



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 909**

51 Int. Cl.:
A61K 31/137 (2006.01)
C07C 233/87 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05782445 .0**
96 Fecha de presentación : **12.08.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1781274**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.05.2007**

54 Título: **Nuevos compuestos bioaromáticos que son activadores de los receptores del tipo PPAR y su utilización en composiciones cosméticas y farmacéuticas.**

30 Prioridad: **17.08.2004 FR 04 08932**
08.09.2004 US 607782 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

73 Titular/es: **Galderma Research & Development**
Les Templiers, 2400 route des Colles
06410 Biot, FR

72 Inventor/es: **Clary, Laurence;**
Boiteau, Jean-Guy y
Millois Barbuis, Corinne

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).

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos bioaromáticos que son activadores de los receptores del tipo PPAR y su utilización en composiciones cosméticas y farmacéuticas.

La invención se relaciona, como nuevos y útiles productos industriales, con una nueva clase de compuestos bioaromáticos que son activadores de los receptores del tipo de Receptores Activados por el Proliferador de Peroxisomas del subtipo γ (PPAR γ). También se relaciona con su procedimiento de preparación y con su uso en composiciones farmacéuticas destinadas a uso en medicina humana o veterinaria, o alternativamente en composiciones cosméticas.

La actividad de los receptores de tipo PPAR ha sido objeto de muchos estudios. Se puede mencionar, a modo de indicación, la publicación titulada "Differential Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Subtypes during the Differentiation of Human Keratinocytes", Michel Rivier y col., J. Invest. Dermatol., 111, 1998, pp. 1116-1121, donde se enumera un gran número de referencias bibliográficas relacionadas con receptores de tipo PPAR. También se puede mencionar, a modo de indicación, 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 por unión 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 del retinoide X (conocidos como RXR).

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

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

PPAR γ es el más ampliamente estudiado de los tres subtipos. Todas las referencias sugieren un papel crítico para PPAR γ en la regulación de la diferenciación de los adipocitos, donde se expresa con fuerza. 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 principios activos potenciales en el tratamiento de la obesidad y de la diabetes.

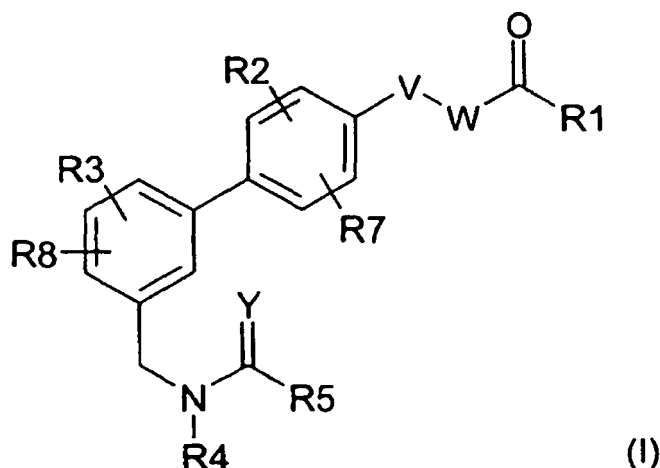
Más aún, la Compañía Solicitante ha descrito ya en las Solicitudes de Patente WO 02/12210 y WO 03/055867 el uso de compuestos bioaromáticos que son activadores de los receptores de tipo PPAR γ en la preparación de una composición farmacéutica, estando destinada la composición al tratamiento de trastornos de la piel relacionados con una anomalía en la diferenciación de las células epidérmicas.

El caso es que sigue siendo necesario buscar nuevos compuestos que exhiban buena actividad y propiedades farmacéuticas ventajosas.

La Compañía Solicitante ha identificado ahora una nueva familia de derivados que exhiben la ventaja de ser de 10 a 100 veces más activos que los compuestos identificados en las anteriores Solicitudes de Patente WO 02/12210 y WO 03/055867 con respecto a los receptores PPAR γ . Más aún, además de su mejor actividad, algunos de los compuestos según la presente invención son obtenidos en forma sólida. Su síntesis y su purificación son más fáciles.

Finalmente, el uso de compuestos sólidos hace posible evitar los inconvenientes que exhiben los aceites en el contexto del desarrollo farmacéutico debido a los solventes residuales que puedan estar presentes.

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



ES 2 315 909 T3

donde:

- R1 representa un radical hidroxilo, un radical -OR6 o un radical hidroxilamina, siendo definido R6 a continuación;

5 - R2 y R3, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical hidroxilo, un radical alcoxi, un radical poliéter, un radical aralquilo, un radical arilo o un radical amino que puede estar substituido con uno o dos radicales idénticos o diferentes, seleccionados entre un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono o un radical aralquilo;

10 - R4 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono;

- R5 representa 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 9-fluorenilmetilo;

15 - R6 representa un radical alquilo, arilo o aralquilo;

- R7 y R8, que son idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical hidroxilo, un radical alcoxi, un radical poliéter, un radical aralquilo, un radical arilo o un radical amino que puede estar substituido con uno o dos radicales idénticos o diferentes, seleccionados entre un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono o un radical aralquilo;

- Y representa un átomo de oxígeno o de azufre;

- V-W representa una secuencia $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ o CH=CH ;

25 y las sales de los compuestos de fórmula (I).

En particular, cuando los compuestos según la invención se presentan en forma de sales, se trata de sales de un metal alcalino, en particular una sal de sodio o de potasio, o de un metal alcalinotérreo, o de sales de aminas orgánicas, más particularmente de aminoácidos, tales como la arginina o la lisina.

Cuando los compuestos según la invención tienen un grupo funcional amina y se presentan en forma de sales de esta amina, éstas son sales de un ácido inorgánico, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido bromhídrico, o sales de un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido tríflico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido cítrico o ácido nítrico.

Según la presente invención, se entiende que el término “radical hidroxilo” significa el radical -OH.

Según la presente invención, se entiende que el término “radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono” significa una cadena de carbonos lineal, ramificada o cíclica, saturada o insaturada, que puede estar interrumpida con un heteroátomo y que puede estar substituida con uno o más radicales seleccionados entre un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un radical alcoxi o un radical heterocíclico, y los radicales alquilo son preferiblemente radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, isoamilo, amilo, hexilo, heptilo, octilo, decilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo o metilciclohexilo.

El término “radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono” significará preferiblemente un radical metilo, etilo, propilo, metilciclopropilo, isopropilo, terc-butilo o n-butilo.

Se entiende que el término “radical arilo” significa un radical fenilo, bifenilo, cinamilo o naftilo que puede estar substituido con un átomo de halógeno, un radical CF_3 , un radical alquilo, un radical alcoxi, un grupo funcional 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 un radical amino eventualmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo o eventualmente substituido con al menos un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical aralcoxi, un radical fenoxi o un radical amida H_2NCO .

Se entiende que el término “radical aralquilo” significa un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono substituido con un radical arilo o con un radical heteroarilo.

Se entiende que el término “átomo de halógeno” significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Se entiende que el término “radical alcoxi” significa un átomo de oxígeno substituido con un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono y los radicales alcoxi son preferiblemente los radicales metoxi, etoxi, isopropiloxi, n-propiloxi, terc-butoxi, n-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi o ciclohexilmetoxi.

Se entiende que el término “radical aralcoxi” significa un átomo de oxígeno substituido con un radical aralquilo.

ES 2 315 909 T3

Se entiende que el término “radical poliéter” significa un radical de 1 a 7 átomos de carbono interrumpido por al menos un átomo de oxígeno, y preferiblemente radicales tales como radicales metoxietoxi, etoxietoxi o metoxietoxietoxi.

5 Se entiende que el término “radical hetero-arilo” significa un radical arilo interrumpido por uno o más heteroátomos, tal como un radical piridilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, quinoxalino, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, indolilo o benzofurano, y que está eventualmente substituido con al menos un halógeno, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alcoxi, un radical arilo, un grupo funcional 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 un radical amino eventualmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo o eventualmente substituido con al menos un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono.

15 Se entiende que el término “radical heterocíclico” significa preferiblemente un radical morfolino, pirrolidino, piperidino, piperazino, 2-oxopiperidin-1-ilo y 2-oxopirrolidin-1-ilo, eventualmente substituido con al menos un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alcoxi, un radical arilo, un grupo funcional 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 un radical amino eventualmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo o eventualmente substituido con al menos un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono.

20 Se entiende que el término “radical hidroxilamina” significa la secuencia -NHOH.

Se entiende que el término “radical éster de alquilo” significa un grupo funcional carboxilato substituido con un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

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

- 1- ácido 3-{3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrílico
- 30 2- ácido 3-{3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 3- ácido 3-{3-fluoro-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-bifenil-4-il}acrílico
- 4- ácido 3-{3-fluoro-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-bifenil-4-il}propanoico
- 35 5- ácido 3-{3'-((octanoilamino)metil)bifenil-4-il}acrílico
- 6- ácido 3-{3'-((octanoilamino)metil)bifenil-4-il}propanoico
- 40 7- ácido 3-{3-hidroxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-bifenil-4-il}propanoico
- 8- ácido 3-{2-butoxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-bifenil-4-il}propanoico
- 9- ácido 3-{2-butoxi-3'-[((hexanoil)(metil)amino)metil]-bifenil-4-il}propanoico
- 45 10- ácido 3-{2-butoxi-3'-[((metil)(pentanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 11- ácido 3-{2-butoxi-3'-[((heptanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 50 12- ácido 3-(2-butoxi-3'-[[(4-etoxibenzoil)(metil)amino]metil]bifenil-4-il}propanoico
- 13- ácido 3-(2-butoxi-3'-[[(4-butoxibenzoil)(metil)amino]metil]bifenil-4-il}propanoico
- 14- ácido 3-{3'-[[(benzoil)(metil)amino]metil]-2-butoxibifenil-4-il}propanoico
- 55 15- ácido 3-(2-butoxi-3'-[[(4-metoxibenzoil)(metil)amino]metil]bifenil-4-il}propanoico
- 16- ácido 3-(2-butoxi-3'-[[(3-metoxibenzoil)(metil)amino]metil]bifenil-4-il}propanoico
- 60 17- ácido (E)-3-{2-fluoro-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrílico
- 18- ácido 3-{2-fluoro-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-bifenil-4-il}propanoico
- 19- ácido 3-{2-(2-metoxietoxi)-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 65 20- ácido 3-{2-(3-metilbutoxi)-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 21- ácido 3-{2-(3-cloropropoxi)-3'-[((metil)(octanoil)-amino)metil]bifenil-4-il}propanoico

ES 2 315 909 T3

- 22- ácido 3-{2-metoxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-bifenil-4-il}propanoico
- 23- ácido 3-{2-metil-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-bifenil-4-il}propanoico
- 5 24- ácido 3-(3'-{[metil(4-fenilbutiril)amino]metil}-bifenil-4-il)propanoico
- 25- ácido (E)-3-{2'-metil-5'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrílico
- 10 26- ácido 3-{2'-metil-5'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-bifenil-4-il}propanoico
- 27- ácido (E)₃-{2-benciloxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)-metil]bifenil-4-il}acrílico
- 28- ácido 3-{2-benciloxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 15 29- ácido 3-{3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-2-propoxibifenil-4-il}propanoico
- 30- ácido (E)-3-{3,5-difluoro-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrílico
- 20 31- ácido 3-{3,5-difluoro-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 32- ácido 3-(3'-{[(4-butoxibenzoil)(metil)amino]metil}-bifenil-4-il)propanoico
- 33- ácido 3-(3'-{[(4-butoxibenzoil)(etil)amino]metil}bifenil-4-il)propanoico
- 25 34- ácido 3-{2-ciclopropilmetoxi-3'-[((metil)(octanoil)-amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 35- ácido 3-{2-etoxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-bifenil-4-il}propanoico
- 30 36- ácido 3-[3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)bifenil-4-il]propanoico
- 37- ácido 3-[3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)bifenil-4-il]propanoico
- 38- ácido 3-{2-(3-hidroxipropoxi)-3'-[((metil)(octanoil)-amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 35 39- ácido 3-{2-(4-hidroxibutoxi)-3'-[((metil)(octanoil)-amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 40- ácido 3-{2-(3-fluorobenciloxi)-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 40 41- ácido 3-{2-(4-fluorobenciloxi)-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 42- ácido 3-{3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-2-(pentiloxi)bifenil-4-il}propanoico
- 43- ácido 3-{3'-[((hexanoil)(metil)amino)metil]-2-(pentiloxi)bifenil-4-il}propanoico
- 45 44- ácido 3-{2-(2-etoxietoxi)-3'-[((hexanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 45- ácido 3-{2-(2-(dietilamino)etoxi)-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 46- ácido 3-[3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-2-(2-(morfolin-4-il)etoxi)bifenil-4-il]propanoico
- 50 47- ácido 3-{2-amino-3'-[((hexanoil)(metil)amino)metil]-bifenil-4-il}propanoico
- 48- ácido 3-{2-butilamino-3'-[((hexanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 55 49- ácido 3-{2-bencilamino-3'-[((hexanoil)(metil)amino)-metil]bifenil-4-il}propanoico
- 50- ácido 3-{2-dietilamino-3'-[((hexanoil)(metil)amino)-metil]bifenil-4-il}propanoico
- 51- ácido 3-{3'-[((hexanoil)(metil)amino)metil]-2-(propilamino)bifenil-4-il}propanoico
- 60 52- ácido 3-{2-(4-fluorobencilamino)-3'-[((hexanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 53- ácido 3-{2-butilamino-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 65 54- ácido 3-{2-bencilamino-3'-[((metil)(octanoil)amino)-metil]bifenil-4-il}propanoico
- 55- ácido 3-{2-dietilamino-3'-[((metil)(octanoil)amino)-metil]bifenil-4-il}propanoico

