crema de agua-en-aceite no iónica	
	- Compuesto del Ejemplo 11	0,100 g

ES 2 370 901 T3

5	- Mezcla de alcoholes de lanolina emulsionantes, ceras y aceites ("Anhydrous Eucerin", vendida por BDF)	39,900 g
	- Para-hidroxibenzoato de metilo	0,075 g
	- Para-hidroxibenzoato de propilo	0,075 g
	- Agua desmineralizada estéril cs	100 g
(d) Loción		
10	- Compuesto del Ejemplo 6	0,100 g
	- Polietilenglicol (PEG 400)	69,900 g
	- Etanol al 95%	30,000 g
(e) Ungüento hidrofóbico		
15	- Compuesto del Ejemplo 15	0,300 g
	- Miristato de isopropilo	36,400 g
	- Aceite de silicona ("Rhodorsil 47 V 300", vendido por Rhone-Poulenc)	36,400 g
	- Cera de abejas	13,600 g
20	- Aceite de silicona ("Abil 300,000 cst", vendido por Goldschmidt) cs	100 g
(f) Crema de aceite-en-agua no iónica		
25	- Compuesto del Ejemplo 9	1,000 g
	- Alcohol cetílico	4,000 g
	- Monoestearato de glicerilo	2,500 g
	- Estearato de PEG-50	2,500 g
	- Manteca de karité	9,200 g
30	- Propilenglicol	2,000 g
	- Para-hidroxibenzoato de metilo	0,075 g
	- Para-hidroxibenzoato de propilo	0,075 g
	- Agua desmineralizada estéril cs	100 g

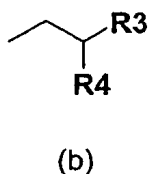
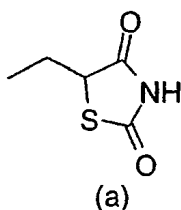
REIVINDICACIONES

1. Compuestos **caracterizados por** corresponder a la fórmula (I) siguiente:



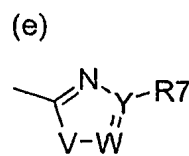
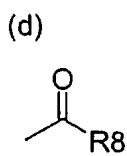
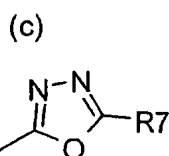
en la cual:

- R1 representa un radical de la fórmula (a) o (b) siguiente:



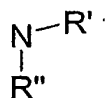
teniendo R3 y R4 los significados que se dan a continuación;

- R2 representa un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical arilo, un radical aralquilo, un radical heteroarilo, un radical heterocíclico, un radical 9-fluorenilmetilo o un radical de fórmula $(CH_2)_m(NR_5)_n(C(O,N))_pR_6$, teniendo R5, R6, m, n y p los significados dados a continuación;
- R3 representa un radical seleccionado entre las siguientes fórmulas:



teniendo R7, R8, V, W e Y los significados dados a continuación;

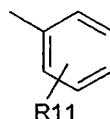
- R4 representa un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical OR9 o un radical SR9 o NHR9;
- R5 y R7, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical arilo, un radical aralquilo, un radical heteroarilo o un radical heterocíclico; cuando Y representa un átomo de nitrógeno, entonces la fórmula (e) no está substituida por un radical R7;
- R6 y R8, que pueden ser idénticos o diferentes, representan:
 - un radical $O-(CH_2)_v-R_{10}$,
 - un radical hidroxilo, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical arilo, un radical aralquilo, un radical heteroarilo, un radical heterocíclico o
 - un radical



- un radical $\text{NR}'(\text{CH}_2)_v\text{R}_{10}$,
teniendo R_{10} , R' , R'' y v los significados dados a continuación;

- R_9 representa un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono o un radical seleccionado entre las siguientes fórmulas:

(f)

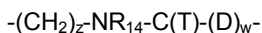
(g) $-\text{CO}-(\text{Q})_p-\text{R}_{11}$

o

(h) α -aminoácido N-protégido con grupos amino-protectores estándar, tales como 9-fluorenilmetilcarbamato (Fmoc), t-butilcarbamato (BOC), bencilo o trifluoroacetilo, teniendo R_{11} , Q y p los significados dados a continuación;

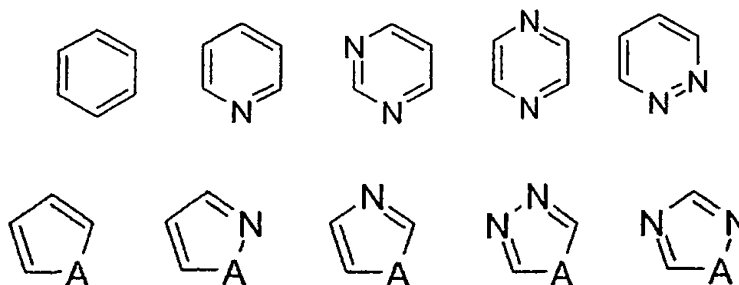
- m puede tomar los valores 0, 1 ó 2;
- n y p pueden tomar los valores 0 ó 1;
- Q representa un átomo de oxígeno o de azufre o NR_5 ;
- V representa un átomo de oxígeno, de nitrógeno o de azufre;
- W representa un átomo de nitrógeno o un radical $\text{C}-\text{R}_5$;
- Y representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono;
- v puede tomar los valores 1, 2 ó 3;

- R_{10} representa un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical arilo, aralquilo, heteroarilo o heterocíclico, un radical $\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_{12}$, un radical $\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{12}$ o $\text{C}-\text{R}_{12}\text{R}_{13}$ o un radical $\text{N}-\text{R}_{12}\text{R}_{13}$, teniendo R_{12} y R_{13} los significados dados a continuación;
- R' representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical heteroarilo o un radical heterocíclico;
- R'' representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical arilo, un radical aralquilo, eventualmente substituido con un halógeno, un radical heteroarilo, un radical heterocíclico, un radical $(\text{CH}_2)_v-\text{R}_{10}$, o un radical NHR_{10} o $\text{NR}_{10}\text{R}_{10}$;
- R_{11} representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical arilo, un radical aralquilo, un radical heteroarilo, un radical heterocíclico o un radical $(\text{CO})_s(\text{Z})_t\text{R}_{10}$, pudiendo s y t tomar los valores 0, 1 ó 2;
- Z representa un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre;
- R_{12} representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical arilo, un radical aralquilo, un radical heteroarilo o un radical heterocíclico;
- R_{13} representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono;
- X representa un enlazador que tiene la siguiente estructura:



teniendo D , w , z , T y R_{14} los significados dados a continuación;

- T representa un átomo de oxígeno o de azufre;
- D representa un átomo de oxígeno o de azufre, un radical $-\text{NR}_{15}$ o un radical CH_2 , teniendo R_{15} el significado dado a continuación;
- z puede tomar los valores 0 ó 1;
- w puede tomar valores de 0 a 6; y
- R_{14} y R_{15} representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono;
- Ar_1 y Ar_2 pueden ser idénticos o diferentes y representan un radical aromático eventualmente substituido de fórmula:



5 representando A un átomo de S u O o un radical N-R13;
entendiéndose que, cuando Ar1 o Ar2 es un radical fenilo, entonces Ar2 o Ar1 es necesariamente un radical heteroarilo;

y los isómeros ópticos y geométricos de dichos compuestos de fórmula (I), y también sus sales.

