

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 909 024**

51 Int. Cl.:

C07C 235/06	(2006.01)
A61K 31/165	(2006.01)
A61K 31/335	(2006.01)
A61K 31/38	(2006.01)
A61K 31/395	(2006.01)
A61P 17/00	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)
C07C 235/08	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2018 PCT/EP2018/062169**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2018 WO18206742**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2018 E 18721827 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.12.2021 EP 3621950**

54 Título: **Compuestos moduladores del TRPV1**

30 Prioridad:

11.05.2017 EP 17382266

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.05.2022

73 Titular/es:

**ANTALGENICS, S.L. (100.0%)
Edificio Quorum III, Parque Científico-Universitas
Miguel Hernández, Av. de la Universidad s/n
03202 Elche (Alacant/Alicante), ES**

72 Inventor/es:

**DEVESA GINER, ISABEL;
GENAZZANI, ARMANDO;
PIRALI, TRACEY;
FERNÁNDEZ CARVAJAL, ASIA y
FERRER MONTIEL, ANTONIO VICENTE**

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 909 024 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos moduladores del TRPV1

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente europea EP17382266.9 presentada el 11.05.2017.

Campo de la técnica

10 La presente invención se refiere al campo de la farmacia, la veterinaria y la cosmética. Más particularmente, se refiere a nuevos compuestos que son moduladores del receptor vaniloide 1 (TRPV1, *transient receptor potential vanilloid 1*). También se refiere a un procedimiento para su preparación, a las composiciones farmacéuticas, veterinarias o cosméticas que los contienen, y a sus usos farmacéuticos, veterinarios y cosméticos.

Estado de la técnica

15 La nocicepción es la respuesta del sistema nervioso sensorial a determinados estímulos dañinos o potencialmente dañinos, incluidos los estímulos mecánicos, térmicos y químicos. Los nociceptores transmiten esta información al sistema nervioso central dando lugar a la sensación de dolor. La mayoría de los nociceptores son canales de cationes, incluidos los canales de potencial receptor transitorio (TRP, *transient receptor potential*).

20 La familia TRP incluye más de 30 canales catiónicos, la mayoría de los cuales son permeables a cationes divalentes y monovalentes, incluyendo Ca^{2+} , Na^+ y Mg^{2+} . El receptor de potencial transitorio vaniloide 1 (TRPV1), también conocido como receptor de capsaicina y receptor vaniloide 1 (VR1, *vanilloid receptor 1*), es un canal catiónico no selectivo que pertenece a esta familia de canales iónicos. La función del TRPV1 es la detección y regulación de la temperatura corporal. Además, proporciona una sensación de calor ardiente y de dolor (nocicepción).

30 El TRPV1 está presente en el nervio sensorial de dolor, así como en otros tejidos tales como cerebro, riñón, células epiteliales bronquiales y queratinocitos epidérmicos. Desempeña un papel importante en la ruta de transducción del dolor y tiene un papel proinflamatorio bien definido en una diversidad de enfermedades y lesiones.

Existen dos mecanismos de inhibición del receptor TRPV1: i) desensibilización del receptor producida por agonistas del TRPV1, y ii) inhibición del receptor producida por antagonistas del TRPV1. Por lo tanto, tanto los agonistas como los antagonistas son útiles para combatir afecciones en las que participa la inhibición del receptor TRPV1.

35 En el caso de los agonistas del TRPV1, se cree que cuando TRPV1 se activa continuamente a través de una exposición prolongada al agonista, entra en la fibra nerviosa exceso de calcio, iniciando procesos que dan como resultado un deterioro de larga duración, pero reversible de la función nociceptora y, por tanto, proporcionan alivio del dolor. La capsaicina o el análogo de capsaicina resiniferatoxina (RTX) son agonistas del TRPV1 conocidos. La capsaicina actúa como un agente antiinflamatorio, antipruriginoso, antipsoriásico y anticomezón, y se ha informado que provoca apoptosis y/o que inhibe la proliferación de células cancerosas malignas. Sin embargo, la aplicación de capsaicina como agente terapéutico es difícil debido a su efecto irritante y sensación de ardor, lo provoca que los pacientes interrumpan el tratamiento de forma anticipada.

40 Adicionalmente, en los tratamientos a largo plazo, se sabe que la acumulación de capsaicina en la piel puede provocar cáncer (Cancer Res. 2011, 71(8), pág. 2809-2814).