ES 2 315 909 T3

- 56- ácido 3-{3'-[[(metil)(octanoil)amino]metil]-2-(propilamino)bifenil-4-il}propanoico
- 57- ácido 3-{2-(4-fluorobencilamino)-3'-[[(metil)(octanoil)amino]metil]bifenil-4-il}propanoico
- 58- ácido 3-{2-ciclohexilmetoxi-3'-[[(metil)(octanoil)-amino]metil]bifenil-4-il}propanoico
- 59- ácido 3-{2-ciclopentilmetoxi-3'-[[(metil)(octanoil)-amino]metil]bifenil-4-il}propanoico
- 60- N-[2'-(2-ciclobutiletoxi)-4'-(2-(hidroxicarbamoi)-etil)bifenil-3-ilmetil](metil)octanamida
- 61- ácido 3-{3'-[[(metil)(octanoil)amino]metil]-2-(3-(trifluorometil)benciloxi)bifenil-4-il}propanoico
- 62- ácido 3-{3'-[[(hexanoil)(metil)amino]metil]-2-(4-(trifluorometil)benciloxi)bifenil-4-il}propanoico
- 63- ácido 3-{2-(3-carbamoi)benciloxi)-3'-[[(metil)(octanoil)amino]metil]bifenil-4-il}propanoico
- 64- ácido 3-{3'-[[(metil)(octanoil)amino]metil]-2-(2-(piperazin-1-il)etoxi)bifenil-4-il}propanoico
- 65- ácido 3-{3'-[[(metil)(octanoil)amino]metil]-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bifenil-4-il}propanoico
- 66- ácido 3-[2-(3-metoxibenciloxi)-3'-({[3-(3-metoxifenil)propionil](metil)amino}metil)bifenil-4-il]propanoico
- 67- ácido 3-[2-(4-(terc-butil)benciloxi)-3'-({metil[3-(3-fenoxifenil)propionil]amino}metil)bifenil-4-il]propanoico
- 68- ácido 3-(2-(3,5-dimetoxibenciloxi)-3'-{[metil(3-fenoxibenzoil)amino]metil}bifenil-4-il)propanoico
- 69- ácido 3-{3'-{[metil(4-fenoxibenzoil)amino]metil}-2-(3-(trifluorometil)benciloxi)bifenil-4-il}propanoico
- 70- ácido 3-[2-(3-isopropoxibenciloxi)-3'-({[3-(4-metoxifenil)propionil](metil)amino}metil)bifenil-4-il]propanoi-
- 71- ácido 3-[2'-(3-metoxibenciloxi)-5'-({[3-(3-metoxifenil)propionil](metil)amino}metil)bifenil-4-il]propanoico
- 72- ácido 3-{2'-ciclohexilmetoxi-5'-[[(hexanoil)(metil)-amino]metil]bifenil-4-il}propanoico
- 73- ácido 3-{4'-etoxi-3'-[[(hexanoil)(metil)amino]metil]-2-propoxibifenil-4-il}propanoico
- 74- ácido 3-{3'-[[(hexanoil)(metil)amino]metil]-3,5-dimetoxibifenil-4-il}propanoico
- 75- ácido 3-[3,5-dietoxi-3'-({[3-(3-metoxifenil)-propionil](metil)amino}metil)bifenil-4-il]propanoico
- 76- ácido 3-{3'-({[3-(4-metoxifenil)propionil](metil)amino}metil)-3-propoxibifenil-4-il}propanoico
- 77- ácido 3-{3-ciclopropilmetoxi-3'-[[(hexanoil)(metil)-amino]metil]bifenil-4-il}propanoico
- 78- ácido 3-{3-etoxi-4'-fluoro-3'-[[(hexanoil)(metil)amino]metil]bifenil-4-il}propanoico
- 79- ácido 3-{3'-[[(hexanoil)(metil)amino]metil]-3-(4,4,4-trifluorobutoxi)bifenil-4-il}propanoico
- 80- ácido 3-{3-benciloxi-3'-[[(hexanoil)(metil)amino]metil]bifenil-4-il}propanoico
- 81- ácido 3-{3'-({[3-(4-metoxifenil)propionil](metil)amino}metil)-3-(3-(trifluorometil)benciloxi)bifenil-4-il}-propanoico
- 82- ácido 3-{3'-({[3-(3-metoxifenil)propionil](metil)amino}metil)-3,5-dipropilbifenil-4-il}propanoico
- 83- ácido 3-{3-(2,2-dimetilpropil)-3'-[[(hexanoil)(metil)amino]metil]bifenil-4-il}propanoico
- 84- ácido 3-{3'-[[(hexanoil)(metil)amino]metil]-3,5-dimetilbifenil-4-il}propanoico
- 85- ácido 3-{3-[[(hexanoil)(metil)amino]metil]-4''-metoxi-1,1';3',1''-terfenil-4'-il}propanoico
- 86- ácido 3-{3-[[(hexanoil)(metil)amino]metil]-3''-metoxi-1,1';2',1'''-terfenil-4'-il}propanoico
- 87- ácido 3-[3-({[3-(3-metoxifenil)propionil](metil)amino}metil)-3''-trifluorometil-1,1';2',1'''-terfenil-4'-il]-propanoico
- 88- ácido 3-{3'-[[(hexanoil)(metil)amino]metil]-2-[2-(3-isopropoxifenil)etil]bifenil-4-il}propanoico

ES 2 315 909 T3

89- ácido 3-{3'-[[(hexanoil)(metil)amino)metil]-2-[(piridin-3-ilmetil)amino]bifenil-4-il}propanoico

90- ácido 3-[3'-[[(hexanoil)(metil)amino)metil]-3-(2-me-toxietilamino)bifenil-4-il]propanoico

91- 3-{3,5-dietil-3'-[[(hexanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de metilo

92- 3-[3'-{[metil(3-fenoxibenzoil)amino]-metil}-2-(3-(trifluorometil)benciloxi)bifenil-4-il]propanoato de metilo

93- 3-[3'-{[(3-(bifenil-4-il)propionil)(metil)amino]metil}-2-(3-metoxibenciloxi)bifenil-4-il]propanoato de metilo

94- 3-[3'-{[3-(3-metoxifenil)propionil](metil)amino}metil]-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)bifenil-4-il]propanoato de etilo

95- N-[4'-(2-(hidroxicarbamoyl)etil)-4''-metoxi-1,1';3',1'''-terfenil-3-ilmetil](metil)hexanamida.

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

- R1 representa un radical hidroxilo;

- R2 y R7 representan un radical alcoxi o ariloxi, un radical alquilamino o un radical poliéter;

- R3 y R8 representan un átomo de hidrógeno;

- R4 representa un radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono;

- R5 representa un radical alquilo de 3 a 8 átomos de carbono o un radical arilo;

- Y es un átomo de oxígeno;

- el enlace V-W es CH₂-CH₂ o CH=CH.

En particular, se preferirán los compuestos de la fórmula general (I) que exhiban todas las características siguientes:

- R1 representa un radical hidroxilo;

- R2 y R7 representan un radical alcoxi o ariloxi, un radical alquilamino o un radical poliéter;

- R3 y R8 representan un átomo de hidrógeno;

- R4 representa un radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono;

- R5 representa un radical alquilo de 3 a 8 átomos de carbono o un radical arilo;

- Y es un átomo de oxígeno;

- el enlace V-W es -CH₂-CH₂- o CH=CH.

Otro objeto de la presente invención son los procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula (I), en particular según los esquemas de reacción dados en la Figura 1.

Ruta 1-2-3-4-5-6-7-8-9

Se pueden obtener las amidas 3 tratando las correspondientes aminas 2 con haluros de acilo 1 que posean la cadena deseada. Por ejemplo, el cloruro de octanoilo puede reaccionar con metilamina para dar la correspondiente amida.

Las amidas 3 pueden reaccionar con haluros de bencilo 4 en presencia de una base, tal como NaH, por ejemplo, para dar los compuestos 5.

Se puede obtener el éster borónico 6 tratando el compuesto 5 con bis(pinacolato)diboro, por ejemplo, en presencia de un catalizador basado en paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II). Se puede obtener su ácido borónico correspondiente (R = H) usando condiciones convencionales, tales como, por ejemplo, el uso de terc-butillitio, seguido de adición a borato de trimetilo.

ES 2 315 909 T3

Se pueden obtener los haluros o triflatos de arilo 11 comercialmente, o también se pueden sintetizar mediante una reacción de Wittig tratando los aldehídos 10 adecuadamente substituidos con (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo, por ejemplo.

Una copulación de paladio de tipo Suzuki entre el boronato 6 y el reactivo apropiado 11 (bromuro, yoduro, cloruro o triflato de arilo) posibilita la obtención del compuesto que exhibe la secuencia de arilo-arilo 7.

Se puede obtener el grupo funcional ácido del compuesto 8 a partir de 7 por saponificación, si R6 es una cadena de alquilo, con una base, tal como hidróxido de sodio, o por hidrogenólisis, si R6 es un bencilo.

Se puede obtener el compuesto 9 por hidrogenación, si 8 tiene $V-W = CH=CH$, en condiciones convencionales de hidrogenación, tales como, por ejemplo, hidrógeno catalizado por paladio-sobre-carbón.

Se puede obtener el compuesto 17 a partir del ácido 9 por tratamiento con cloruro de oxalilo, por ejemplo, seguido de reacción con hidroxilamina.

Se puede obtener el compuesto 17 a partir del éster 18 por tratamiento con hidroxilamina.

El compuesto 7 puede ser sometido a una secuencia de desprotección/protección si $R5 = O-(t-Bu)$. En este caso, el tratamiento con ácido trifluoroacético, por ejemplo, seguido de reacción con un cloruro de acilo, puede dar como resultado los compuestos en los que $R5 =$ alquilo.

En el caso en el que $R2 = OBn$, se puede llevar a cabo una reacción de hidrogenación, en presencia de paladio-sobre-carbón, por ejemplo, y bajo una atmósfera de hidrógeno sobre el compuesto 7 para obtener los compuestos 18 en los que $R2 = OH$.

Se pueden obtener los compuestos 19 por alquilación del fenol en condiciones convencionales, tales como, por ejemplo, en presencia de un haluro de alquilo y de carbonato de potasio.

Se puede obtener el grupo funcional ácido del compuesto 9 a partir de 18 ó 19 por saponificación, si R6 es una cadena de alquilo, con una base, tal como hidróxido de sodio.

Ruta 10-11-12-16-14-7-8-9

Se pueden obtener los compuestos 11 a partir de los correspondientes aldehídos 10 por una reacción de Wittig con (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo.

Se puede obtener el éster borónico 12 por tratamiento del compuesto 11 con bis(pinacolato)diboro, por ejemplo en presencia de un catalizador basado en paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II).

Una copulación de paladio de tipo Suzuki entre el boronato 12 y el reactivo apropiado 13 (bromuro, yoduro, cloruro) hace posible la obtención del compuesto que exhibe la secuencia de arilo-arilo 14.

Se puede someter el compuesto 14 a una reacción convencional de acilación con un haluro de acilo para obtener el compuesto 7 en el que $R4 = H$.

Una copulación de paladio de tipo Suzuki entre el boronato 12 y el reactivo apropiado 5 (bromuro, yoduro, cloruro) hace posible la obtención de los compuestos que exhiben la secuencia de arilo-arilo 7.

Ruta 6-10-15-7-8-9

Una copulación de paladio de tipo Suzuki entre el boronato 6 (o el ácido borónico correspondiente) y el reactivo apropiado 10 (bromuro, yoduro, cloruro o triflato de arilo) hace posible la obtención del compuesto que exhibe la secuencia de arilo-arilo 15.

Se puede obtener el compuesto 7 por una reacción de Wittig tratando el correspondiente compuesto 15 con (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo, por ejemplo.

Ruta 5-16-15-7-8-9

Una copulación de paladio de tipo Suzuki entre el ácido borónico 16 y el compuesto 5 (bromuro, yoduro, cloruro o triflato de arilo) hace posible la obtención del compuesto que exhibe la secuencia de arilo-arilo 15.

Los compuestos según la invención exhiben propiedades moduladoras con respecto a los receptores de tipo PPAR. Esta actividad sobre los receptores $PPAR\alpha$, δ y γ es medida en una prueba de transactivación y cuantificada por la constante de disociación K_{dapp} (aparente), como se describe en el Ejemplo 17.

ES 2 315 909 T3

Los compuestos preferidos de la presente invención exhiben 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 específicos del tipo PPAR γ , es decir, que exhiben una razón de la K_{dapp} para los receptores PPAR α o PPAR δ a la K_{dapp} para los receptores PPAR γ superior o igual a 10. Preferiblemente, esta razón PPAR α /PPAR γ o PPAR δ /PPAR γ es superior o igual a 50 y más ventajosamente superior o igual a 100.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) antes descrita como medicamento.

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

1) para tratar condiciones dermatológicas ligadas a un trastorno de la queratinización que implica diferenciación y proliferación, en particular para tratar el acné simple, el acné de comedones o polimórfico, el acné rosácea, el acné nodulocístico, el acné conglobata, el acné senil o los acné secundarios, tales como el acné solar, el relacionado con fármacos o el ocupacional;

2) para tratar otros tipos de trastornos de la queratinización, en particular las ictiosis, las condiciones ictiosiformes, la enfermedad de Darier, la queratodermia palmoplantar, la leucoplaquia y las condiciones leucoplaquiformes o el liquen cutáneo o mucoso (oral);

3) para tratar otras condiciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin trastorno de la proliferación celular, y en particular todas las formas de psoriasis, ya sea cutánea, mucosal o ungueal, e incluso el reumatismo psoriásico, o alternativamente la atopía cutánea, tal como el eczema, o la atopía respiratoria, o alternativamente la hipertrofia gingival;

4) para tratar todas las proliferaciones dérmicas o epidérmicas, ya sean benignas o malignas y ya sean o no de origen vírico, tales como las verrugas comunes, las verrugas planas y la epidermodisplasia verruciforme, las papilomatosis floridas u orales, el linfoma T y proliferaciones que puedan estar inducidas por la radiación ultravioleta, en particular en el caso del epiteloma de células basales y de células espinosas, y también todas las lesiones cutáneas precancerosas, tales como los queratoacantomas;

5) para tratar otros trastornos dermatológicos, tales como las dermatosis inmunes, como el lupus eritematoso, las enfermedades bullosas inmunes y las enfermedades del colágeno, tales como la esclerodermia;

6) en el tratamiento de condiciones dermatológicas o generales con un componente inmunológico;

7) en el tratamiento de trastornos cutáneos causados por exposición a la radiación UV y también para reparar o combatir el envejecimiento de la piel, ya sea fotoinducido o cronológico, o para reducir las queratosis y pigmentaciones actínicas, o cualquier patología asociada a envejecimiento cronológico o actínico, tal como la xerosis;

8) para combatir trastornos de la función sebácea, tales como la hiperseborrea del acné o la seborrea simple;

9) para prevenir o tratar trastornos de la cicatrización, o para prevenir o reparar las marcas de estiramiento;

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 condiciones del metabolismo de lípidos, tales como la obesidad, la hiperlipemia o la diabetes no insulino-dependiente;

12) en el tratamiento de condiciones inflamatorias, tales como 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 de la alopecia causada por quimioterapia o radiación;

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; y

16) en el tratamiento de condiciones del sistema cardiovascular, tales como la arteriosclerosis o la hipertensión.

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

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de la fórmula (I) en la fabricación de una composición destinada al tratamiento de las condiciones antes mencionadas, en particular a la regulación y/o restauración del metabolismo de los lípidos cutáneos.

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

10 Por vía oral, la composición, más particularmente la composición farmacéutica, puede estar en forma de tabletas, incluyendo tabletas revestidas de azúcar, cápsulas de gelatina dura, jarabes, suspensiones, soluciones, polvos, gránulos, emulsiones o microesferas o nanoesferas o vesículas lipídicas o poliméricas que posibilitan una liberación controlada. Por vía parenteral, la composición puede estar en forma de soluciones o suspensiones para infusión o para inyección.

15 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.

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

20 Por vía tópica, la composición farmacéutica según la invención está más particularmente concebida para el tratamiento de la piel y de las membranas mucosas y puede estar en forma de bálsamos, cremas, leches, ungüentos, polvos, almohadillas impregnadas, soluciones, geles, sprays, lociones o suspensiones. También puede estar en forma de microesferas, nanoesferas o vesículas lipídicas o poliméricas o de parches poliméricos y de hidrogeles que permiten una liberación controlada. Esta composición tópica puede estar en forma anhidra, en forma acuosa o en forma de una emulsión.

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

30 Los compuestos de fórmula (I) según la invención tienen también 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. En comparación con los productos conocidos con anterioridad, estos compuestos de fórmula (I) tienen la ventaja de exhibir adicionalmente otras propiedades ventajosas, en particular propiedades antiinflamatorias o calmantes, lo que los hace menos irritantes y, por lo tanto, compuestos mejor tolerados.