2. Compuestos según la Reivindicación 1, **caracterizados por** estar en forma de una sal de ácido carboxílico, una sal de amina orgánica o una sal de una función amina.

3. Compuestos según la Reivindicación 2, **caracterizados por** estar en forma de una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, una sal de aminoácido, una sal de un átomo de halógeno o una sal de ácido orgánico o de nitrato.

4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados por** seleccionar los radicales alquilo de 1 a 12 átomos de carbono entre radicales metilo, etilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, hexilo, heptilo, octilo y decilo.

5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados por** seleccionar el radical arilo entre un radical fenilo, bifenilo, cinamilo o naftilo, que pueden estar mono- o disustituidos con un átomo de halógeno, un radical CF₃, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, una función nitro, un radical poliéter, un radical arilo, un radical benzoílo, un grupo éster de alquilo, un ácido carboxílico, un radical hidroxilo eventualmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo o una función amino eventualmente protegida con un grupo acetilo o benzoílo o eventualmente substituida con al menos un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono.

6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados por** seleccionar el radical aralquilo entre un radical bencilo, fenetilo o 2-naftilmetilo, que pueden estar mono- o disustituidos con un átomo de halógeno, un radical CF₃, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, una función nitro, un radical poliéter, un radical arilo, un radical benzoílo, un grupo éster de alquilo, un ácido carboxílico, un radical hidroxilo eventualmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo o una función amino eventualmente protegida con un grupo acetilo o benzoílo o eventualmente substituida con al menos un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono.

7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados por** seleccionar el radical heteroarilo entre el grupo consistente en un radical piridilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, quinazolinilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, quinoxalilo, indolilo o benzofurilo, eventualmente substituido con un halógeno, un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, un radical arilo, una función nitro, un radical poliéter, un radical heteroarilo, un radical benzoílo, un grupo éster de alquilo, un ácido carboxílico, un hidroxilo eventualmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo o una función amino eventualmente protegida con un grupo acetilo o benzoílo o eventualmente substituida con un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono.

8. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados por** seleccionar el radical heterocíclico entre el grupo consistente en un radical morfolino, piperidino, piperazino, 2-oxo-1-piperidilo o 2-oxo-1-pirrolidinilo, eventualmente substituido con un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, un radical arilo, una función nitro, un radical poliéter, un radical heteroarilo, un radical benzoílo, un grupo éster de alquilo, un ácido carboxílico, un hidroxilo eventualmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo o una función amino eventualmente protegida con un grupo acetilo o benzoílo o eventualmente substituida con un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono.

9. Compuestos según cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 6, **caracterizados por** seleccionar el átomo de haló-

geno entre el grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo.

10. Compuestos según la Reivindicación 1, **caracterizados por** ser tomados, solos o como mezclas, entre el grupo consistente en:

- 5 1. N-{4-[4-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)fenil]tiofen-2-ilmetil}-N-metilbenzamida
2. N-{5-[4-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)fenil]tiofen-3-ilmetil}-N-metilbenzamida
3. N-{5-[4-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)fenil]pirid-3-ilmetil}-N-metilbenzamida
4. N-{3-[5-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)pirid-2-il]bencil}-N-metiloctanoilamida
- 10 5. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
6. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-2-il}fenil)propanoico
7. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[2-(3-heptil-1-metilureido)-tiazol-4-il]fenil}propanoico
8. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[2-(3-pentil-1-metilureido)-tiazol-5-il]fenil}propanoico
9. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)-pirid-2-il]fenil}propanoico
- 15 10. Cloruro de 2-[4-(2-carboxi-2(S)-etoxietil)fenil]-6-(3-heptil-1-metilureido)piridinio
11. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[5-(3-heptil-1-metilureido)-2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil}propanoico
12. {3-[5-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)tiofen-2-il]bencil}metiloctanoilcarboxilamida
13. {3-[5-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil)tiofen-2-il]bencil}metilhexanoilcarboxilamida
14. Ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
- 20 15. Ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-(4-{5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
16. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
17. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(metilpentanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
18. Ácido 3-[4-{5-[(2-ciclopentilacetil)metilamino]metil}tiofen-3-il]fenil]-2(S)-etoxipropanoico
19. Ácido 3-[4-{5-[(3-ciclohexilpropionil)metilamino]metil}tiofen-3-il]fenil]-2(S)-etoxipropanoico
- 25 20. Ácido 2-etoxi-3-{6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il}propanoico
21. Ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
22. Ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
23. Ácido 2(S)-etoxi-3-{6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il}propanoico
24. Clorhidrato de ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
- 30 25. Ácido 3-{4-[6-(3-butil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}-2(S)-etoxipropanoico
26. Clorhidrato del ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-fenilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
27. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-fenilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
28. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-naftalen-2-ilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
29. Ácido 3-{4-[6-(3-ciclohexil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}-2(S)-etoxipropanoico
- 35 30. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]tiazol-2-il}propanoico
31. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[3-(1-metil-3-pentilureido)fenil]tiazol-2-il}propanoico
32. Ácido 2(S)-etoxi-3-{6-[3-(1-metil-3-pentilureido)fenil]pirid-3-il}propanoico
33. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-{3-[2-(4-fluorofenil)etil]-1-metilureido}pirid-2-il]fenil}propanoico
34. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
- 40 35. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[4-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
36. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[4-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
37. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[2-(1-metil-3-pentilureido)pirid-4-il]fenil}propanoico
38. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[2-(3-heptil-1-metilureido)pirid-4-il]fenil}propanoico
39. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[2-(3-heptil-1-metilureido)pirimidin-4-il]fenil}propanoico
- 45 40. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[2-(1-metil-3-pentilureido)pirimidin-4-il]fenil}propanoico
41. Ácido 2(S)-etoxi-3-{5-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]furan-2-il}propanoico
42. Ácido 2(S)-etoxi-3-{5-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]tiofen-2-il}propanoico
43. Ácido 2(S)-etoxi-3-{2-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirimidin-5-il}propanoico
44. Ácido 2(S)-etoxi-3-{6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il}propanoico
- 50 45. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[5-(3-heptil-1-metilureido)tiofen-2-il]fenil}propanoico
46. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[5-[(metil(6-propoxinaftalen-2-carbonil)amino)metil]furan-2-il]fenil}propanoico
47. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[5-(3-heptil-1-metilureido)furan-2-il]fenil}propanoico
48. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[5-[(metil(6-propoxinaftalen-2-carbonil)amino)metil]tiofen-2-il]fenil}propanoico
49. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[4-[(metil(6-propoxinaftalen-2-carbonil)amino)metil]tiofen-2-il]fenil}propanoico
- 55 50. Ácido 3-(6-{3-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-metilureido]fenil}pirid-3-il)-2(S)-etoxipropanoico
51. Ácido 2(S)-etoxi-3-{6-[3-[(metil(6-propoxinaftalen-2-carbonil)amino)metil]fenil]pirid-3-il}propanoico
52. Ácido 2(S)-etoxi-3-(6-{3-[(heptanoilmetilamino)metil]fenil}pirid-3-il)propanoico
53. Ácido 2(S)-etoxi-3-(6-{3-[(hexanoilmetilamino)metil]fenil}pirid-3-il)propanoico
54. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]furan-2-il}fenil)propanoico
- 60 55. N-{3-[5-(3-Hidroxi-2(S)-fenilaminobut-3-enil)pirid-2-il]bencil}-N-metiloctanoilcarboxilamida
56. Ácido 2(S)-etoxi-3-{6'-(3-heptil-1-metilureido)-[2,2']bipiridil-5-il}propanoico
57. 1-(3-[2-[2(S)-Etoxi-3-(4-metilpiperid-1-il)-3-oxopropil]tiazol-4-il]fenil)-1-metil-3-pentilurea
58. 1-(3-[5-[2(S)-Etoxi-2-(5-propil[1,3,4]oxadiazol-2-il)etil]pirimidin-2-il]fenil)-3-heptil-1-metilurea
59. 1-[6-[4-(2(S)-Etoxi-3-oxo-3-piperid-1-ilpropil)fenil]pirid-2-il]-1-metil-3-pentilurea