50 Por otra parte, los antagonistas del TRPV1, tales como AMG9810 ((E)-3-(4-t-butilfenil)-N-(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]dioxin-6-il)acrilamida)), bloquean la actividad del TRPV1, reduciendo así el dolor. Se ha descrito que los antagonistas del TRPV1 son eficaces en pacientes que tienen migraña, dolor crónico resistente al tratamiento debido al cáncer, al SIDA o a la diabetes. Además, datos recientes indican que los antagonistas del TRPV1 también podrían ser útiles en el tratamiento de trastornos distintos al dolor, tales como la incontinencia urinaria imperiosa, la tos crónica y el síndrome del intestino irritable. Sin embargo, de manera similar a la capsaicina, se ha informado que el antagonista del TRPV1 AMG9810 estimula la tumorigénesis de la piel en ratón (Carcinogenesis 2011, 32 (5), págs. 779-785).

55 El documento WO2015160842 describe composiciones de capsaicinoides, capsinoides y análogos relacionados que se dirigen a un canal TRP tal como el TRPV1, y el uso médico de estas composiciones, incluido el dolor, el cáncer y la inflamación, entre otros.

60 Adicionalmente, se ha sugerido que los compuestos inhibidores del TRPV1 pueden ser buenos candidatos para tratar y prevenir el proceso de envejecimiento de la piel, incluyendo el envejecimiento de la piel inducido por calor, el fotoenvejecimiento inducido por luz UV y el envejecimiento intrínseco de la piel, así como otras afecciones de la piel tales como la piel sensible, la comezón (prurito) y la rosácea.

65 Aunque en los últimos años se ha hecho un gran esfuerzo en la investigación de moduladores del TRPV1, solo un pequeño número de fármacos ha alcanzado un desarrollo clínico avanzado. Por lo tanto, todavía existe la necesidad

de desarrollar compuestos que muestren una actividad mejorada en afecciones y/o enfermedades en las que participa el TRPV1 y que superen los problemas de los compuestos de la técnica anterior.

Explicación de la invención

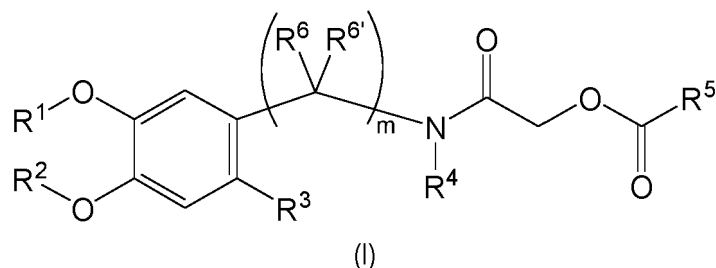
5

Los inventores han descubierto nuevos compuestos que contienen un grupo fenilo 3,4-dioxi sustituido unido a un grupo (acetiloxi)acetamidoalquilo sustituido que son moduladores del TRPV1. Como se demuestra en los ejemplos, los compuestos de la invención incluyen tanto agonistas del TRPV1 como antagonistas del TRPV1. Además, en modelos de inflamación *in vivo*, los compuestos de la invención no mostraron ninguna toxicidad y mostraron efectos antinociceptivos significativos. Por lo tanto, estos compuestos podrían ser útiles para el tratamiento y/o la prevención de afecciones y/o enfermedades en las que participa la inhibición del TRPV1.

Una ventaja de los compuestos de la invención es que después de realizar su efecto tienen la capacidad de ser metabolizados gracias al enlace éster, susceptible de ser hidrolizados por esterasas, y así de ser eliminados posteriormente. Por lo tanto, estos compuestos no se acumulan en el cuerpo y son particularmente útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades crónicas que precisan la administración periódica de los compuestos activos. Por tanto, los compuestos de la invención no solo muestran una actividad mejorada, sino que también evitan los efectos secundarios encontrados en los compuestos de la técnica anterior que se han desarrollado hasta ahora, tal como el efecto irritante de la capsaicina o la actividad cancerígena debido a su acumulación en la piel.