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

40 La composición cosmética según la invención que contiene, en un vehículo cosméticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) o uno de sus isómeros ópticos o geométricos o una de sus sales, puede estar, en particular, en forma de crema, leche, loción, gel, microesferas, nanoesferas o vesículas lipídicas o poliméricas, jabón o champú.

La concentración de compuesto de fórmula (I) en la composición cosmética es de entre un 0,001% y un 3% en peso en relación al peso total de la composición.

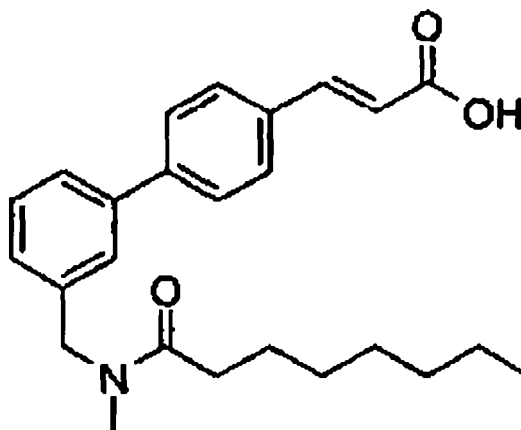
45 Las composiciones antes descritas pueden obviamente contener adicionalmente aditivos inertes o incluso farmacodinámicamente activos o combinaciones de estos aditivos, y en particular: agentes hidratantes, agentes despigmentantes tales como hidroquinona, ácido azelaico, ácido cafeico o ácido cójico; emolientes; agentes humectantes, por ejemplo glicerol, polietilenglicol (PEG) 400, tiamorfolinona y sus derivados o urea; agentes antiborreicos o antiacné, tales como S-carboximetilcisteína o S-bencilcisteamina, y sus sales o derivados, o peróxido de benzoílo; agentes antifúngicos tales como ketoconazol o 4,5-polimetilen-3-isotiazolidonas; antibacterianos, carotenoides y en particular β -caroteno; agentes antipsoriásicos tales como antralina y sus derivados; ácidos eicosa-5,8,11,14-tetraicoico y eicosa-5,8,11-triicoico, ésteres y amidas de los mismos, y finalmente retinoides. Los compuestos de fórmula (I) pueden también combinarse con vitaminas D o sus derivados, con corticosteroides, con agentes para combatir los radicales libres, con α -hidroxi- o α -cetoácidos o sus derivados, o con bloqueantes de canales iónicos.

55 Estas composiciones pueden también contener potenciadores del sabor, conservantes tales como ésteres del ácido parahidroxibenzoico, agentes estabilizantes, agentes reguladores de la humedad, agentes reguladores del pH, agentes para modificar la presión osmótica, agentes emulsores, agentes filtrantes del UV-A y del UV-B o antioxidantes, tales como α -tocoferol, hidroxianisol butilado o hidroxitolueno butilado.

60 Ni qué decir tiene que un experto 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 de forma adversa, o no lo sean substancialmente, por la adición contemplada.

65 Diversos ejemplos de preparación de compuestos activos de fórmula (I) según la invención, junto con resultados de actividades biológicas de dichos compuestos y diversas formulaciones prácticas basadas en estos compuestos.

Ejemplo 1

Ácido 3-{3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrílicoa. *N*-Metiloctanamida

Se añaden lentamente 115 ml de trietilamina a una solución de 25 g (0,37 mol, 1 eq.) de clorhidrato de metilamina en 125 ml de diclorometano y 70 ml (0,41 mol, 1,1 eq.) de cloruro de octanoilo a 0°C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtra después y se añaden 100 ml de agua al filtrado. Se separa la fase orgánica por sedimentación, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se obtienen 61 g de N-metiloctanamida con un rendimiento cuantitativo.

b. *N*-Metil-*N*-(3-bromobencil)octanamida

Se añaden 5 g (31,8 mmol, 1 eq.) de N-metil-octanamida a 0°C a una suspensión de 1,4 g (35 mmol, 1,1 eq.) de hidruro de sodio (60% en aceite) en 60 ml de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añade luego una solución de 8,9 g (35 mmol, 1,1 eq.) de bromuro de 3-bromobencilo en 15 ml de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se detiene la reacción por adición de 100 ml de agua y se lleva a cabo después la extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes y luego se cromatografía el residuo en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 75/25). Se obtienen 7,4 g de N-metil-N-(3-bromobencil)octanamida. Rendimiento = 71%.

c. *Metil*[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencil]octanamida

Se añade 1,0 g (3,98 mmol, 1,3 eq.) de bis-(pinacolato)diboro a una mezcla de 1,0 g (3,06 mmol, 1 eq.) de N-metil-N-(3-bromobencil)octanamida y de 900 mg (9,18 mmol, 3 eq.) de acetato de potasio en 10 ml de dimetilformamida en presencia de 111 mg (0,15 mmol, 5% molar) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (PdCl₂dppf). Se agita la mezcla a 80°C durante 2 horas. Se detiene la reacción por adición de 20 ml de agua y luego se lleva a cabo la extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes y se cromatografía después el residuo en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 80/20). Se obtiene 1,0 g de metil[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]octanamida en forma de aceite. Rendimiento = 88%.

d. 3-{3'-[((Metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}-acrilato de etilo

Se añaden 30 mg (0,02 mmol, 5% molar) de paladiotetrakis(trifenilfosfina) a una solución de 200 mg (0,53 mmol, 1,0 eq.) de metil[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]octanamida y 204 mg (0,80 mmol, 1,5 eq.) de 4-bromocinamato de etilo en 3 ml de una mezcla de dimetilformamida y de una solución 2M de fosfato de potasio (6/1). Se agita la mezcla de reacción a 80°C durante 2 horas. Se detiene la reacción por adición de 5 ml de agua y luego se lleva a cabo la extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes y se cromatografía luego el residuo en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 80/20). Se obtienen 145 mg de 3-{3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrilato de etilo en forma de aceite. Rendimiento = 63%.

e. Ácido 3-{3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrílico

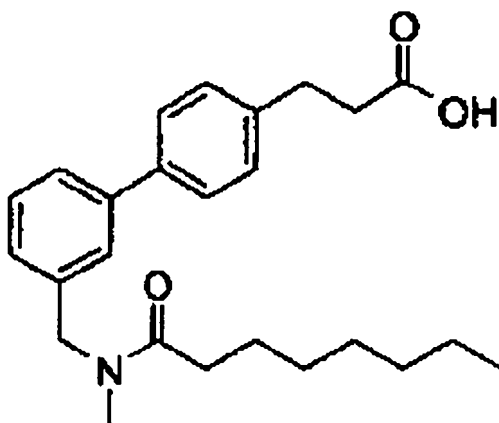
Se añaden 300 mg (7,5 mmol, 22 eq.) de hidróxido de sodio a una solución de 145 mg (0,34 mmol, 1 eq.) de 3-(3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il)acrilato de etilo en 3 ml de tetrahidrofurano/metanol (9/1). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se detiene la reacción por adición de 20 ml de agua y 3 ml de ácido acético y luego se lleva a cabo la extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes y se cristaliza luego el residuo con pentano/diclorometano. Se obtienen 110 mg de ácido 3-{3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrílico en forma de un polvo blanco.

(P.f. = 124-125°C) Rendimiento = 78%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,88 (m, 3H), 1,30 (m, 8H), 1,71 (m, 2H), 2,44 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,99 y 3,03 (2s (rotámeros), 3H), 4,65 y 4,70 (2s (rotámeros), 2H), 6,51 (2d (rotámeros), J = 15,9 Hz, 1H), 7,22 (2d (rotámeros), J = 6,6 Hz, 1H), 7,41-7,66 (m, 7H), 7,82 (2d (rotámeros), J = 15,9 Hz, 1H).

Ejemplo 2

Ácido 3-{3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico



a. 3-{3'-[((Metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de etilo

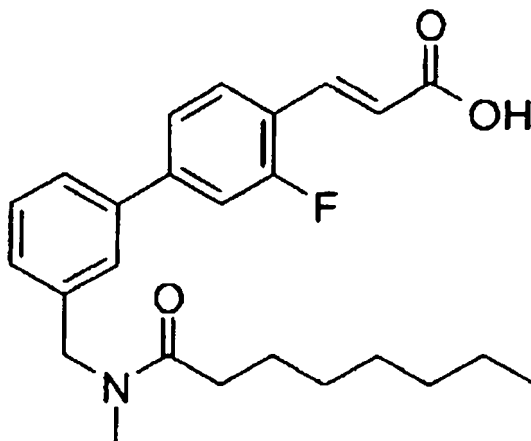
Se agita una solución de 169 mg (0,40 mmol, 1 eq.) de 3-(3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il)acrilato de etilo (preparado como en 1d) en 2 ml de metanol en presencia de 50 mg de paladio al 10%-sobre-carbón a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtra el paladio y se evaporan luego los solventes. Se cromatografía el residuo en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 80/20). Se obtienen 136 mg de 3-{3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de etilo en forma de aceite. Rendimiento = 80%.

b. Ácido 3-{3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}-propanoico

Se añaden 300 mg (7,5 mmol, 23 eq.) de hidróxido de sodio a una solución de 136 mg (0,32 mmol, 1 eq.) de 3-{3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de etilo en 3 ml de tetrahidrofurano/metanol (9/1). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se detiene la reacción por adición de 20 ml de agua y 3 ml de ácido acético y se lleva luego a cabo la extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes y se cristaliza luego el residuo con pentano/diclorometano. Se obtienen 85 mg de ácido 3-{3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico en forma de un polvo blanco. (P.f. = 91°C) Rendimiento = 65%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,88 (m, 3H), 1,30 (m, 8H), 1,70 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,97 y 3,00 (2s (rotámeros), 3H), 3,01 (m, 2H), 4,61 y 4,68 (2s (rotámeros), 2H), 6,51 (2d e, J = 15,9 Hz, 1H), 7,14 y 7,22 (2d (rotámeros), J = 7,4 Hz, 1 H), 7,28-7,54 (m, 7H).

Ejemplo 3

Ácido 3-{3-fluoro-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrílicoa. *3-(4-Bromo-2-fluorofenil)acrilato de metilo*

Se añaden 2,17 g (6,5 mmol, 1,2 eq.) de (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo a una solución de 1,1 g (5,4 mmol, 1,0 eq.) de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído en 10 ml de tolueno. Se agita la mezcla de reacción a 80°C durante 1 hora. Se detiene la reacción por adición de 20 ml de agua y luego se lleva a cabo la extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes y se cromatografía luego el residuo en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 80/20). Se obtienen 1,1 g de 3-(4-bromo-2-fluorofenil)acrilato de metilo en forma de un sólido blanco.

Rendimiento = 78%.

b. *3-{3-Fluoro-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil}-4-il}acrilato de metilo*

Se disuelven 500 mg (1,93 mmol, 1,0 eq.) de 3-(4-bromo-2-fluorofenil)acrilato de metilo y 721 mg (1,93 mmol, 1,0 eq.) de metil[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]octanamida (preparada como en 1c) en 12 ml de una mezcla de dimetilformamida y de una solución 2M de fosfato de potasio (5/1). Se añaden 111 mg (0,09 mmol, 5% molar) de paladiotetrakis(trifenilfosfina) y se agita luego la mezcla de reacción a 80°C durante 2 horas. Se detiene la reacción por adición de 30 ml de agua y luego se lleva a cabo la extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes y se cromatografía luego el residuo en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 80/20). Se obtienen 615 mg de 3-{3-fluoro-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}-acrilato de metilo. Rendimiento = 75%.

c. *Ácido 3-{3-fluoro-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrílico*

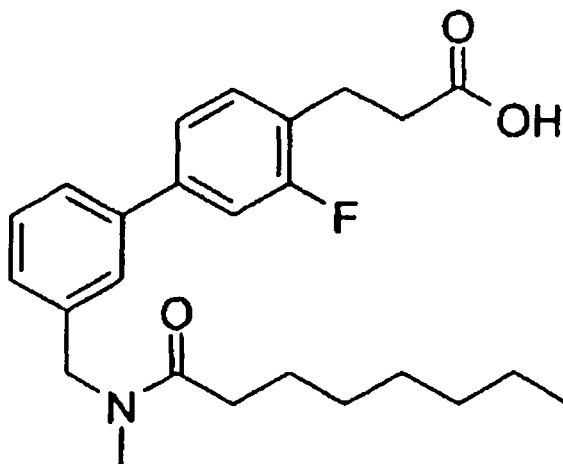
Se añaden 500 mg (12,5 mmol, 9 eq.) de hidróxido de sodio a una solución de 615 mg (1,44 mmol, 1 eq.) de 3-{3-fluoro-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrilato de metilo en 5 ml de tetrahidrofurano/metanol (9/1). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se detiene la reacción por adición de 20 ml de agua y 3 ml de ácido acético y luego se lleva a cabo la extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes y se cromatografía luego el residuo en gel de sílice (diclorometano/metanol 90/10). El aceite obtenido cristaliza con pentano. Se obtienen 510 mg de ácido 3-{3-fluoro-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrílico en forma de un polvo blanco. (P.f. = 91°C).

Rendimiento = 86%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,88 (m, 3H), 1,30 (m, 8H), 1,72 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 3,00 y 3,03 (2s (rotámeros), 3H), 4,65 y 4,69 (2s (rotámeros), 2H), 6,59 y 6,61 (2d rotámeros, J = 16,1 Hz, 1H), 7,28-7,63 (m, 7H), 7,91 y 7,93 (2d rotámeros, J = 16,1 Hz, 1H).

Ejemplo 4

Ácido 3-{3-fluoro-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico

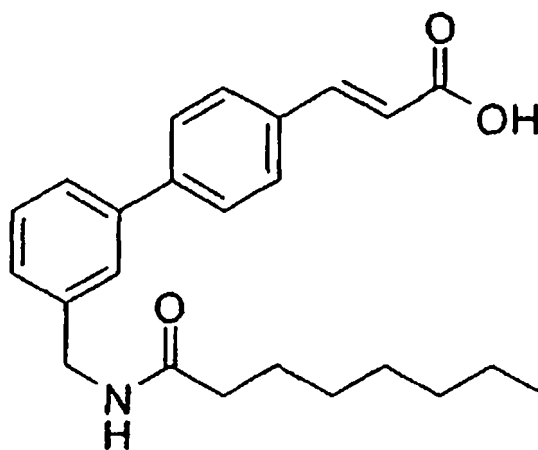


Se agita una solución de 200 mg (0,48 mmol, 1 eq.) de ácido 3-{3-fluoro-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrílico (preparado como en 3c) en 3 ml de metanol en presencia de 50 mg de paladio al 10%-sobre-carbón a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtra el paladio y se evaporan luego los solventes. Se cromatografía el residuo en gel de sílice (diclorometano/metanol 90/10). Se obtienen 154 mg de ácido 3-{3-fluoro-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico. Rendimiento = 78%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,88 (m, 3H), 1,30 (m, 8H), 1,70 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,97 y 3,00 (2s (rotámeros), 3H), 3,05 (m, 2H), 4,62 y 4,67 (2s e, 2H), 7,18 y 7,49 (m, 7H).