60. 1-(6-{4-[2(S)-Etoxi-3-(4-metilpiperid-1-il)-3-oxopropil]fenil}pirid-2-il)-1-metil-3-pentilurea
61. 1-(6-{4-(2(S)-Etoxi-3-morfolin-4-il-3-oxopropil]fenil}pirid-2-il)-1-metil-3-pentilurea
62. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
63. {4-[4-(2(S)-Etoxi-3-oxo-3-piperid-1-ilpropil]fenil]tiofen-2-ilmetil}metilhexanoilcarboxilamida
- 5 64. (4-{4-[2(S)-Etoxi-3-(4-metilpiperid-1-il)-3-oxopropil]fenil}tiofen-2-ilmetil}metilhexanoilcarboxilamida
65. {4-[4-(2(S)-Etoxi-3-morfolin-4-il-3-oxopropil]fenil]tiofen-2-ilmetil}metilhexanoilcarboxilamida
66. {4-[4-(2(S)-Etoxi-3-oxo-3-piperid-1-ilpropil]fenil]tiofen-2-ilmetil}metiloctanoilcarboxilamida
67. (4-{4-[2(S)-Etoxi-3-(4-metilpiperid-1-il)-3-oxopropil]fenil}tiofen-2-ilmetil}metiloctanoilcarboxilamida
68. 1-(3-{5-(2(S)-Etoxi-3-oxo-3-piperid-1-ilpropil]pirid-2-il}fenil)-1-metil-3-pentilurea
- 10 69. 1-(3-{5-[2(S)-Etoxi-3-(4-metilpiperid-1-il)-3-oxopropil]pirid-2-il}fenil)-1-metil-3-pentilurea
70. 1-(3-{5-(2(S)-Etoxi-3-morfolin-4-il-3-oxopropil]pirid-2-il}fenil)-1-metil-3-pentilurea
71. 1-(3-[2-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil]pirimidin-5-il}fenil)-3-heptil-1-metilurea
72. 1-(3-[2-(2,4-Dioxotiazolidin-5-ilmetil]pirimidin-5-il}fenil)-1-metil-3-pentilurea
73. Ácido 2(S)-etoxi-3-{5-[3-(1-metil-3-pentilureido)fenil]pirimidin-2-il}propanoico
- 15 74. Ácido 2(S)-etoxi-3-{6-[4-fluoro-3-(1-metil-3-pentilureido)fenil]pirid-3-il}propanoico
75. Ácido 2(S)-etoxi-3-{2-fluoro-4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
76. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[5-(1-metil-3-pentilureido)tiofen-2-il]fenil}propanoico
77. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[5-(3-heptil-1-metilureido)tiofen-2-il]fenil}propanoico
78. Ácido 2(S)-etilamino-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
- 20 79. Ácido 2(S)-etilamino-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
80. Ácido 2(S)-etilamino-3-(4-{5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
81. Ácido 3-(4-{5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)-2(S)-metilaminopropanoico
82. Ácido 2(S)-etilamino-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
83. Ácido 2(S)-etilamino-3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
- 25 84. Ácido 3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}-2(S)-metilaminopropanoico
85. Ácido 2(S)-etilamino-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
86. Ácido 2(S)-ciclopropilmetoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
87. Ácido 2(S)-etoxi-3-[6'-(1-metil-3-pentilureido)-[2,2']bipiridil-5-il]propanoico
88. Ácido 2(S)-etoxi-3-(6-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}pirid-3-il)propanoico
- 30 89. Ácido 2(S)-etoxi-3-(6-{5-[(hexanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}pirid-3-il)propanoico
90. Fumarato de 2-[4-(2-carboxi-2(S)-etoxietil]fenil]-6-(3-heptil-1-metilureido)piridinio
91. Maleato de 2-[4-(2-carboxi-2(S)-etoxietil]fenil]-6-(3-heptil-1-metilureido)piridinio
92. Ácido 3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}-2(S)-propoxipropanoico
93. Ácido 2(S)-isopropoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
- 35 94. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[5-[(3-1H-indol-3-ilpropionil)metilamino]metil]tiofen-3-il}fenil}propanoico
95. Ácido 3-{4-[6-(3-pentil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}-2-metilpropanoico
96. Ácido 3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}-2-metilpropanoico
97. Ácido 2-metil-3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-2-il}fenil)propanoico
98. Ácido 3-{6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il}-2-metilpropanoico
- 40 99. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{4-[1-metil-3-(2-piperidin-1-iletil)ureido]piridin-2-il}fenil)propanoico
100. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{4-[1-metil-3-(3-fenilpropil)ureido]piridin-2-il}fenil)propanoico
101. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{4-[1-metil-3-(4-fenilbutil)ureido]piridin-2-il}fenil)propanoico
102. Ácido 3-14-[4-(3-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-1-metilureido)piridin-2-il]fenil}-2(S)-etoxipropanoico
103. Ácido 3-(4-{4-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-metilureido]piridin-2-il}fenil)-2(S)-etoxipropanoico
- 45 104. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[4-{3-[2-(1H-imidazol-2-il)etil]-1-metilureido]piridin-2-il}fenil}propanoico
105. Ácido 3-(4-{4-[3-(2-dimetilaminoetil)-1-metilureido]piridin-2-il}fenil)-2(S)-etoxipropanoico
106. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[4-(1-metil-3-naftalen-2-ilureido)piridin-2-il]fenil}propanoico
107. Ácido 3-{4-[6-(3-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-1-metilureido)piridin-2-il]fenil}-2(S)-etoxipropanoico
108. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{6-[1-metil-3-(3-fenilpropil)ureido]piridin-2-il}fenil)propanoico
- 50 109. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{6-[1-metil-3-(2-piperidin-1-iletil)ureido]piridin-2-il}fenil)propanoico
110. Ácido 2(S)-etoxi-3-(4-{6-[1-metil-3-(4-fenilbutil)ureido]piridin-2-il}fenil)propanoico
111. Ácido 3-(4-{6-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-metilureido]piridin-2-il}fenil)-2(S)-etoxipropanoico
112. Ácido 3-(4-{6-[3-(2-dimetilaminoetil)-1-metilureido]piridin-2-il}fenil)-2(S)-etoxipropanoico
113. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-{3-[2-(1H-imidazol-2-il)etil]-1-metilureido]piridin-2-il}fenil}propanoico
- 55 114. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-pentiltioureido)piridin-2-il]fenil}propanoico
115. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[6-(1-metil-3-heptiltioureido)piridin-2-il]fenil}propanoico
116. Ácido 2(S)-etoxi-3-{6-[3-(3-heptil-1-metiltioureido)fenil]piridin-3-il}propanoico
117. Ácido 2(S)-etoxi-3-{4-[4-(3-heptil-1-metiltioureido)piridin-2-il]fenil}propanoico
118. Ácido 2(S)-etoxi-3-(6-{3-[1-metil-3-(2-piperidin-1-iletil)ureido]fenil}piridin-3-il)propanoico
- 60 119. Ácido 3-(6-{3-[3-(2-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-iletil)-1-metilureido]fenil}piridin-3-il)-2(S)-etoxipropanoico
120. Ácido 2(S)-etoxi-3-(6-{3-[1-metil-3-(3-fenilpropil)ureido]fenil}piridin-3-il)propanoico
121. Ácido 3-(6-{3-[3-(4-dimetilaminofenil)-1-metilureido]fenil}piridin-3-il)-2(S)-etoxipropanoico.