20

Por lo tanto, un primer aspecto de la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéutica, veterinaria o cosméticamente aceptables, o cualquier estereoisómero o mezclas de los mismos, ya sea del compuesto de fórmula (I) o de cualquiera de sus sales farmacéutica, veterinaria o cosméticamente aceptables



25

donde

m es un número entero seleccionado entre 1 a 3;

30 R¹, R⁶ y R^{6'} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₈) e hidrocarburo(C₂-C₈) insaturado;

donde alquilo(C₁-C₈) e hidrocarburo(C₂-C₈) insaturado están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -COOH, -OH, -NH₂, -COOR₆, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -CN, -OR₆, -CONH₂, -CONHR_s, -NHR₆, -NHCOR₆, -NHSO₂R₆ y -SO₂NHR₆;

35 R² es H;

R³ es hidrógeno o halógeno;

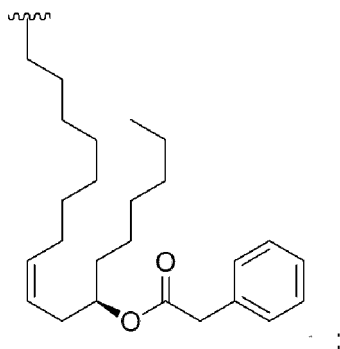
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₈) e hidrocarburo(C₂-C₈) insaturado;

donde alquilo(C₁-C₈) e hidrocarburo(C₂-C₈) insaturado están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -COOH, -OH, -NH₂, -COOR₆, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -CN, -OR₆,

40

-CONH₂, -CONHR₆, -NHR₆, -NHCOR₆, -NHSO₂R₆ y -SO₂NHR₆;

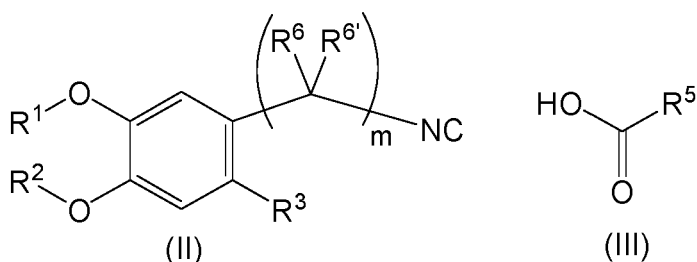
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₃-C₂₈), hidrocarburo(C₃-C₂₈) insaturado, y



donde alquilo(C₃-C₈) e hidrocarburo(C₃-C₂₈) insaturado están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -COOH, -OH, -NH₂, -COOR₆, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -CN, -OR₆, -CONH₂, -CONHR₆,
 5 -NHR₆, -NHCOR₆, -NHSO₂R₆ y -SO₂NHR₆.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente, que comprende:

- 10 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III)



donde R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R^{6'} y m son como se han definido anteriormente; en presencia de formaldehído para producir un compuesto de fórmula (I);

b) opcionalmente convertir, en una o varias etapas, el compuesto de fórmula (I) así obtenido en otro compuesto de fórmula (I); y

c) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) obtenido en cualquiera de las etapas a) o b) con una base o con un ácido para dar la sal correspondiente.

Los compuestos de la invención pueden formularse en distintos tipos de composiciones. Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica, veterinaria o cosmética, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, junto con uno o más excipientes o transportadores farmacéuticamente, veterinariamente o cosméticamente aceptables.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento y/o la prevención de afecciones o enfermedades en las que participa la inhibición del TRPV1. Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de afecciones o enfermedades en las que participa la inhibición del TRPV1.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el efecto de un compuesto de la invención (Ej. 37) por administración intravenosa en el modelo de inflamación de la pata inducida por ACF en comparación con el vehículo (V) en la pata trasera izquierda (A) y derecha (B). El diagrama muestra las latencias de retirada de la pata (tt) a lo largo del tiempo (t) en respuesta a la estimulación térmica (n = 6 ratones/grupo). Los datos se proporcionan como la media ± ETM n = 6. ANOVA bilateral con test de Bonferroni a posteriori. *P <0,05; **P <0,01, ***P <0,001, ****P <0,0001.

La Fig. 2 muestra el efecto de un compuesto de la invención (Ej. 37) por administración intraplantar en el modelo de inflamación de la pata inducida por ACF en comparación con el vehículo (V) en la pata trasera izquierda (A) y derecha (B). El diagrama muestra las latencias de retirada de la pata (tt) a lo largo del tiempo (t) en respuesta a la estimulación térmica (n = 6 ratones/grupo). Los datos se proporcionan como la media ± ETM n = 6. ANOVA bilateral con test de Bonferroni a posteriori. *P <0,05; **P <0,01, ***P <0,001, ****P <0,0001.

La Fig. 3 muestra el efecto de un compuesto de la invención (Ej. 37) (barras negras) en comparación con el control (barras blancas) en un modelo *en vivo* de picazón que consiste en la medición del comportamiento de lamido inducido por histamina. El diagrama muestra el tiempo empleado en lamerse la pata inyectada con respecto al tiempo después de la inyección de histamina (t (min)). ****p<0,001.