Ejemplo 5

Ácido 3-[3'-((octanoilamino)metil)bifenil-4-il]acrílico



a. 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acrilato de etilo

Se añaden 1,1 g (4,3 mmol, 1,1 eq.) de bis(pinacolato)diboro a una mezcla de 1,0 g (3,9 mmol, 1 eq.) de 4-bromocinamato de etilo y 1,1 g (11,7 mmol, 3 eq.) de acetato de potasio en presencia de 142 mg (0,19 mmol, 5% molar) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (PdCl₂dppf) en 10 ml de dimetilformamida. Se agita la mezcla a 70°C durante 2 horas. Se detiene la reacción por adición de 20 ml de agua y luego se lleva a cabo la extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes y se cromatografía luego el residuo en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 90/10). Se obtienen 1,15 g de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acrilato de etilo en forma de aceite. Rendimiento = 98%.

b. 3-[3'-((Octanoilamino)metil)bifenil-4-il]acrilato de etilo

Se añaden 124 mg (0,10 mmol, 5% molar) de paladiotetrakis(trifenilfosfina) a una solución de 500 mg (2,14 mmol, 1,0 eq.) de 3-yodobencilamina y 712 mg (2,36 mmol, 1,1 eq.) de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acrilato de etilo en 6 ml de una mezcla de dimetilformamida y de una solución 2M de fosfato de potasio (5/1). Se agita la mezcla de reacción a 80°C durante 1 hora. Se detiene la reacción por adición de 15 ml de agua y luego se lleva a cabo la extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes y se disuelve luego el residuo en 25 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 2 ml de trietilamina, junto con 0,5 ml (2,9 mmol, 1,4 eq.) de cloruro de octanoílo. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se detiene la reacción por adición de 20 ml de agua y luego se lleva a cabo la extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes y se cromatografía luego el residuo en gel de sílice (heptano/acetato de etilo desde 70/30 hasta 50/50). Se obtienen 430 mg de 3-[3'-((octanoilamino)metil)bifenil-4-il]acrilato de etilo. Rendimiento = 49%.

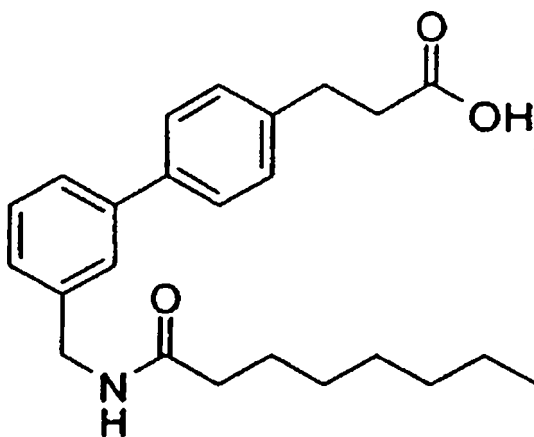
c. Ácido 3-[3'-((octanoilamino)metil)bifenil-4-il]acrílico

Se añaden 400 mg (10 mmol, 9 eq.) de hidróxido de sodio a una solución de 430 mg (1,04 mmol, 1 eq.) de 3-[3'-((octanoilamino)metil)bifenil-4-il]acrilato de etilo en 8 ml de tetrahidrofurano/metanol (9/1). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se detiene la reacción por adición de 20 ml de agua y 3 ml de ácido acético y luego se lleva a cabo la extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes y se cromatografía luego el residuo en gel de sílice (diclorometano/metanol 80/20). El aceite obtenido cristaliza con heptano/diclorometano. Se obtienen 230 mg de ácido 3-[3'-((octanoilamino)metil)bifenil-4-il]acrílico en forma de un polvo blanco. (P.f. = 176°C) Rendimiento = 58%.

¹H RMN (d₆-DMSO, 400 MHz): 0,83 (m, 3H), 1,24 (m, 8H), 1,53 (m, 2H), 2,15 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo 6

Ácido 3-[3'-((octanoilamino)metil)bifenil-4-il]propanoico



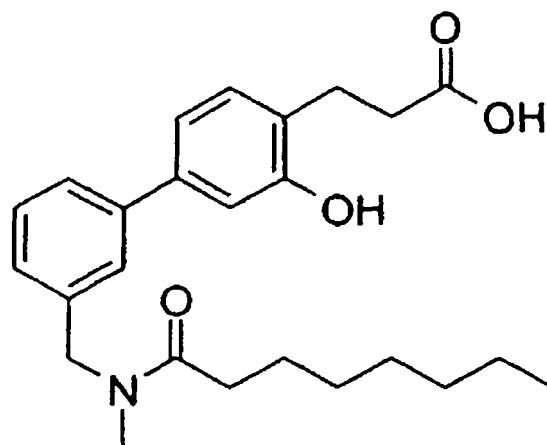
Se agita una solución de 100 mg (0,26 mmol, 1 eq.) de ácido 3-[3'-((octanoilamino)metil)bifenil-4-il]-acrílico (preparado como en 5c) en 4 ml de metanol en presencia de 50 mg de paladio al 10%-sobre-carbón a temperatura ambiente durante 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtra el paladio y se evaporan los solventes. El residuo cristaliza con diclorometano/heptano y se obtienen 65 mg de ácido 3-[3'-((octanoilamino)metil)bifenil-4-il]propanoico en forma de un polvo blanco.

(P.f. = 124-125°C) Rendimiento = 65%.

¹H RMN (d₆-DMSO, 400 MHz): 0,84 (m, 3H), 1,24 (m, 8H), 1,53 (m, 2H), 2,14 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,53 (m, 4H), 8,33 (s, 1H), 12,11 (s, 1H).

Ejemplo 7

Ácido 3-{3-hidroxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico



a. 3-(2-Benciloxi-4-yodofenil)acrilato de metilo

Se añaden 1,18 g (3,55 mmol, 1,2 eq.) de (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo a una solución de 1,0 g (2,95 mmol, 1,0 eq.) de 2-benciloxi-4-yodobenzaldehído en 20 ml de tolueno. Se agita la mezcla de reacción a 80°C durante 2 horas. Se detiene la reacción por adición de 20 ml de agua y luego se lleva a cabo la extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes y se filtra luego el residuo a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo 50/50). El aceite obtenido cristaliza con pentano y se obtienen 830 mg de 3-(2-benciloxi-4-yodofenil)acrilato de metilo en forma de un sólido blanco. Rendimiento = 71%.

b. 3-{3-Benciloxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrilato de metilo

Se disuelven 500 mg (1,26 mmol, 1,0 eq.) de 3-(2-benciloxi-4-yodofenil)acrilato de metilo y 474 mg (1,26 mmol, 1,0 eq.) de metil[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]octanamida (preparada como en 1c) en 6 ml de una mezcla de dimetilformamida y de una solución 2M de fosfato de potasio (5/1). Se añaden 72 mg (0,06 mmol, 5% molar) de paladiotetrakis(trifenilfosfina) y se agita luego la mezcla de reacción a 80°C durante 2 horas. Se detiene la reacción por adición de 30 ml de agua y luego se lleva a cabo la extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes y se cromatografía luego el residuo en gel de sílice (heptano/acetato de etilo desde 80/20 hacia 50/50). Se obtienen 530 mg de 3-{3-benciloxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrilato de metilo. Rendimiento = 82%.

c. Ácido 3-{3-benciloxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrílico

Se añaden 400 mg (10 mmol, 10 eq.) de hidróxido de sodio a una solución de 530 mg (1,03 mmol, 1 eq.) de 3-{3-benciloxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrilato de metilo en 2 ml de tetrahidrofurano/metanol (9/1). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se detiene la reacción por adición de 20 ml de agua y 3 ml de ácido acético y luego se lleva a cabo la extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes y se cromatografía luego el residuo en gel de sílice (diclorometano/metanol 90/10). Se obtienen 405 mg de ácido 3-{3-benciloxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrílico. Rendimiento = 79%.

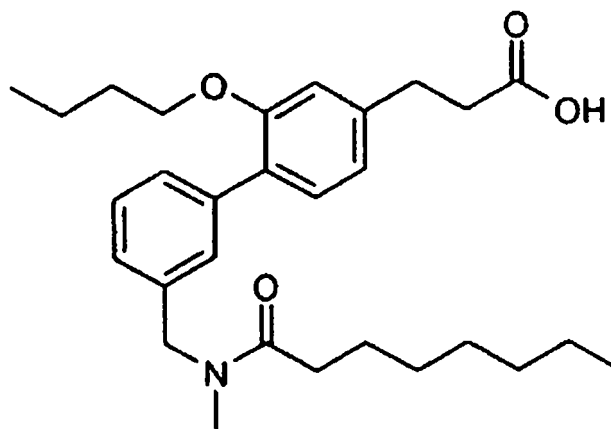
d. Ácido 3-{3-hidroxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico

Se agita una solución de 405 mg (0,81 mmol, 1 eq.) de ácido 3-{3-benciloxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrílico en 3 ml de metanol en presencia de 50 mg de paladio al 10%-sobre-carbón y de 20 µl de ácido acético a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtra el paladio y se evaporan después los solventes. Se cromatografía el residuo en gel de sílice (diclorometano/metanol 95/5). Se obtienen 135 mg de ácido 3-{3-hidroxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico. Rendimiento = 40%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,86 (m, 3H), 1,28 (m, 8H), 1,69 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,95 y 2,99 (2s (rotámeros), 3H), 2,99 (m, 2H), 4,59 y 4,64 (2s e, 2H), 7,02-7,46 (m, 7H).

Ejemplo 8

Ácido 3-{2-butoxi-3'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)bifenil-4-il]propanoico



a. Ácido 3-hidroxi-4-yodobenzoico

Se añaden 21,0 g (0,52 mol, 1,05 eq.) de hidróxido de sodio y luego 78,7 g (0,52 mol, 1,05 eq.) de yoduro de sodio a una solución de 69,1 g (0,5 mol, 1 eq.) de ácido 3-hidroxibenzoico en 700 ml de metanol. Se enfría la mezcla de reacción a 0°C y se añade luego una solución acuosa de hipoclorito de sodio (0,52 mol, 1,05 eq.) gota a gota. Se agita el medio de reacción a 0-5°C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. Se evapora el metanol y se acidifica después el medio de reacción con una solución concentrada de ácido clorhídrico. Se filtra el producto precipitado, se lava con agua y se seca. Se obtienen 121 g de ácido 3-hidroxi-4-yodobenzoico en forma de un sólido de color blanco hueso. Rendimiento = 92%.

b. 3-Hidroxi-4-yodobenzoato de metilo

Se añaden 59 ml (1,10 mol, 2,4 eq.) de ácido sulfúrico a una solución de 121 g (0,458 mol, 1 eq.) de ácido 3-hidroxi-4-yodobenzoico en 700 ml de metanol. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 6 días. Se evapora el metanol y se vierte luego el medio de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se lavan con agua y se secan sobre sulfato de sodio. Se concentra el solvente y se filtra el sólido obtenido y se seca. Se obtienen 88,56 g de 3-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo en forma de cristales blancos. Rendimiento = 70%.

c. 3-Butoxi-4-yodobenzoato de metilo

De forma análoga al Ejemplo 26b, por reacción de 21,5 ml (0,189 mol, 1,5 eq.) de 1-yodobutano y de 35,03 g (0,126 mol, 1 eq.) de 3-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo en 350 ml de metiletilcetona en presencia de 52,24 g (0,378 mol, 3 eq.) de carbonato de potasio a 85°C durante 2½ horas, se obtienen 41,78 g de 3-butoxi-4-yodobenzoato de metilo en forma de cristales blancos después de lavar con heptano. Rendimiento = 99%.

d. (3-Butoxi-4-yodofenil)metanol

Se añaden 8,17 g (0,375 mol, 3 eq.) de borohidruro de litio a una solución de 41,78 g (0,125 mol, 1 eq.) de 3-butoxi-4-yodobenzoato de metilo en 210 ml de tetrahidrofurano. Se calienta el medio de reacción a 60°C durante 2 horas y se hidroliza luego suavemente en una solución helada y saturada de cloruro de amonio. Se neutraliza el medio de reacción con ácido clorhídrico concentrado y se extrae después con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. Se evapora el solvente y se obtienen 38,31 g de (3-butoxi-4-yodofenil)metanol en forma de un aceite blanquecino. Rendimiento = 100%.

e. 3-Butoxi-4-yodobenzaldehído

Se añaden 89,5 g (0,875 mol, 7 eq.) de dióxido de manganeso a una solución de 38,30 g (0,125 mol, 1 eq.) de (3-butoxi-4-yodofenil)metanol en 250 ml de diclorometano. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtra después a través de gel de sílice. Se evapora el solvente y se obtienen 29,61 g de 3-butoxi-4-yodobenzaldehído en forma de un aceite naranja. Rendimiento = 78%.

f. (E)-3-(3-Butoxi-4-yodofenil)acrilato de metilo

Se añaden 65,08 g (0,195 mol, 2 eq.) de (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo a una solución de 29,60 g (0,097 mol, 1 eq.) de 3-butoxi-4-yodobenzaldehído en 360 ml de tolueno. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas. Se evapora el solvente y se cromatografía el aceite obtenido en gel de sílice (heptano/diclorometano 50/50). Se obtienen 30,47 g de (E)-3-(3-butoxi-4-yodofenil)acrilato de metilo en forma de cristales de color amarillo claro. Rendimiento = 87%.

g. (E)-3-{2-Butoxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrilato de metilo

Se añaden 4,5 mg (1% molar) de acetato de paladio y 14 mg (2% molar) de bifenildiciclohexilfosfina a una solución de 720 mg (2,0 mmol, 1 eq.) de (E)-3-(3-butoxi-4-yodofenil)acrilato de metilo (preparado en la etapa f) y de 971 mg (2,6 mmol, 1,3 eq.) de metil[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]octanamida (preparada en el Ejemplo 1c) en 12 ml de una mezcla de dimetilformamida y de una solución 2M de fosfato de potasio (5/1). Se calienta la mezcla a 90°C durante 2 horas. Se hidroliza el medio de reacción en una solución de cloruro de amonio y se extrae después con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. Se evapora el solvente y se cromatografía luego el aceite residual en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 75/25). Se obtienen 946 mg (E)-3-{2-butoxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrilato de metilo en forma de un aceite de color rosa anaranjado. Rendimiento = 98%.

h. 3-{2-Butoxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de metilo

Se agita una solución de 916 mg (1,91 mmol, 1 eq.) de (E)-3-{2-butoxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}acrilato de metilo en 10 ml de metanol en presencia de 92 mg (10% en peso) de paladio al 10%-sobre-carbón a temperatura ambiente durante 3½ horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtra el paladio a través de celita y se evapora después el solvente. Se obtienen 902 mg de 3-{2-butoxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de metilo en forma de un aceite amarillento. Rendimiento = 98%.