11. Compuestos según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados por** tener al menos una de las

siguientes características:

- R1 representa un radical de fórmula (a) o (b); en caso de que R1 corresponda a la fórmula (b), R3 es preferiblemente un radical de fórmula (d), siendo R8 un radical hidroxilo, NR'R" o heterocíclico y siendo R4 preferiblemente un radical de fórmula OR9, donde R9 es un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono o un grupo de fórmula (f), siendo R11 un hidrógeno o un grupo COOR10;
- R2 representa un radical alquilo, arilo o heteroarilo;
- X representa el enlace de estructura -CH₂N(R₁₄)CO- o -N(R₁₄)-CO-(D)_w-, donde w = 0 ó 1;
- Ar1 o Ar2 contienen al menos un grupo de tipo piridina, tiazol, pirimidina, tiofeno o triazol.

12. Composición cosmética, **caracterizada por** contener, en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto según se ha definido en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11.

13. Composición según la Reivindicación 12, **caracterizada por** ser la concentración de compuesto(s) según una de las Reivindicaciones 1 a 11 de entre el 0,001% y el 3% en peso en relación al peso total de la composición.

14. Uso cosmético de una composición según se ha definido en cualquiera de las Reivindicaciones 12 y 13 para la higiene corporal o capilar.

15. Compuestos según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 como productos medicinales.

16. Uso de una composición según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de una composición para regular y/o restaurar el metabolismo de los lípidos cutáneos.

17. Uso de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de una composición destinada al tratamiento de:

- afecciones dermatológicas asociadas a un trastorno de la queratinización relacionado con la diferenciación y con la proliferación, en particular al tratamiento del acné común, de los comedones, de los polimorfos, de la rosácea, del acné noduloquístico, del acné conglobata, del acné senil y del acné secundario, tal como el acné solar, medicinal u ocupacional;
- la ictiosis, las condiciones ictiosiformes, las enfermedad de Darier, la queratodermia palmoplantar, la leucoplaquia y las condiciones leucoplaquiformes y el liquen cutáneo o mucoso (oral);
- afecciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin trastorno de la proliferación celular, y en particular la psoriasis cutánea, mucosa o ungueal, la artritis psoriásica, la atopía cutánea, tal como el eczema, o la atopía respiratoria o la hipertrofia gingival;
- proliferaciones dérmicas o epidérmicas benignas o malignas, de origen vírico o no vírico, en particular las verrugas comunes, las verrugas planas y la epidermodisplasia verruciforme, las papilomatosis orales o floridas y el linfoma T;
- proliferaciones que pueden estar inducidas por la luz ultravioleta, en particular el epiteloma de células basales y el espinocelular;
- lesiones cutáneas precancerosas, especialmente los queratoacantomas;
- dermatitis inmunes, especialmente el lupus eritematoso;
- enfermedades inmunes bullosas;
- enfermedades del colágeno, especialmente la esclerodermia;
- afecciones dermatológicas o sistémicas con un componente inmunológico;
- trastornos cutáneos debidos a exposición a la radiación UV, envejecimiento de la piel, ya sea envejecimiento fotoinducido o cronológico, o queratosis y pigmentaciones actínicas, o cualquier patología asociada al envejecimiento cronológico o actínico, especialmente la xerosis;
- trastornos de la función sebácea, especialmente la hiperseborrea del acné, la seborrea simple o la dermatitis seborreica;
- trastornos de la cicatrización o estrías;
- trastornos de la pigmentación, tales como la hiperpigmentación, el melasma, la hipopigmentación o el vitíligo;
- afecciones del metabolismo de los lípidos, tales como la obesidad, la hiperlipemia, la diabetes no insulino-dependiente o el síndrome X;
- afecciones inflamatorias, tales como la artritis;
- condiciones cancerosas o precancerosas;
- la alopecia de diversos orígenes, especialmente la alopecia causada por la quimioterapia o la radiación;
- trastornos del sistema inmune, tales como el asma, la diabetes mellitus de tipo I, la esclerosis múltiple u otras disfunciones selectivas del sistema inmune, o afecciones del sistema cardiovascular, tales como la arteriosclerosis o la hipertensión.

18. Composición farmacéutica, **caracterizada por** contener, en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos uno

de los compuestos definidos en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11.

19. Composición según la Reivindicación 18, **caracterizada por** ser la concentración de compuesto(s) según una de las Reivindicaciones 1 a 11 de entre el 0,001% y el 10% en peso en relación al peso total de la composición.