La Fig. 4 muestra el efecto de un compuesto de la invención (Ej. 37) (barras negras) en comparación con el control (barras blancas) en un modelo *en vivo* de prurito no histaminérgico que consiste en la medición del comportamiento de lamido por prurito inducido por cloroquina. El diagrama muestra el tiempo empleado en lamerse la pata inyectada con respecto al tiempo después de la inyección de cloroquina (t (min)). *p<0,05, ****p<0,001.

Descripción detallada de la invención

Todos los términos como se usan en el presente documento en la presente solicitud, a menos que se indique otra cosa, se entenderán en su significado habitual, como se conoce en la técnica. Otras definiciones más específicas de determinados términos utilizados en la presente solicitud son tal como se exponen a continuación y están destinados a aplicarse de manera uniforme a lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que una definición expuesta expresamente de otro modo proporcione una definición más amplia.

"Grupo protector" (PG) se refiere a un grupo de átomos que, cuando se une a un grupo reactivo en una molécula, enmascara, reduce o previene esa reactividad.

La expresión "sustituido con uno o más" significa que un grupo puede estar sustituido con uno o más, preferiblemente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, siempre que este grupo tenga suficientes posiciones susceptibles de ser sustituido.

Para los propósitos de la invención, la temperatura ambiente es de 20-25 °C.

La expresión alquilo(C_p-C_n), se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada saturada que contiene de p a n átomos de carbono y únicamente enlaces sencillos. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, pentadecilo.

La expresión "hidrocarburo(C_p-C_n) insaturado" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada insaturada que contiene de p a n átomos de carbono y uno o más enlaces dobles y/o uno o más enlaces triples. Por lo tanto, la expresión "hidrocarburo(C_p-C_n) insaturado" abarca alqueno (C_p-C_n) y alquino (C_p-C_n), donde la expresión "alqueno (C_p-C_n)" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada insaturada que comprende de p a n átomos de carbono y al menos uno o más dobles enlaces; y la expresión "alquino (C_p-C_n)" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada insaturada que comprende de p a n átomos de carbono y al menos uno o más enlaces triples. Ejemplos no limitantes de grupos hidrocarburo(C_p-C_n) insaturados incluyen vinilo, propenilo, alilo, oleilo, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo, but-1-en-3-inilo, hexa-1,3-dien-5-inilo.

El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión "cicloalquilo(C₃-C₆)" se refiere a un sistema de anillo conocido saturado, insaturado o aromático que comprende uno o más anillos y de 3 a 6 miembros seleccionados entre C, CH, O, N, NH y S. Ejemplos no limitantes de anillo cicloalquilo(C₃-C₆) incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, aziridinilo, oxiranilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, ditiazolilo, furilo, homopiperidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, tetrahydrofurilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tiomorholinilo, triazolilo. En el caso de un sistema de anillo que contiene un miembro CH y un miembro NH, el anillo puede estar unido al resto de la molécula a través del átomo de C o N.

La expresión "arilo(C₆-C₁₂)" se refiere a un sistema de anillo aromático conocido que comprende uno o más anillos y de 6 a 12 miembros de anillo, donde todos los miembros de anillo comprenden átomos de carbono. Los ejemplos de arilo(C₆-C₁₂) incluyen fenilo y naftaleno.

La expresión "heteroarilo(C₅-C₁₂)" se refiere a un sistema de anillo aromático conocido que comprende uno o más anillos y de 5 a 12 miembros de anillo, donde uno o más de los miembros del anillo, preferentemente 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo, se seleccionan de NH, N, O y S, cuando sea químicamente posible. Los miembros restantes del anillo del heteroarilo se seleccionan independientemente entre C, CH, O, N, NH y S. Ejemplos no limitantes de anillo heteroarilo(C₅-C₁₂) incluyen furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-2-ilo, indol-2-ilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazolilo. En el caso de un sistema de anillo que contiene un miembro CH y un miembro NH, el anillo puede estar unido al resto de la molécula a través del átomo de C o N.

Los grupos alquilo(C_p-C_n), hidrocarburo(C_p-C_n) insaturado, cicloalquilo(C_3-C_6), arilo(C_6-C_{12}) y heteroarilo(C_5-C_{12}) como se define en la presente invención puede estar sin sustituir o sustituido como se describe en el presente documento, ubicándose los sustituyentes en cualquier posición disponible.