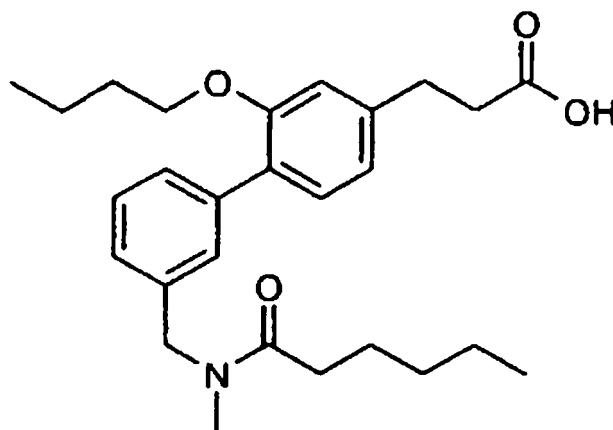
i. Ácido 3-{2-butoxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico

Se añaden 740 mg (18,5 mmol, 10 eq.) de hidróxido de sodio a una solución de 891 mg (1,85 mmol, 1 eq.) de 3-{2-butoxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de metilo en 20 ml de metanol. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se evapora el medio de reacción a sequedad, se recoge el residuo en agua, se acidifica con una solución 2N de ácido clorhídrico y se lleva a cabo la extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. Se evapora el solvente y se cromatografía el aceite obtenido en gel de sílice (columna FlashSmart de 35 g) eluido con diclorometano/metanol (98/2). Se obtienen 725 mg de ácido 3-{2-butoxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico en forma de un aceite blanquecino. Rendimiento = 84%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,86 (t, 3H), 0,91 (t, 3H), 1,24-1,40 (m, 10H), 1,67-1,70 (m, 4H), 2,39 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,93 (d, 3H), 2,96-3,0 (m, 2H), 3,92-3,96 (m, 2H), 4,56-4,63 (d, 2H), 6,82-6,87 (m, 2H), 7,10-7,20 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,33-7,46 (m, 3H).

Ejemplo 9

Ácido 3-{2-butoxi-3'-[((hexanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico



a. (3-Bromobencil)carbamato de terc-butilo

Se agita una solución de 25,0 g (0,11 mol, 1 eq.) de clorhidrato de 3-bromobencilamina y de 24,52 g (0,11 mol, 1 eq.) de dicarbonato de di(terc-butilo) en 250 ml de diclorometano en presencia de 15,6 ml (0,11 mol, 1 eq.) de trietilamina a temperatura ambiente durante 16 horas. Se lava el medio de reacción con agua y se separa por sedimentación y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se evapora el solvente y se obtienen 32,41 g de (3-bromobencil)carbamato de terc-butilo en forma de cristales. Rendimiento = 100%.

b. (3-Bromobencil)(metil)carbamato de terc-butilo

Se añaden 5,4 g (0,134 mol, 1,2 eq.) de hidruro de sodio al 60% a una solución de 32,0 g (0,111 mol, 1 eq.) de (3-bromobencil)carbamato de terc-butilo en 450 ml de dimetilformamida. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añaden 20,9 ml (0,335 mol, 3 eq.) de yodometano. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas, se hidroliza después en agua y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Se evapora el solvente y se obtienen 36,23 g de (3-bromobencil)(metil)carbamato de terc-butilo en forma de un aceite naranja. Rendimiento = 100%.

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

De forma análoga al Ejemplo 1c, por reacción de 33,0 g (0,11 mol, 1 eq.) de (3-bromobencil)(metil)carbamato de terc-butilo, de 29,3 g (0,115 mol, 1,05 eq.) de bis(pinacolato)diboro y de 32,3 g (0,33 mol, 3 eq.) de acetato de potasio en 500 ml de dimetilformamida en presencia de 3,6 g (4% molar) de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) (PdCl₂dppf), se obtienen 31,56 g de metil[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]carbamato de terc-butilo, tras cromatografía en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 90/10), en forma de un aceite verde. Rendimiento = 83%.

d. (E)-3-{2-Butoxi-3'-[((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}acrilato de metilo

De forma análoga al Ejemplo 8g, por reacción de 3,6 g (10,0 mmol, 1 eq.) de (E)-3-(3-butoxi-4-yodofenil)acrilato de metilo (preparado en el Ejemplo 8f) y de 4,51 g (13 mmol, 1,3 eq.) de metil[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]carbamato de terc-butilo en 60 ml de una mezcla de dimetilformamida y de una solución 2M de fosfato de potasio (5/1) en presencia de 22 mg (1% molar) de acetato de paladio y de 14 mg (2% molar) de bifenildiciclohexilfosfina, se obtienen 3,87 g de (E)-3-{2-butoxi-3'-[((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil]-bifenil-4-il}acrilato de metilo en forma de un aceite amarillento. Rendimiento = 85%.

e. 3-{2-Butoxi-3'-[((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de metilo

De forma análoga al Ejemplo 8h, por reacción de 3,86 g (8,51 mmol, 1 eq.) de (E)-3-{2-butoxi-3'-[((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}-acrilato de metilo en 10 ml de metanol en presencia de 386 mg (10% en peso) de paladio al 10%-sobre-carbón, se obtienen 3,32 g de 3-{2-butoxi-3'-[((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento = 86%.

f. 3-(2-Butoxi-3'-(metilaminometil)bifenil-4-il)propanoato de metilo

Se agita una solución de 3,31 g (7,27 mmol, 1 eq.) de 3-{2-butoxi-3'-[((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de metilo en 40 ml de diclorometano en presencia de 5,4 ml (72,7 mmol, 10 eq.) de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporan los solventes y se cromatografía el aceite obtenido en gel de sílice (columna FlashSmart de 120 g) eluido con diclorometano/metanol (97/3). Se obtienen 3,32 g de metil 3-(2-butoxi-3'-(metilaminometil)bifenil-4-il)propanoato de metilo en forma de un aceite blanquecino. Rendimiento = 100%.

g. 3-{2-Butoxi-3'-[(hexanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de metilo

Se agita una solución de 480 mg (1,35 mmol, 1 eq.) de 3-(2-butoxi-3'-(metilaminometil)bifenil-4-il)propanoato de metilo y de 377 μ l (2,70 mmol, 2 eq.) de cloruro de hexanoilo en 15 ml de diclorometano en presencia de 560 μ l (4,05 mmol, 3 eq.) de trietilamina y de 16 mg (10% molar) de 4-dimetilaminopiridina a temperatura ambiente durante 16 horas. Se hidroliza el medio de reacción con una solución 2N de ácido clorhídrico y se separa por sedimentación. Se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Se evapora el solvente y se cromatografía el aceite obtenido en gel de sílice (columna FlashSmart de 35 g) eluido con heptano/acetato de etilo (70/30). Se obtienen 400 mg de 3-{2-butoxi-3'-[(hexanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de metilo en forma de aceite. Rendimiento = 65%.

h. Ácido 3-{2-butoxi-3'-[[(hexanoil)(metil)amino)metil]-bifenil-4-il}propanoico

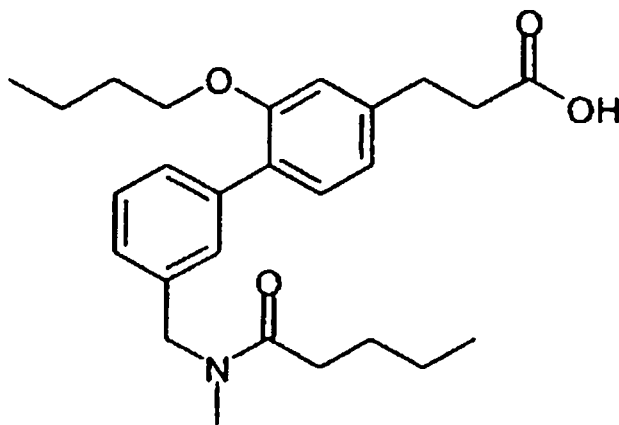
Se agita una solución de 390 mg (0,86 mmol, 1 eq.) de 3-{2-butoxi-3'-[[(hexanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de metilo y de 4,3 ml (4,3 mmol, 5 eq.) de una solución 1N de hidróxido de litio en 10 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentra el medio de reacción, se acidifica con una solución 2N de ácido clorhídrico y se extrae después con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. Se evapora el solvente y se cromatografía el aceite obtenido en gel de sílice (columna FlashSmart de 20 g) eluido con diclorometano/metanol (98/2). Se obtienen 378 mg de ácido 3-{2-butoxi-3'-[[(hexanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico en forma de un aceite amarillento.

Rendimiento = 100%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,86-0,91 (m, 6H), 1,28-1,41 (m, 6H), 1,65-1,70 (m, 4H), 2,38 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,93 (d, 3H), 2,96-3,0 (m, 2H), 3,92-3,96 (m, 2H), 4,56-4,63 (d, 2H), 6,82-6,87 (m, 2H), 7,05-7,15 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,33-7,46 (m, 3H).

Ejemplo 10

a. Ácido 3-{2-butoxi-3'-[[(metil)(pentanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico



a. 3-{2-Butoxi-3'-[[(metil)(pentanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de metilo

De forma análoga al Ejemplo 9g, por reacción de 480 mg (1,35 mmol, 1 eq.) de 3-(2-butoxi-3'-(metilaminometil)bifenil-4-il)propanoato de metilo (preparado en el Ejemplo 9f) y de 327 μ l (2,70 mmol, 2 eq.) de cloruro de pentanoilo en 15 ml de diclorometano en presencia de 560 μ l (4,05 mmol, 3 eq.) de trietilamina y de 16 mg (10% molar) de 4-dimetilaminopiridina, se obtienen 390 mg de 3-{2-butoxi-3'-[[(metil)(pentanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de metilo en forma de aceite. Rendimiento = 66%.

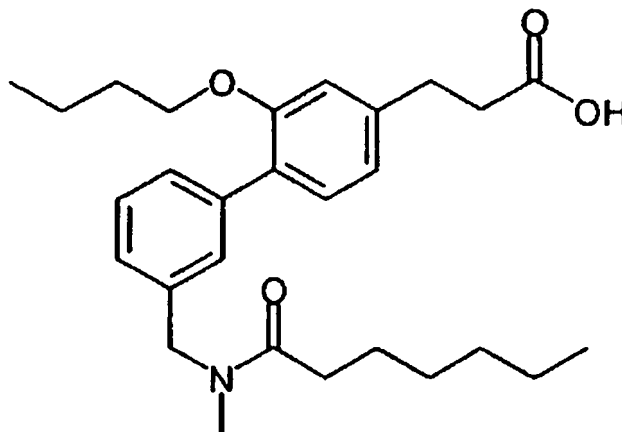
b. Ácido 3-{2-butoxi-3'-[[(metil)(pentanoil)amino)metil]-bifenil-4-il}propanoico

De forma análoga al Ejemplo 9h, por reacción de 380 mg (0,864 mmol, 1 eq.) de 3-{2-butoxi-3'-[[(metil)(pentanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de metilo y de 4,3 ml (4,3 mmol, 5 eq.) de una solución 1N de hidróxido de litio en 10 ml de tetrahidrofurano, se obtienen 361 mg de ácido 3-{2-butoxi-3'-[[(metil)(pentanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico en forma de un aceite amarillento. Rendimiento = 98%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,87-0,96 (m, 6H), 1,35-1,42 (m, 4H), 1,65-1,70 (m, 4H), 2,38 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,94 (d, 3H), 2,98-3,1 (m, 2H), 3,93-3,96 (m, 2H), 4,56-4,63 (d, 2H), 6,82-6,87 (m, 2H), 7,05-7,15 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,33-7,44 (m, 3H).

Ejemplo 11

Ácido 3-{2-butoxi-3'-[(((heptanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico



a. 3-{2-Butoxi-3'-[(((heptanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de metilo

De forma análoga al Ejemplo 9g, por reacción de 480 mg (1,35 mmol, 1 eq.) de 3-(2-butoxi-3'-(metilaminometil)bifenil-4-il)propanoato de metilo (preparado en el Ejemplo 9f) y de 418 μ l (2,70 mmol, 2 eq.) de cloruro de heptanoilo en 15 ml de diclorometano en presencia de 560 μ l (4,05 mmol, 3 eq.) de trietilamina y de 16 mg (10% molar) de 4-dimetilaminopiridina, se obtienen 410 mg de 3-{2-butoxi-3'-[(((heptanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de metilo en forma de aceite. Rendimiento = 65%.

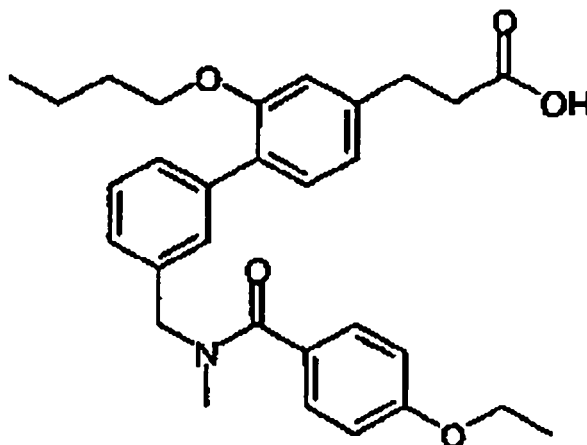
b. Ácido 3-{2-butoxi-3'-[(((heptanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico

De forma análoga al Ejemplo 9h, por reacción de 400 mg (0,855 mol, 1 eq.) de 3-{2-butoxi-3'-[(((heptanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoato de metilo y de 4,3 ml (4,3 mmol, 5 eq.) de una solución 1N de hidróxido de litio en 10 ml de tetrahidrofurano, se obtienen 378 mg de ácido 3-{2-butoxi-3'-[(((heptanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico en forma de un aceite amarillento. Rendimiento = 97,5%.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0,85-0,93 (m, 6H), 1,26-1,41 (m, 8H), 1,67-1,70 (m, 4H), 2,39 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,94 (d, 3H), 2,98-3,01 (m, 2H), 3,93-3,96 (m, 2H), 4,56-4,63 (d, 2H), 6,82-6,87 (m, 2H), 7,05-7,15 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,33-7,44 (m, 3H).

Ejemplo 12

Ácido 3-(2-butoxi-3'-[[(4-etoxibenzoil)(metil)amino]metil]bifenil-4-il}propanoico



ES 2 315 909 T3

a. 3-(2-Butoxi-3'-{[(4-etoxibenzoil)(metil)amino]metil}-bifenil-4-il)propanoato de metilo

De forma análoga al Ejemplo 9g, por reacción de 400 mg (1,12 mmol, 1 eq.) de 3-(2-butoxi-3'-(metilaminometil)bifenil-4-il)propanoato de metilo (preparado en el Ejemplo 9f) y de 220 μ l (1,40 mmol, 1,2 eq.) de cloruro de 4-etoxibenzoilo en 10 ml de diclorometano en presencia de 500 μ l (3,58 mmol, 3,2 eq.) de trietilamina a temperatura ambiente durante 12 horas, se obtiene 3-(2-butoxi-3'-{[(4-etoxibenzoil)(metil)amino]metil}bifenil-4-il)propanoato de metilo en forma de aceite, el cual es usado en la siguiente reacción tal cual.