5 20. Composición según la Reivindicación 19, **caracterizada por** ser la concentración de compuesto(s) según una de las Reivindicaciones 1 a 11 de entre el 0,01% y el 1% en peso en relación al peso total de la composición.

10 21. Procedimiento cosmético para embellecer la piel, **caracterizado por** aplicar a la piel una composición que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11.

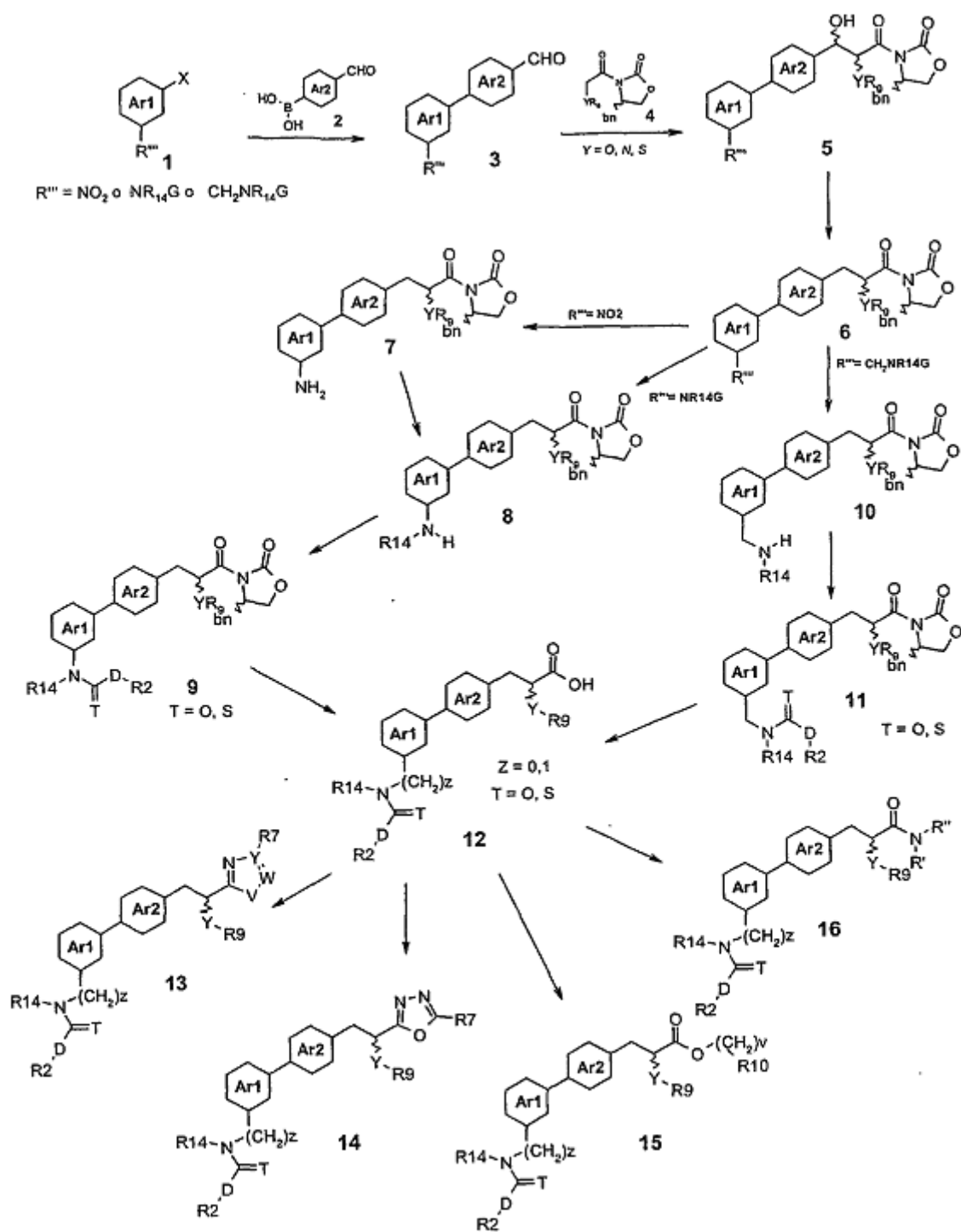


Figura 1

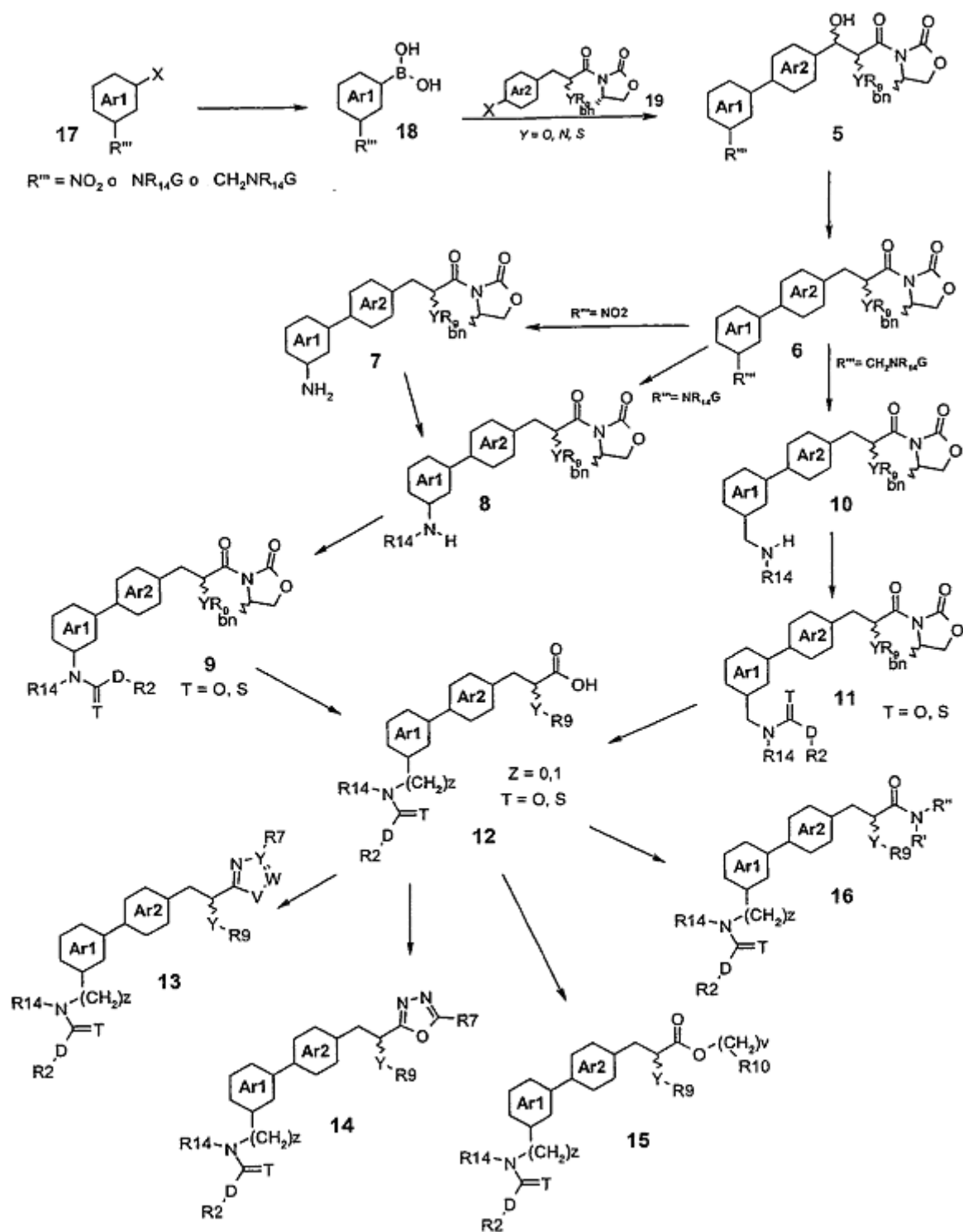


Figure 2

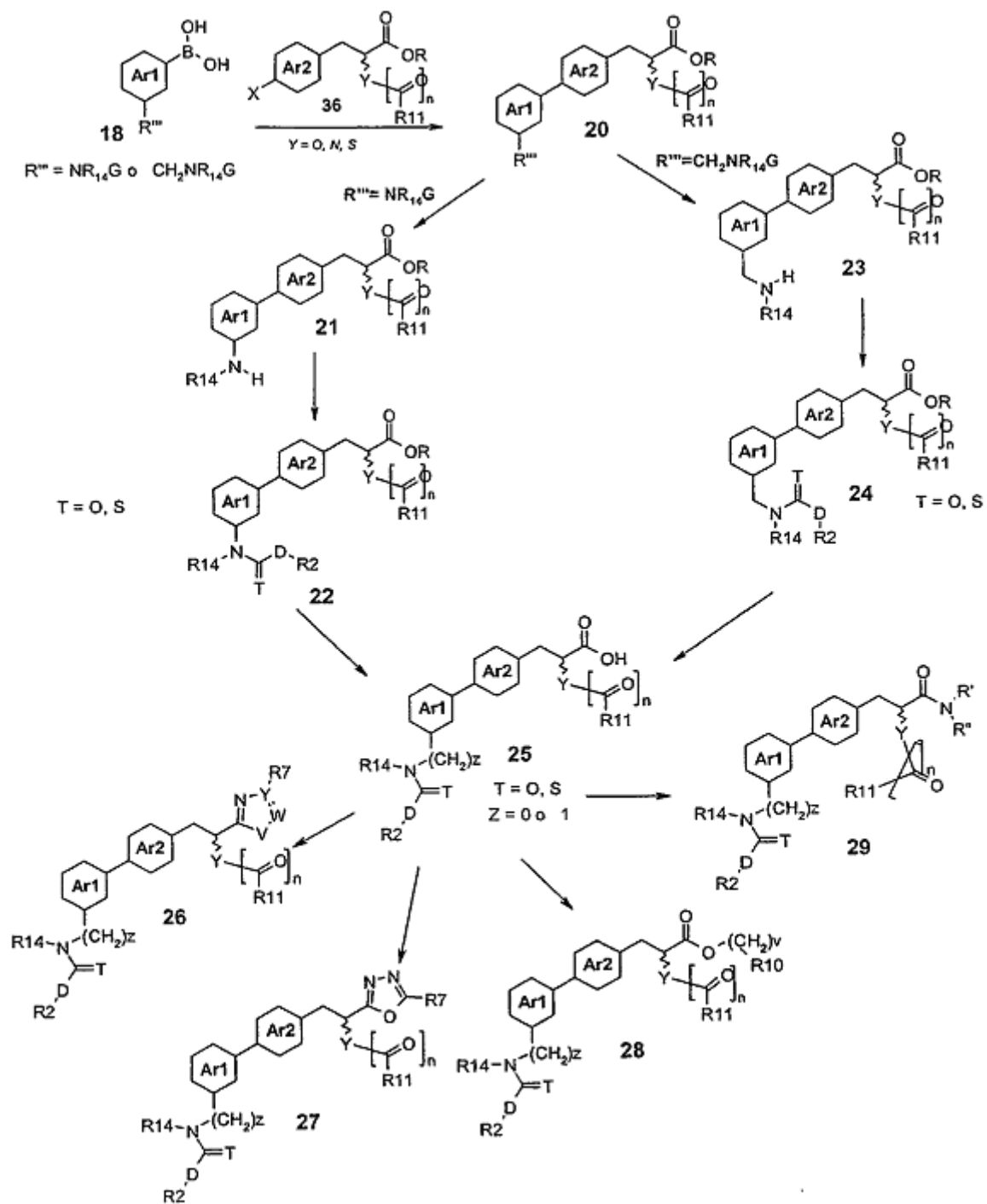


Figure 3