5

La expresión "sistema de anillo conocido", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo que es químicamente factible y es conocido en la técnica y, por tanto, tiene por objeto excluir aquellos sistemas de anillo que no son químicamente posibles.

10 En las realizaciones de la invención que se refieren a los compuestos de fórmula (I), donde no se especifica la sustitución o no sustitución de un determinado grupo, por ejemplo, ya sea indicando una determinada sustitución para ese grupo o indicando que el grupo no está sustituido, debe entenderse que la posible sustitución de este grupo es la de la definición de la fórmula (I). Lo mismo se aplica cuando en un grupo específico se dice que está "opcionalmente sustituido".

15

La presente invención también incluye las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I). La expresión "isómeros tautoméricos" significa isómeros cuyas estructuras difieren en la posición de un átomo, generalmente un átomo de hidrógeno, y de uno o más enlaces múltiples, y que son capaces de cambiar fácil y reversiblemente de uno a otro. Los tautómeros se usan indistintamente en la presente solicitud. Por lo tanto, como un ejemplo, un grupo 20 hidroxifenilo debe considerarse equivalente a su forma tautomérica: ciclohexa-2,4-dienona. Todos los tautómeros deben considerarse equivalentes a efectos de la invención.

No existe limitación sobre el tipo de sal de los compuestos de la invención que se pueden usar, siempre que sean farmacéutica, cosmética o veterinariamente aceptables cuando se usen con fines terapéuticos. La expresión "sales 25 farmacéutica, cosmética o veterinariamente aceptables" abarca las sales comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres.

La preparación de sales farmacéutica, cosmética o veterinariamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse a partir del compuesto 30 precursor, que contiene un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado farmacéutica, cosmética o veterinariamente aceptable en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ellos. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden diferir en algunas propiedades físicas, pero son equivalentes para los fines de la presente invención.

35

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos de solvatación libres o como solvatos (por ejemplo, hidratos) y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación generalmente son conocidos en la técnica. En general, las formas solvatadas con 40 disolventes farmacéutica, cosmética o veterinariamente aceptables, tales como agua, etanol, son equivalentes a la forma no solvatada para los fines de la invención.

Algunos compuestos de la invención pueden tener centros quirales que pueden dar lugar a varios estereoisómeros. Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómero" se refiere a todos los isómeros de compuestos individuales que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. El término estereoisómero incluye 45 isómeros de imagen especular (enantiómeros), mezclas de isómeros de imagen especular (racematos, mezclas racémicas), isómeros geométricos (cis/trans o syn/anti o E/Z) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereoisómeros). La presente invención se refiere a cada uno de estos estereoisómeros y también mezclas de los mismos.

50 Los diastereoisómeros y enantiómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales como la cromatografía o la cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos pueden resolverse mediante técnicas convencionales de resolución óptica para dar isómeros ópticamente puros. Esta resolución se puede llevar a cabo sobre cualquier intermedio sintético quiral o sobre compuestos de la invención. Los isómeros ópticamente puros también se pueden obtener individualmente mediante síntesis enantioespecífica.

55

En todas las realizaciones de la invención que se refieren a los compuestos de fórmula (I), se contemplan siempre sales farmacéutica, cosmética o veterinariamente aceptables de los mismos y los estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros, ya sea de cualquiera de los compuestos de fórmula (I) o de cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables aunque no se mencionen específicamente.

60

En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diferentes realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito previamente, donde m es un número entero seleccionado de 1 a 2. En una realización más particular, m es 1. En otra realización más particular, m es 2.

65

La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito previamente, donde R^1 se selecciona de del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido e hidrocarburo(C₂-C₈) insaturado opcionalmente sustituido. Más particularmente, R^1 es H o alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido. Incluso más particularmente, alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido es alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido. Incluso más particularmente, alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido es alquilo(C₁-C₃) opcionalmente sustituido. Incluso más particularmente, R^1 es H o metilo.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diferentes realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito previamente, donde R^3 es H.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diferentes realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito previamente, en la que R^3 es halógeno, más particularmente yodo.

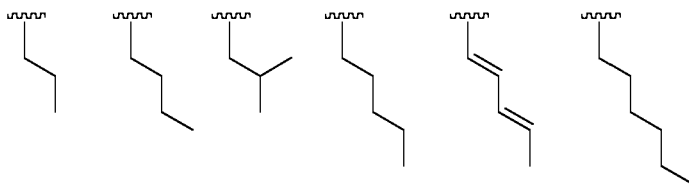
La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito previamente, donde R^4 se selecciona de del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido e hidrocarburo(C₂-C₈) insaturado opcionalmente sustituido. Más particularmente, R^4 es H o alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido. Incluso más particularmente, alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido es alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido. Incluso más particularmente, alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido es alquilo(C₁-C₃) opcionalmente sustituido. Incluso más particularmente, R^4 es H.