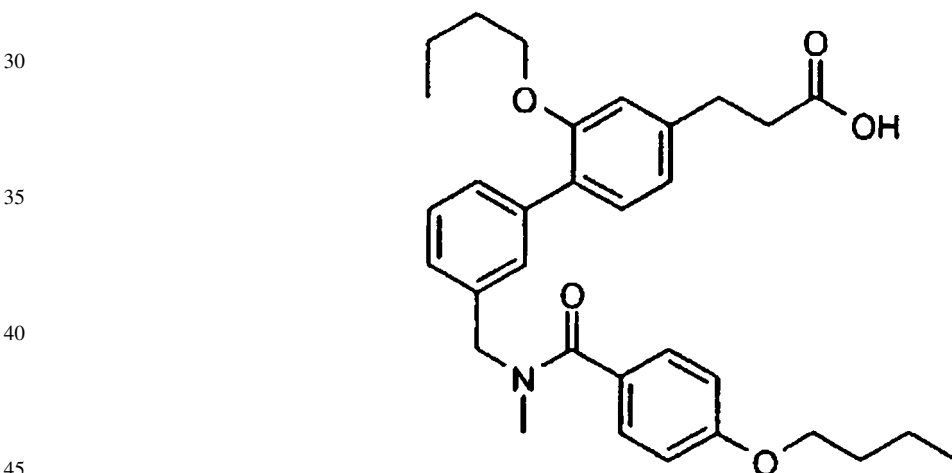
b. Ácido 3-(2-butoxi-3'-{[(4-etoxibenzoil)(metil)amino]metil}bifenil-4-il)propanoico

De forma análoga al Ejemplo 1e, por reacción de 400 mg (10 mmol) de hidróxido de sodio y del 3-(2-butoxi-3'-{[(4-etoxibenzoil)(metil)amino]metil}bifenil-4-il)propanoato de metilo preparado en la etapa anterior en 10 ml de tetrahidrofurano/metanol (8/2), se obtienen 360 mg de ácido 3-(2-butoxi-3'-{[(4-etoxibenzoil)(metil)amino]metil}bifenil-4-il)propanoico en forma de una goma tras cromatografía en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 70/30). Rendimiento = 66% para las 2 etapas.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,88 (t, 3H), 1,35-1,43 (m y t, 5H), 1,64-1,69 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,98 (t y m, 5H), 3,94 (t, 2H), 4,01-4,06 (m, 2H), 4,60 y 4,75 (2m (rotámeros), 2H), 6,81 (s, 1H), 6,82-6,87 (m, 3H), 7,10-7,24 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,43-7,46 (m, 4H).

Ejemplo 13

25 Ácido 3-(2-butoxi-3'-{[(4-butoxibenzoil)(metil)amino]metil}bifenil-4-il)propanoico



a. 3-(2-Butoxi-3'-{[(4-butoxibenzoil)(metil)amino]metil}-bifenil-4-il)propanoato de metilo

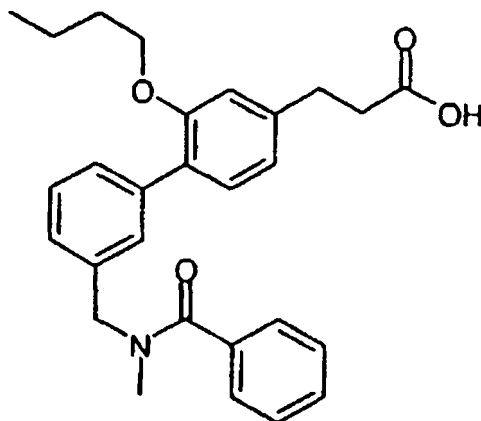
De forma análoga al Ejemplo 9g, por reacción de 400 mg (1,12 mmol, 1 eq.) de 3-(2-butoxi-3'-(metilaminometil)bifenil-4-il)propanoato de metilo (preparado en el Ejemplo 9f) y de 250 μ l (1,40 mmol, 1,2 eq.) de cloruro de 4-butoxibenzoilo en 10 ml de diclorometano en presencia de 500 μ l (3,58 mmol, 3,2 eq.) de trietilamina a temperatura ambiente durante 12 horas, se obtiene 3-(2-butoxi-3'-{[(4-butoxibenzoil)(metil)amino]metil}bifenil-4-il)propanoato de metilo en forma de aceite, el cual es usado tal cual en la siguiente reacción.

b. Ácido 3-(2-butoxi-3'-{[(4-butoxibenzoil)(metil)amino]metil}bifenil-4-il)propanoico

De forma análoga al Ejemplo 1e, por reacción de 400 mg (10 mmol) de hidróxido de sodio y del 3-(2-butoxi-3'-{[(4-butoxibenzoil)(metil)amino]metil}bifenil-4-il)propanoato de metilo preparado en la etapa anterior en 10 ml de tetrahidrofurano/metanol (8/2), se obtienen 345 mg de ácido 3-(2-butoxi-3'-{[(4-butoxibenzoil)(metil)amino]metil}bifenil-4-il)propanoico en forma de una goma tras cromatografía en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 70/30). Rendimiento = 60% para las 2 etapas.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,88 (t, 3H), 0,97 (t, 3H), 1,35-1,40 (m, 2H), 1,45-1,51 (m, 2H), 1,64-1,69 (m, 2H), 1,74-1,78 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,98 (t y m, 5H), 3,93-3,98 (m, 4H), 4,60 y 4,75 (2m e, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,84-6,88 (m, 3H), 7,10-7,25 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,42-7,46 (m, 4H).

Ejemplo 14

Ácido 3-{3'-[[(benzoil)(metil)amino)metil]-2-butoxibifenil-4-il}propanoicoa. *3-{3'-[[(Benzoil)(metil)amino)metil]-2-butoxibifenil-4-il}propanoato de metilo*

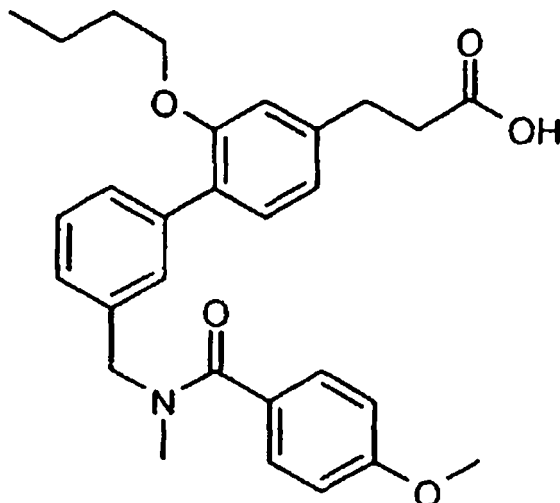
De forma análoga al Ejemplo 9g, por reacción de 500 mg (1,4 mmol, 1 eq.) de 3-(2-butoxi-3'-(metilaminometil)bifenil-4-il)propanoato de metilo (preparado en el Ejemplo 9f) y de 325 μ l (2,80 mmol, 2 eq.) de cloruro de benzoilo en 10 ml de diclorometano en presencia de 600 μ l (4,3 mmol, 3 eq.) de trietilamina y de 17 mg (10% molar) de 4-dimetilaminopiridina, se obtienen 573 mg de 3-{3'-[[(benzoil)(metil)amino)metil]-2-butoxibifenil-4-il}-propanoato de metilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento = 89%.

b. *Ácido 3-{3'-[[(benzoil)(metil)amino)metil]-2-butoxibifenil-4-il}propanoico*

Se añaden 493 mg (12,3 mmol, 10 eq.) de hidróxido de sodio a una solución de 566 mg (1,23 mmol, 1 eq.) de 3-{3'-[[(benzoil)(metil)amino)metil]-2-butoxibifenil-4-il}propanoato de metilo en 10 ml de metanol. Se calienta la mezcla de reacción a 50°C durante 2 horas. Se evapora el medio de reacción a sequedad, se recoge el residuo en agua, se acidifica con una solución 1N de ácido clorhídrico y se lleva a cabo la extracción con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. Se evapora el solvente y el producto cristaliza en una mezcla de éter etílico/heptano. Se obtienen 450 mg de ácido 3-{3'-[[(benzoil)(metil)amino)metil]-2-butoxibifenil-4-il}propanoico en forma de un polvo blanco. (P.f. = 103-105°C) Rendimiento = 82%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,87 (t, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,64-1,70 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,88 y 3,06 (2s e, 3H), 2,99 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,54 y 4,80 (2s (rotámeros), 2H), 6,83 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,09-7,51 (m, 10H).

Ejemplo 15

Ácido 3-(2-butoxi-3'-[(4-metoxibenzoil)(metil)amino]metil)bifenil-4-il}propanoico

ES 2 315 909 T3

a. 3-(2-Butoxi-3'-[[4-(4-metoxibenzoil)(metil)amino]metil]-bifenil-4-il)propanoato de metilo

De forma análoga al Ejemplo 9g, por reacción de 500 mg (1,4 mmol, 1 eq.) de 3-(2-butoxi-3'-(metilaminometil)bifenil-4-il)propanoato de metilo (preparado en el Ejemplo 9f) y de 386 μ l (2,80 mmol, 2 eq.) de cloruro de 4-metoxibenzoilo en 10 ml de diclorometano en presencia de 600 μ l (4,3 mmol, 3 eq.) de trietilamina y de 17 mg (10% molar) de 4-dimetilaminopiridina, se obtienen 623 mg de 3-(2-butoxi-3'-[[4-(4-metoxibenzoil)(metil)amino]metil]bifenil-4-il)propanoato de metilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento = 91%.

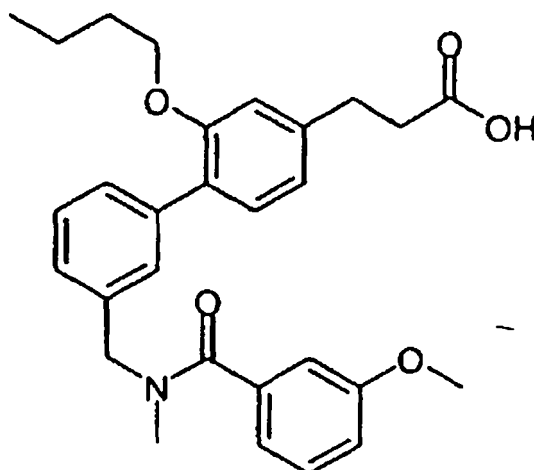
b. Ácido 3-(2-butoxi-3'-[[4-(4-metoxibenzoil)(metil)amino]-metil]bifenil-4-il)propanoico

De forma análoga al Ejemplo 14b, por reacción de 503 mg (12,6 mmol, 10 eq.) de hidróxido de sodio y de 616 mg (1,26 mmol, 1 eq.) de 3-(2-butoxi-3'-[[4-(4-metoxibenzoil)(metil)amino]metil]bifenil-4-il)propanoato de metilo, preparado en la etapa anterior, en 10 ml de metanol, se obtienen 470 mg de ácido 3-(2-butoxi-3'-[[4-(4-metoxibenzoil)(metil)amino]metil]bifenil-4-il)propanoico en forma de un sólido amorfo. (P.f. = 39-41°C). Rendimiento = 79%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,87 (t, 3H), 1,33-1,42 (m, 2H), 1,64-1,71 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,99 (t y m, 5H), 3,81 (s, 3H), 3,95 (t, 2H), 4,60 y 4,75 (2m e, 2H), 6,83-6,89 (m, 4H), 7,23-7,46 (m, 7H).

Ejemplo 16

Ácido 3-(2-butoxi-3'-[[3-(3-metoxibenzoil)(metil)amino]metil]bifenil-4-il)propanoico



a. 3-(2-Butoxi-3'-[[3-(3-metoxibenzoil)(metil)amino]metil]-bifenil-4-il)propanoato de metilo

De forma análoga al Ejemplo 9g, por reacción de 500 mg (1,4 mmol, 1 eq.) de 3-(2-butoxi-3'-(metilaminometil)bifenil-4-il)propanoato de metilo (preparado en el Ejemplo 9f) y de 393 μ l (2,80 mmol, 2 eq.) de cloruro de 3-metoxibenzoilo en 10 ml de diclorometano en presencia de 600 μ l (4,3 mmol, 3 eq.) de trietilamina y de 17 mg (10% molar) de 4-dimetilaminopiridina, se obtienen 583 mg de 3-(2-butoxi-3'-[[3-(3-metoxibenzoil)(metil)amino]metil]bifenil-4-il)propanoato de metilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento = 85%.

b. Ácido 3-(2-butoxi-3'-[[3-(3-metoxibenzoil)(metil)amino]-metil]bifenil-4-il)propanoico

De forma análoga al Ejemplo 14b, por reacción de 471 mg (11,8 mmol, 10 eq.) de hidróxido de sodio y de 576 mg (1,18 mmol, 1 eq.) de 3-(2-butoxi-3'-[[3-(3-metoxibenzoil)(metil)amino]metil]bifenil-4-il)propanoato de metilo, preparado en la etapa anterior, en 10 ml de metanol, se obtienen 384 mg de ácido 3-(2-butoxi-3'-[[3-(3-metoxibenzoil)(metil)amino]metil]bifenil-4-il)propanoico en forma de un polvo blanco. (P.f. = 80-82°C) Rendimiento = 67%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,88 (t, 3H), 1,37 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,88 y 3,07 (2s e, 3H), 2,99 (t, 2H), 3,69 y 3,82 (2s (rotámero, 3H), 3,94 (t, 2H), 4,53 y 4,79 (2s (rotámeros), 2H), 6,83 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,93-7,22 (m, 4H), 7,30-7,50 (m, 5H).

Ejemplo 17

Prueba de transactivación de PPAR de curva transversal

5 La activación de receptores PPAR por un agonista (activador) en células HeLN conduce a la expresión de un gen informador, la luciferasa, que, en presencia de un sustrato, genera luz. La modulación de los receptores PPAR es medida cuantificando la luminiscencia producida tras incubar las células en presencia de un agonista de referencia. Los ligandos desplazarán el agonista de su sitio. Se realiza la medición de la actividad cuantificando la luz producida. Esta medición hace posible la determinación de la actividad moduladora de los compuestos según la invención deter-

10 minando la constante que representa la afinidad de la molécula por el receptor PPAR. Como este valor puede fluctuar dependiendo de la actividad basal y de la expresión del receptor, se hace referencia a él como la Kd aparente (Kdapp en nM).

15 Para determinar esta constante, se preparan “curvas transversales” del producto de ensayo frente a un agonista de referencia usando 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.

20 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 el ácido 5-{4-[2-(metil-pirid-2-ilamino)etoxi]bencil}tiazolidina-2,4-diona para PPAR γ . También se hacen mediciones para controles de agonistas totales con los mismos productos.

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

30 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 a continuación las placas durante 18 horas a 37°C y con un 7% de CO₂. Se retira el medio de cultivo volcando y se añaden 100 μ l de una mezcla 1:1 de PBS/luciferina a cada pocillo. Después de 5 minutos, se leen las placas mediante el detector de luminiscencia.

35 Estas curvas transversales hacen posible la determinación de los valores de CA₅₀ (concentración a la cual se observa una activación del 50%) del ligando de referencia a varias concentraciones del producto de ensayo. Estos valores de CA₅₀ son usados 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), que

40 permite obtener los valores de Kdapp (en nM).