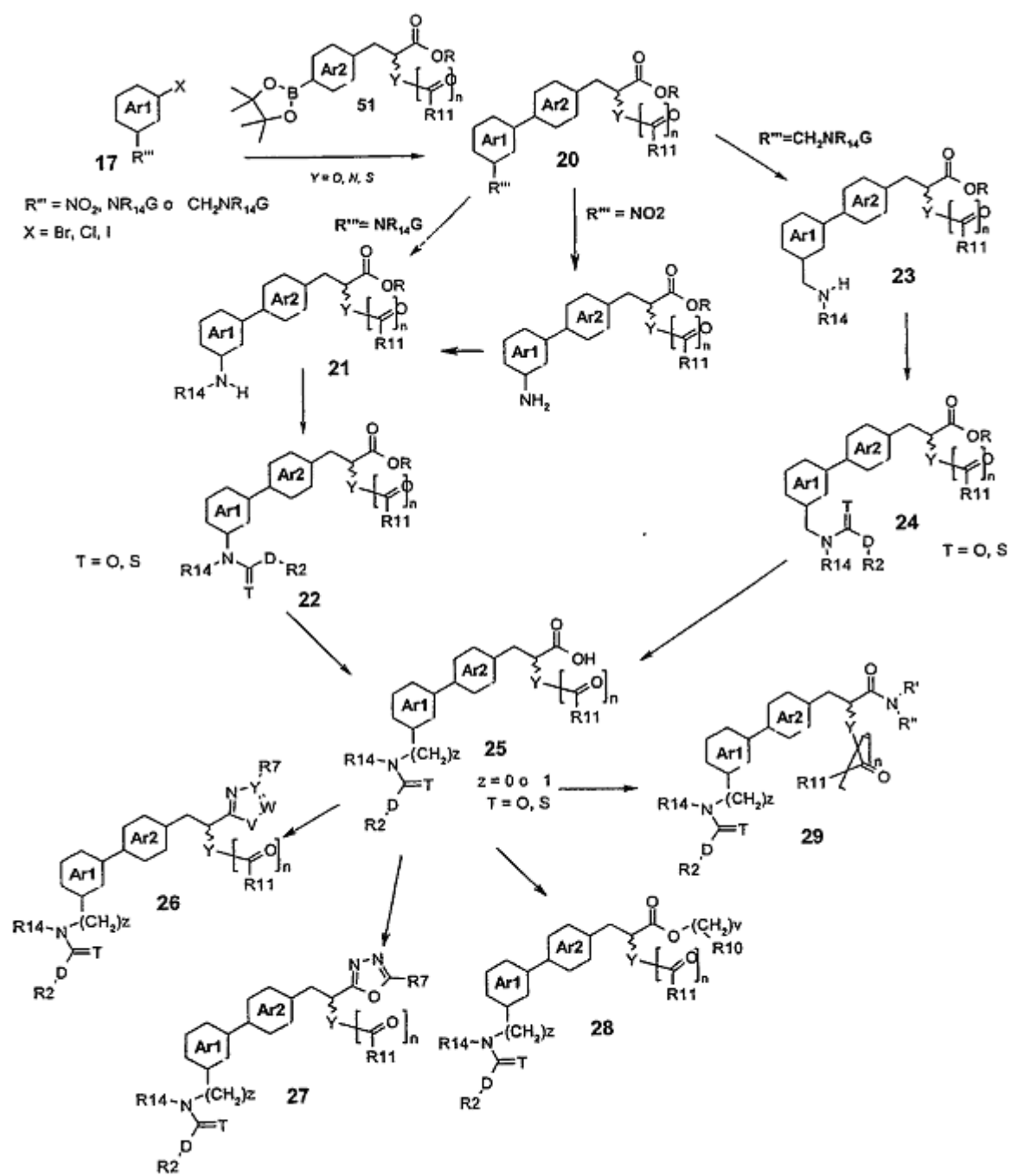


Figura 4

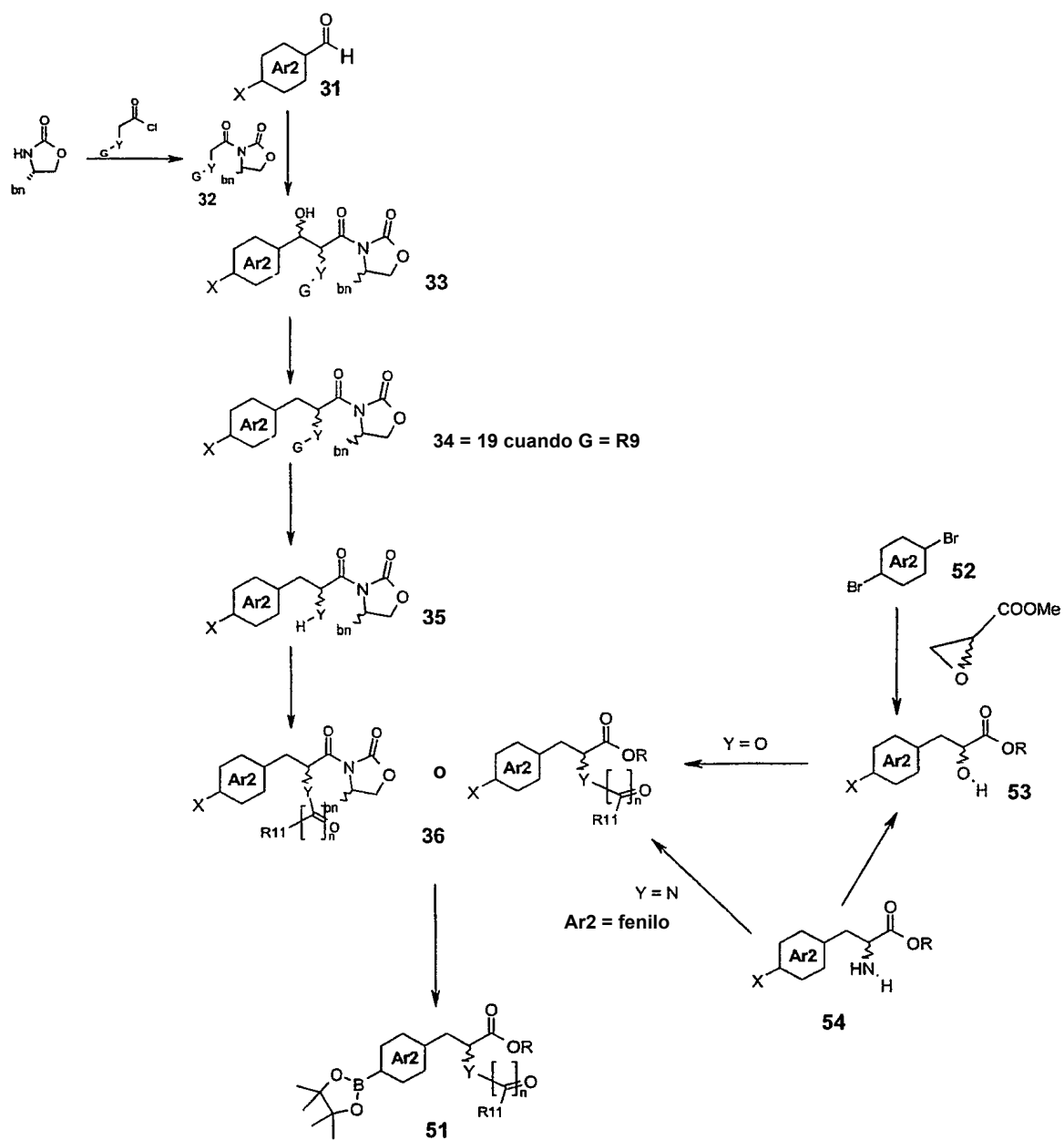


Figura 5

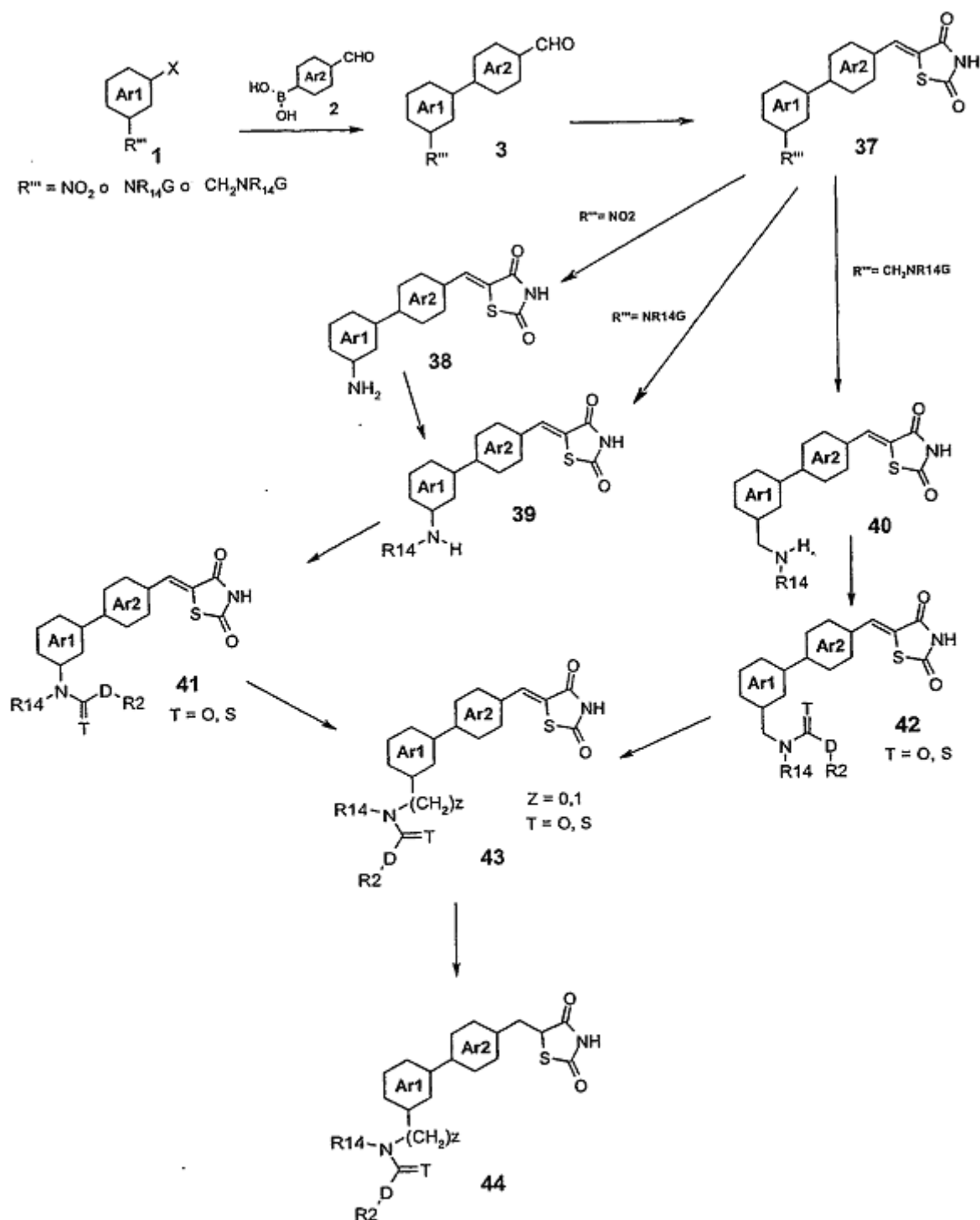


Figura 6

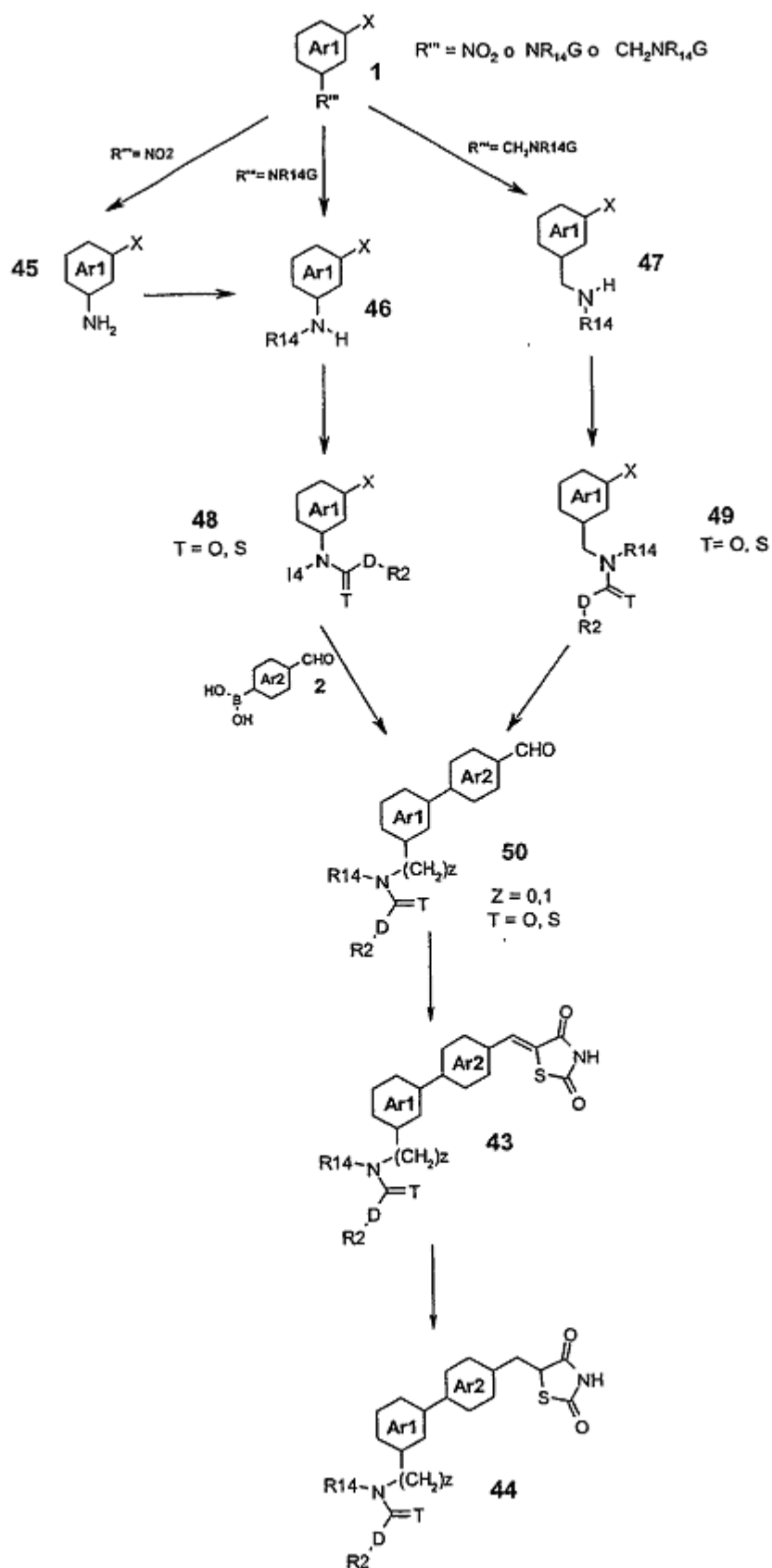


Figura 7