45 (Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 315 909 T3

Resultados de transactivación

Compuestos	PPAR α Kdapp (en nM)	PPAR δ Kdapp (en nM)	PPAR γ Kdapp (en 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-(trifluorometil)fenil)tiazol-5-ilmetilsulfanil]fenoxi}acético	n.a.	10	n.a.
Referencia 3: 5-{4-[2-(Metil-(pirid-2-il)amino)etoxi]bencil}tiazolidina-2,4-diona	n.a.	n.a.	30
Ejemplo 1	n.a.	n.a.	500
Ejemplo 2	n.a.	n.a.	120
Ejemplo 3	n.a.	n.a.	60
Ejemplo 4	n.a.	n.a.	250
Ejemplo 6	n.a.	n.a.	4.000
Ejemplo 7	n.a.	n.a.	4.000
Ejemplo 8	-	-	1
Ejemplo 9	4.000	4.000	4
Ejemplo 10	8.000	4.000	4
Ejemplo 11	500	4.000	1
Ejemplo 12	8.000	8.000	0,25
Ejemplo 13	8.000	8.000	1
Ejemplo 14	n.a.	8.000	8
Ejemplo 15	n.a.	4.000	0,5
Ejemplo 16	n.a.	4.000	4

n.a significa no activo.

Estos resultados muestran la afinidad de los compuestos por los receptores PPAR 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 .

ES 2 315 909 T3

Ejemplo 18

Composiciones

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

A- Vía oral

(a) Tableta de 0,2 g

10	- Compuesto del Ejemplo 1	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
20	- Estearato de magnesio	0,005 g

(b) Suspensión para ingestión oral en ampollas de 5 ml

25	- Compuesto del Ejemplo 5	0,001 g
	- Glicerol	0,500 g
	- Sorbitol al 70%	0,500 g
30	- Sacarinato de sodio	0,010 g
	- Parahidroxibenzoato de metilo	0,040 g
	- Saborizante	cs
35	- Agua purificada	csp 5 ml

(c) Tableta de 0,2 g

	- Compuesto del Ejemplo 2	0,050 g
40	- Lactosa monohidrato	0,132 g
	- Crospovidona	0,007 g
	- Povidona	0,005 g
45	- Aerosil 200	0,004 g
	- Estearato de magnesio	0,002 g

(d) Suspensión para ingestión oral en ampollas de 10 ml

50	- Compuesto del Ejemplo 4	0,200 g
	- Glicerol	1,000 g
	- Sorbitol al 70%	1,000 g
55	- Sacarinato de sodio	0,010 g
	- Parahidroxibenzoato de metilo	0,080 g
	- Saborizante	cs
60	- Agua purificada	csp 10 ml

65

ES 2 315 909 T3

B- Vía tópica

(a) Bálsamo

5	- Compuesto del Ejemplo 6	0,020 g
	- Miristato de isopropilo	81,700 g
	- Vaselina líquida	9,100 g
10	- Sílice ("Aerosil 200", vendido por Degussa)	9,180 g

(b) Bálsamo

15	- Compuesto del Ejemplo 2	0,300 g
	- Vaselina blanca de grado farmacéutico	csp 100 g

(c) Crema de agua-en-aceite no iónica

20	- Compuesto del Ejemplo 1	0,100 g
	- Mezcla de alcoholes de lanolina emulsores, de ceras y de aceites ("Anhydrous Eucerin", vendido por BDF)	39,900 g
25	- Parahidroxibenzoato de metilo	0,075 g
30	- Parahidroxibenzoato de propilo	0,075 g
	- Agua desmineralizada estéril	csp 100 g

(d) Loción

35	- Compuesto del Ejemplo 3	0,100 g
	- Polietilenglicol (PEG) 400	69,900 g
	- Etanol al 95%	30,000 g

(e) Bálsamo hidrofóbico

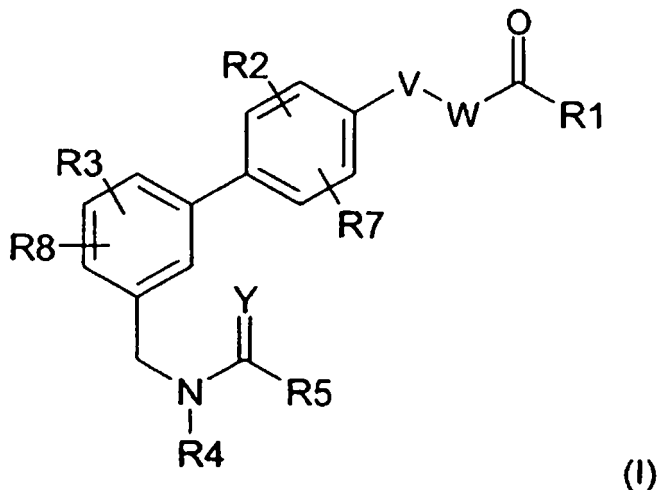
40	- Compuesto del Ejemplo 5	0,300 g
	- Miristato de isopropilo	36,400 g
45	- Aceite de silicona ("Rhodorsil 47 V 300", vendido por Rhône-Poulenc)	36,400 g
	- Cera de abejas	13,600 g
50	- Aceite de silicona ("Abil 300,000 cSt", vendido por Goldschmidt)	csp 100 g

(f) Crema de aceite-en-agua no iónica

55	- Compuesto del Ejemplo 2	1,000 g
	- Alcohol cetílico	4,000 g
	- Monoestearato de glicerilo	2,500 g
60	- Estearato de PEG 50	2,500 g
	- Manteca de karité	9,200 g
	- Propilenglicol	2,000 g
65	- Parahidroxibenzoato de metilo	0,075 g
	- Parahidroxibenzoato de propilo	0,075 g
	- Agua desmineralizada estéril	csp 100 g

REIVINDICACIONES

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



donde:

- R1 representa un radical hidroxilo, un radical -OR6 o un radical hidroxilamina, siendo definido R6 a continuación;

- R2 y R3, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical hidroxilo, un radical alcoxi, un radical poliéter, un radical aralquilo, un radical arilo o un radical amino que puede estar sustituido con uno o dos radicales idénticos o diferentes, seleccionados entre un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono o un radical aralquilo;

- R4 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono;

- R5 representa 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 9-fluorenilmetilo;

- R6 representa un radical alquilo, arilo o aralquilo;

- R7 y R8, que son idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical hidroxilo, un radical alcoxi, un radical poliéter, un radical aralquilo, un radical arilo o un radical amino que puede estar sustituido con uno o dos radicales idénticos o diferentes, seleccionados entre un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono o un radical aralquilo;

- Y representa un átomo de oxígeno o de azufre;

- V-W representa una secuencia CH₂-CH₂ o CH=CH;

donde:

- “radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono” una cadena basada en carbonos lineal, ramificada o cíclica, saturada o insaturada, que puede estar interrumpida por un heteroátomo y que puede estar sustituida con uno o más radicales seleccionados entre un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, un radical alcoxi y un radical heterocíclico;

- “radical arilo” significa un radical fenilo, bifenilo, cinamilo o naftilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un radical CF₃, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alcoxi, 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 un radical amino eventualmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo o eventualmente sustituido con al menos un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical aralcoxi, un radical fenoxi o un radical amida H₂NCO;

- “radical aralquilo” significa un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono sustituido con un radical arilo o con un radical heteroarilo;

- “radical alcoxi” significa un átomo de oxígeno substituido con un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono;

- “radical aralcoxi” significa un átomo de oxígeno substituido con un radical aralquilo;

5 - “radical poliéter” significa un radical de 1 a 7 átomos de carbono interrumpido con al menos un átomo de oxígeno;

10 - “radical heteroarilo” significa un radical arilo interrumpido por uno o más heteroátomos, eventualmente substituido con al menos un halógeno, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alcoxi, 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 por un grupo acetilo o benzoílo o un radical amino eventualmente protegido por un grupo acetilo o benzoílo o eventualmente substituido con al menos un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono;

y las sales de los compuestos de la fórmula (I).

15 2. Compuestos según la Reivindicación 1, **caracterizados** por presentarse en forma de sales de un metal alcalino o metal alcalinotérreo o de sales de una amina orgánica.

20 3. Compuestos según la Reivindicación 1, **caracterizados** por presentarse, cuando tienen un grupo funcional amina, en forma de sales de un ácido inorgánico o de sales de un ácido orgánico.

25 4. Compuestos según una de las Reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** por seleccionar los radicales alquilo de 1 a 12 átomos de carbono entre los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, isoamilo, amilo, hexilo, heptilo, octilo, decilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo o metilciclohexilo.

5 5. Compuestos según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** por seleccionar los radicales alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono entre los radicales metilo, etilo, propilo, metilciclopropilo, isopropilo, terc-butilo o n-butilo.

30 6. Compuestos según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** por seleccionar los radicales arilo entre los radicales fenilo, bifenilo, cinamilo o naftilo, que pueden estar substituidos por un átomo de halógeno, un radical CF₃, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alcoxi, un grupo funcional nitro, un radical poliéter, un radical arilo, un radical benzoílo, un grupo éster de alquilo, un ácido carboxílico, un radical hidroxilo eventualmente protegido por un grupo acetilo o benzoílo o un radical amino eventualmente protegido por un grupo acetilo o benzoílo o eventualmente substituido con al menos un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical aralcoxi, un radical fenoxi o un radical amida H₂NCO.

40 7. Compuestos según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, **caracterizados** por ser los radicales aralquilo radicales alquilo de 1 a 12 átomos de carbono que están substituidos con un radical arilo o con radical heteroarilo.

8. Compuestos según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados** por seleccionar el átomo de halógeno entre átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

45 9. Compuestos según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, **caracterizados** por seleccionar los radicales alcoxi entre los radicales metoxi, etoxi, isopropiloxi, n-propiloxi, terc-butoxi, n-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi o ciclohexilmetoxi.

50 10. Compuestos según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, **caracterizados** por seleccionar los radicales poliéter entre radicales de 1 a 7 átomos de carbono interrumpidos por al menos un átomo de oxígeno y preferiblemente radicales tales como los radicales metoxietoxi, etoxietoxi o metoxietoxietoxi.

55 11. Compuestos según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, **caracterizados** por seleccionar el radical heteroarilo entre el grupo consistente en un radical piridilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, quinoxalino, benzotriazolilo, bencimidazolilo, indolilo y benzofuranilo que está eventualmente substituido con al menos un halógeno, un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alcoxi, un radical arilo, un grupo funcional nitro, un radical poliéter, un radical heteroarilo, un radical benzoílo, un grupo éster de alquilo, un ácido carboxílico, un hidroxilo eventualmente protegido por un grupo acetilo o benzoílo o un radical amino eventualmente protegido por un grupo acetilo o benzoílo o eventualmente substituido con al menos un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono.

60 12. Compuestos según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, **caracterizados** por seleccionar el radical heterocíclico entre un radical morfolino, pirrolidino, piperidino, piperazino, 2-oxopiperidin-1-ilo y 2-oxopirrolidin-1-ilo eventualmente substituido con al menos un radical alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alcoxi, un radical arilo, un grupo funcional nitro, un radical poliéter, un radical heteroarilo, un radical benzoílo, un grupo éter de alquilo, un ácido carboxílico, un hidroxilo eventualmente protegido por un grupo acetilo o benzoílo o un radical amino eventualmente protegido por un grupo acetilo o benzoílo o eventualmente substituido con al menos un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono.

ES 2 315 909 T3

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

- 5 - ácido 3-{3'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)bifenil-4-il]}acrílico
- ácido 3-{3'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)bifenil-4-il]}propanoico
- ácido 3-{3-fluoro-3'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)bifenil-4-il]}acrílico
- 10 - ácido 3-{3-fluoro-3'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)bifenil-4-il]}propanoico
- ácido 3-{3'-((octanoilamino)metil)bifenil-4-il]}acrílico
- ácido 3-{3'-((octanoilamino)metil)bifenil-4-il]}propanoico
- 15 - ácido 3-{3-hidroxi-3'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)-bifenil-4-il]}propanoico
- ácido 3-{2-butoxi-3'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)bifenil-4-il]}propanoico
- 20 - ácido 3-{2-butoxi-3'-[(((hexanoil)(metil)amino)metil)bifenil-4-il]}propanoico
- ácido 3-{2-butoxi-3'-[(((metil)(pentanoil)amino)metil)-bifenil-4-il]}propanoico
- ácido 3-{2-butoxi-3'-[(((heptanoil)(metil)amino)metil)-bifenil-4-il]}propanoico
- 25 - ácido 3-(2-butoxi-3'-{[(4-etoxibenzoil)(metil)amino]metil}bifenil-4-il)propanoico
- ácido 3-(2-butoxi-3'-{[(4-butoxibenzoil)(metil)amino]-metil}bifenil-4-il)propanoico
- 30 - ácido 3-{3'-[(((benzoil)(metil)amino)metil)-2-butoxibifenil-4-il]}propanoico
- ácido 3-(2-butoxi-3'-{[(4-metoxibenzoil)(metil)amino]-metil}bifenil-4-il)propanoico
- ácido 3-(2-butoxi-3'-{[(3-metoxibenzoil)(metil)amino]-metil}bifenil-4-il)propanoico
- 35 - ácido (E)-3-{2-fluoro-3'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)bifenil-4-il]}acrílico
- ácido 3-{2-fluoro-3'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)bifenil-4-il]}propanoico
- 40 - ácido 3-{2-(2-metoxietoxi)-3'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)bifenil-4-il]}propanoico
- ácido 3-{2-(3-metilbutoxi)-3'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)bifenil-4-il]}propanoico
- ácido 3-{2-(3-cloropropoxi)-3'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)bifenil-4-il]}propanoico
- 45 - ácido 3-{2-metoxi-3'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)bifenil-4-il]}propanoico
- ácido 3-{2-metil-3'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)bifenil-4-il]}propanoico
- 50 - ácido 3-(3'-{[metil(4-fenilbutiril)amino]metil}bifenil-4-il)propanoico
- ácido (E)-3-{2'-metil-5'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)bifenil-4-il]}acrílico
- ácido 3-{2'-metil-5'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)bifenil-4-il]}propanoico
- 55 - ácido (E)-3-{2-benciloxi-3'-[(((metil)(octanoil)amino)-metil)bifenil-4-il]}acrílico
- ácido 3-{2-benciloxi-3'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)bifenil-4-il]}propanoico
- 60 - ácido 3-{3'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)-2-propoxibifenil-4-il]}propanoico
- ácido (E)-3-{3,5-difluoro-3'-[(((metil)(octanoil)amino)-metil)bifenil-4-il]}acrílico
- ácido 3-{3,5-difluoro-3'-[(((metil)(octanoil)amino)metil)bifenil-4-il]}propanoico
- 65 - ácido 3-(3'-{[(4-butoxibenzoil)(metil)amino]metil}bifenil-4-il)propanoico
- ácido 3-(3'-{[(4-butoxibenzoil)(etil)amino]metil}bifenil-4-il)propanoico

ES 2 315 909 T3

- ácido 3-{2-ciclopropilmetoxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- ácido 3-{2-etoxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 5 - ácido 3-[3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)bifenil-4-il]propanoico
- ácido 3-[3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)bifenil-4-il]propanoico
- 10 - ácido 3-{2-(3-hidroxipropoxi)-3'-[((metil)(octanoil)-amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- ácido 3-{2-(4-hidroxibutoxi)-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- ácido 3-{2-(3-fluorobenciloxi)-3'-[((metil)(octanoil)-amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 15 - ácido 3-{2-(4-fluorobenciloxi)-3'-[((metil)(octanoil)-amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- ácido 3-{3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-2-(pentiloxi)bifenil-4-il}propanoico
- ácido 3-{3'-[((hexanoil)(metil)amino)metil]-2-(pentiloxi)bifenil-4-il}propanoico
- 20 - ácido 3-{2-(2-etoxietoxi)-3'-[((hexanoil)(metil)amino)-metil]bifenil-4-il}propanoico
- ácido 3-{2-(2-(dietilamino)etoxi)-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 25 - ácido 3-[3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-2-(2-(morfolin-4-il)etoxi)bifenil-4-il]propanoico
- ácido 3-{2-amino-3'-[((hexanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- ácido 3-{2-butilamino-3'-[((hexanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 30 - ácido 3-{2-bencilamino-3'-[((hexanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- ácido 3-{2-dietilamino-3'-[((hexanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 35 - ácido 3-{3'-[((hexanoil)(metil)amino)metil]-2-(propilamino)bifenil-4-il}propanoico
- ácido 3-{2-(4-fluorobencilamino)-3'-[((hexanoil)(metil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- ácido 3-{2-butilamino-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 40 - ácido 3-{2-bencilamino-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- ácido 3-{2-dietilamino-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 45 - ácido 3-{3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-2-(propilamino)bifenil-4-il}propanoico
- ácido 3-{2-(4-fluorobencilamino)-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- ácido 3-{2-ciclohexilmetoxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 50 - ácido 3-{2-ciclopentilmetoxi-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- N-[2'-(2-ciclobutiletexi)-4'-(2-(hidroxicarbamoil)-etil)bifenil-3-ilmetil](metil)octanamida
- 55 - ácido 3-[3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-2-(3-(trifluorometil)benciloxi)bifenil-4-il]propanoico
- ácido 3-[3'-[((hexanoil)(metil)amino)metil]-2-(4-(trifluorometil)benciloxi)bifenil-4-il]propanoico
- ácido 3-{2-(3-carbamoilbenciloxi)-3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]bifenil-4-il}propanoico
- 60 - ácido 3-[3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-2-(2-(piperazin-1-il)etoxi)bifenil-4-il]propanoico
- ácido 3-[3'-[((metil)(octanoil)amino)metil]-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bifenil-4-il]propanoico
- 65 - ácido 3-[2-(3-metoxibenciloxi)-3'-({[3-(3-metoxifenil)-propionil](metil)amino}metil)bifenil-4-il]propanoico
- ácido 3-[2-(4-(terc-butil)benciloxi)-3'-({metil[3-(3-fenoxifenil)propionil]amino}metil)bifenil-4-il]propanoico

ES 2 315 909 T3

- ácido 3-(2-(3,5-dimetoxibenciloxi)-3'-{[metil(3-fenoxibenzoil)amino]metil}bifenil-4-il)propanoico
- ácido 3-[3'-{[metil(4-fenoxibenzoil)amino]metil}-2-(3-(trifluorometil)benciloxi)bifenil-4-il]propanoico
- 5 - ácido 3-[2-(3-Isopropoxibenciloxi)-3'-({[3-(4-metoxifenil)propionil]metil)amino}metil)bifenil-4-il]propanoico
- ácido 3-[2'-(3-metoxibenciloxi)-5'-({[3-(3-metoxifenil)propionil](metil)amino}metil)bifenil-4-il]propanoico
- ácido 3-[2'-ciclohexilmetoxi-5'-{((hexanoil)(metil)amino)metil}bifenil-4-il]propanoico
- 10 - ácido 3-[4'-etoxi-3'-{((hexanoil)(metil)amino)metil}-2-propoxibifenil-4-il]propanoico
- ácido 3-[3'-{((hexanoil)(metil)amino)metil}-3,5-dimetoxibifenil-4-il]propanoico
- 15 - ácido 3-[3,5-dietoxi-3'-({[3-(3-metoxifenil)-propionil](metil)amino}metil)bifenil-4-il]propanoico
- ácido 3-[3'-({[3-(4-metoxifenil)propionil](metil)amino}metil)-3-propoxibifenil-4-il]propanoico
- ácido 3-[3-ciclopropilmetoxi-3'-{((hexanoil)(metil)amino)metil}bifenil-4-il]propanoico
- 20 - ácido 3-[3-etoxi-4'-fluoro-3'-{((hexanoil)(metil)amino)metil}bifenil-4-il]propanoico
- ácido 3-[3'-{((hexanoil)(metil)amino)metil}-3-(4,4,4-trifluorobutoxi)bifenil-4-il]propanoico
- 25 - ácido 3-[3-benciloxi-3'-{((hexanoil)(metil)amino)metil}bifenil-4-il]propanoico
- ácido 3-[3'-({[3-(4-metoxifenil)propionil](metil)amino}metil)-3-(3-(trifluorometil)benciloxi)bifenil-4-il]-propanoico
- 30 - ácido 3-[3'-({[3-(3-metoxifenil)propionil](metil)amino}metil)-3,5-dipropilbifenil-4-il]propanoico
- ácido 3-[3-(2,2-dimetilpropil)-3'-{((hexanoil)(metil)amino)metil}bifenil-4-il]propanoico
- ácido 3-[3'-{((hexanoil)(metil)amino)metil}-3,5-dimetilbifenil-4-il]propanoico
- 35 - ácido 3-[3-{((hexanoil)(metil)amino)metil}-4''-metoxi-1,1';3',1''-terfenil-4'-il]propanoico
- ácido 3-[3-{((hexanoil)(metil)amino)metil}-3''-metoxi-1,1';2',1''-terfenil-4'-il]propanoico
- 40 - ácido 3-[3-({[3-(3-metoxifenil)propionil](metil)amino}metil)-3''-trifluorometil-1,1';2',1''-terfenil-4'-il]-propanoico
- ácido 3-[3'-{((hexanoil)(metil)amino)metil}-2-[2-(3-isopropoxifenil)etil]bifenil-4-il]propanoico
- 45 - ácido 3-[3'-{((hexanoil)(metil)amino)metil}-2-[(piridin-3-ilmetil)amino]bifenil-4-il]propanoico
- ácido 3-[3'-{((hexanoil)(metil)amino)metil}-3-(2-metoxietilamino)bifenil-4-il]propanoico
- 3-[3,5-dietil-3'-{((hexanoil)(metil)amino)metil}bifenil-4-il]propanoato de metilo
- 50 - 3-[3'-{[metil(3-fenoxibenzoil)amino]-metil}-2-(3-(trifluorometil)benciloxi)bifenil-4-il]propanoato de metilo
- 3-[3'-{[(3-(bifenil-4-il)propionil](metil)amino]metil}-2-(3-metoxibenciloxi)bifenil-4-il]propanoato de metilo
- 55 - 3-[3'-({[3-(3-metoxifenil)propionil](metil)amino}metil)-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)bifenil-4-il]propanoato de etilo
- N-[4'-(2-(hidroxicarbamoyl)etil)-4''-metoxi-1,1';3',1''-terfenil-3-ilmetil](metil)hexanamida.

14. Compuestos según la Reivindicación 1 ó 2, **caracterizados** por exhibir una al menos de las características siguientes:

- R1 representa un radical hidroxilo;
- 65 - R2 y R7 representan un radical alcoxi o ariloxi, un radical alquilamino o un radical poliéter;
- R3 y R8 representan un átomo de hidrógeno;

ES 2 315 909 T3

- R4 representa un radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono;
- R5 representa un radical alquilo de 3 a 8 átomos de carbono o un radical arilo;
- Y es un átomo de oxígeno;
- el enlace V-W es una secuencia $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ o CH=CH .

15. Compuestos según la Reivindicación 14, **caracterizados** por exhibir todas las características siguientes:

- R1 representa un radical hidroxilo;
- R2 y R7 representan un radical alcoxi o ariloxi, un radical alquilamino o un radical poliéter;
- R3 y R8 representan un átomo de hidrógeno;
- R4 representa un radical alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono;
- R5 representa un radical alquilo de 3 a 8 átomos de carbono o un radical arilo;
- Y es un átomo de oxígeno;
- el enlace V-W es una secuencia $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ o CH=CH .

16. Composición cosmética **caracterizada** por contener, en un vehículo fisiológicamente aceptable, al menos uno de los compuestos definidos en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15.

17. Composición según la Reivindicación 16, **caracterizada** por ser la concentración de compuesto(s) según una de las Reivindicaciones 1 a 15 de entre un 0,001% y un 3% en peso con respecto al peso total de la composición.

18. Uso cosmético de una composición según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 16 y 17 para la higiene corporal o capilar.

19. Compuestos según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 como medicamento.

20. Uso de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 en la fabricación de una composición destinada a regular y/o restaurar el metabolismo de los lípidos cutáneos.

21. Uso de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 en la fabricación de una composición destinada al tratamiento:

- de condiciones dermatológicas ligadas a un trastorno de la queratinización que implica diferenciación y proliferación, en particular el acné simple, el acné comedónico o polimórfico, el acné rosácea, el acné noduloquístico, el acné conglobata, el acné senil o los acnés secundarios, tales como el acné solar, el relacionado con fármacos o el ocupacional;

- de la ictiosis, de condiciones ictiosiformes, de la enfermedad de Darier, de la queratodermia palmoplantar, de la leucoplaquia y de las condiciones leucoplaquiformes o del liquen cutáneo o mucoso (oral);

- de condiciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin trastorno de la proliferación celular, en particular la psoriasis cutánea, mucosal o ungueal, el reumatismo psoriásico, la atopía cutánea, tal como el eczema, la atopía respiratoria o la hipertrofia gingival;

- de las proliferaciones dérmicas o epidérmicas benignas o malignas, de origen vírico o no vírico, en particular las verrugas comunes, las verrugas planas, la epidermodisplasia verruciforme, las papilomatosis floridas u orales o el linfoma T;

- de proliferaciones que puedan estar inducidas por la radiación ultravioleta, en particular el epiteloma de células basales y de células espinosas;

- de lesiones cutáneas precancerosas, en particular los queratoacantomas;

- de las dermatosis inmunes, en particular el lupus eritematoso;

- de las enfermedades bullosas inmunes;

ES 2 315 909 T3

- de las enfermedades del colágeno, en particular la esclerodermia;
- de condiciones dermatológicas o generales con un componente inmunológico;

5 - de trastornos cutáneos causados por exposición a la radiación UV, del envejecimiento de la piel fotoinducido o cronológico o de las queratosis y pigmentaciones actínicas, o de cualquier patología asociada a envejecimiento cronológico o actínico, en particular la xerosis;

10 - de trastornos de la función sebácea, en particular la hiperseborrea del acné o la seborrea simple;

10 - de trastornos de la cicatrización, o de las marcas de estiramiento;

10 - de trastornos de la pigmentación, tales como la hiperpigmentación, el melasma, la hipopigmentación o el vitíligo;

15 - de condiciones del metabolismo de lípidos, tales como la obesidad, la hiperlipemia o la diabetes no insulino-dependiente;

15 - de condiciones inflamatorias, tales como artritis;

20 - de condiciones cancerosas o precancerosas;

20 - de la alopecia de diversos orígenes, en particular de la alopecia causada por quimioterapia o radiación;

25 - 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; y

25 - de condiciones del sistema cardiovascular, tales como la arteriosclerosis o la hipertensión.

30 22. Composición farmacéutica **caracterizada** por contener, en un vehículo fisiológicamente aceptable, al menos uno de los compuestos definidos en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15.

23. Composición según la Reivindicación 22, **caracterizada** por ser la concentración de compuesto(s) según una de las Reivindicaciones 1 a 15 de entre un 0,001% y un 10% en peso con respecto al peso total de la composición.

35 24. Composición según la Reivindicación 22, **caracterizada** por ser la concentración de compuesto(s) según una de las Reivindicaciones 1 a 15 de entre un 0,01% y un 1% en peso con respecto al peso total de la composición.

40

45

50

55

60

65

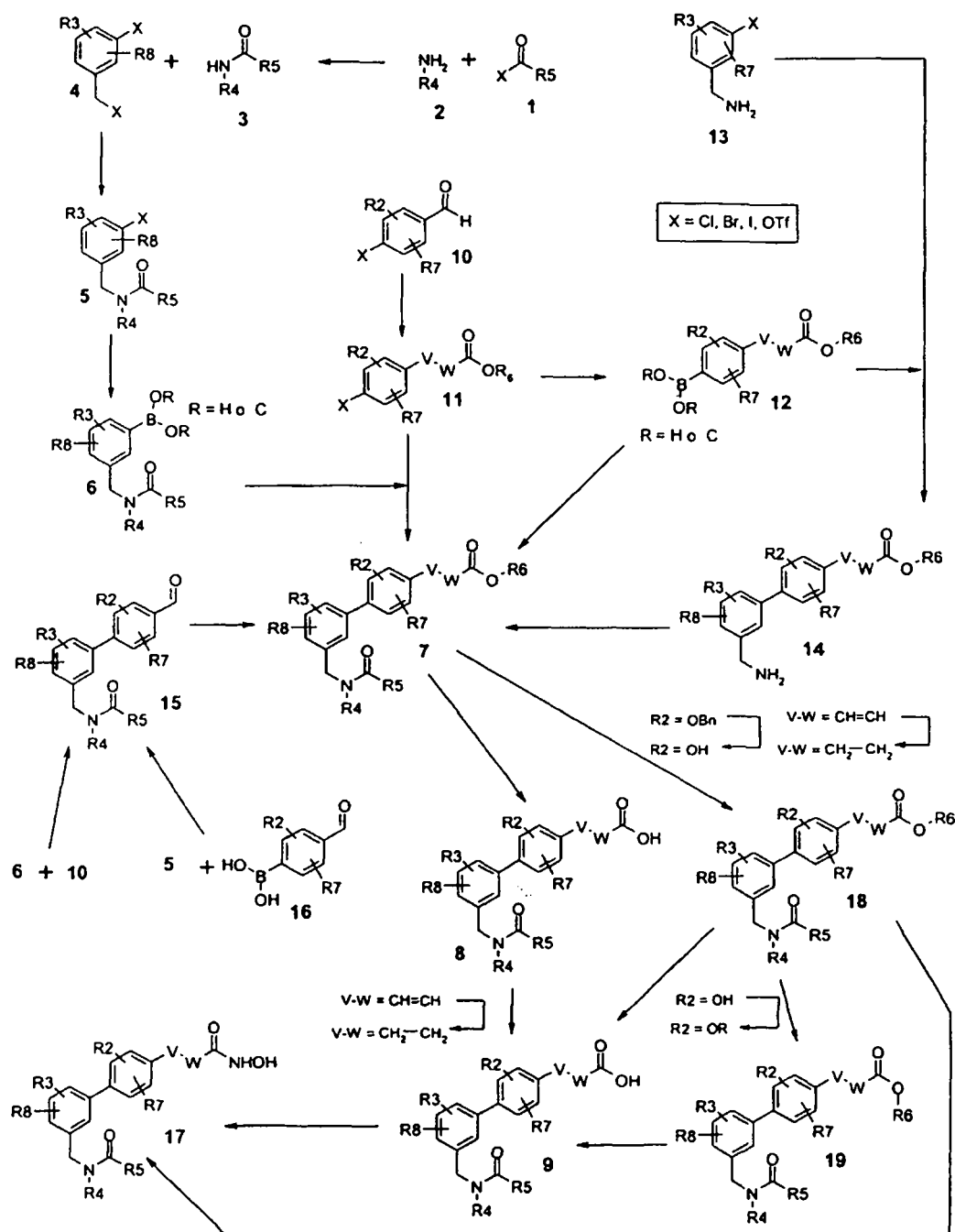


Figura 1