La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito previamente, donde R^6 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido e hidrocarburo(C₂-C₈) insaturado opcionalmente sustituido. Más particularmente, R^6 y R^6 son independientemente H o alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido. Incluso más particularmente, alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido es alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido. Incluso más particularmente, alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido es alquilo(C₁-C₃) opcionalmente sustituido. Incluso más particularmente, R^6 y R^6 son H.

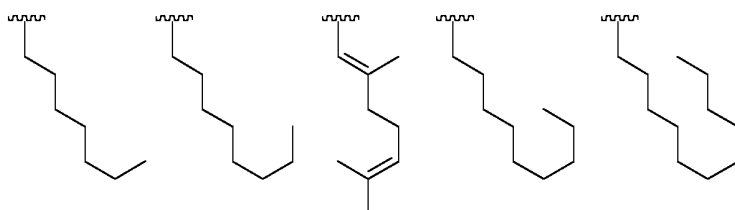
La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito previamente, donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₃-C₂₈) opcionalmente sustituido e hidrocarburo(C₃-C₂₈) insaturado opcionalmente sustituido. Más particularmente, R^5 es alquilo(C₆-C₂₈) opcionalmente sustituido o hidrocarburo(C₆-C₂₈) insaturado opcionalmente sustituido. Incluso más particularmente R^5 es alquilo(C₉-C₂₈) opcionalmente sustituido o hidrocarburo(C₉-C₂₈) insaturado opcionalmente sustituido.

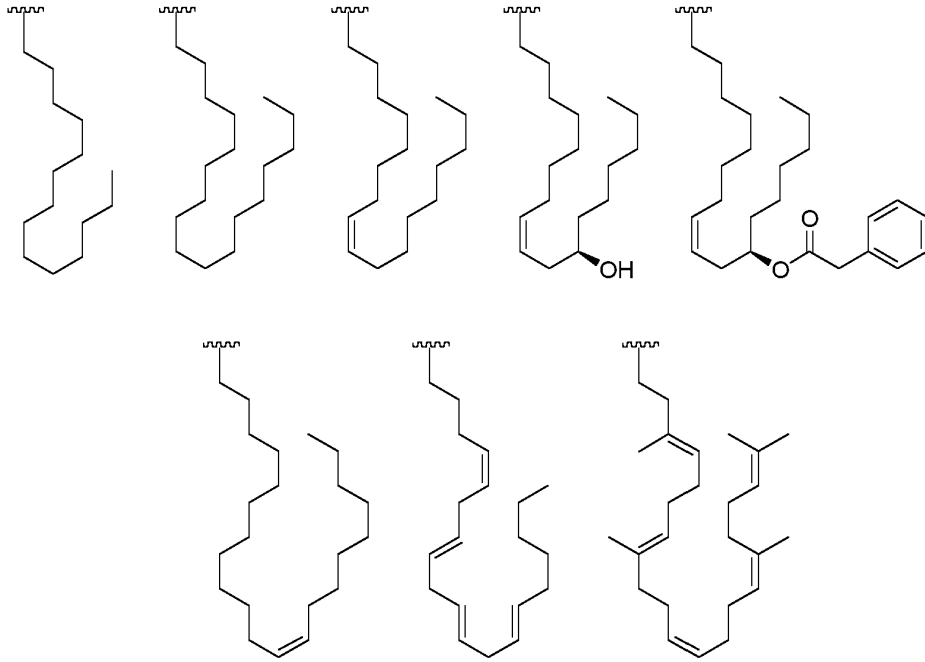
En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diferentes realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito previamente, donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en: propilo, butilo, 2-metilpropilo, pentilo, penta-1,3-dienilo, hexilo, heptilo, octilo, 2,6-dimetil-hepta-1,5-dienilo, nonilo, undecilo, tetradecilo, heptadecilo, heptadec-8-enilo, 11-hidroxihexadec-8-enilo, hencosa-12-enilo, nonadeca-4,7,10,13-tetraenilo, 3,7,12,16,20-pentametilhencosa-3,7,11,15,19-pentaenilo, icososa-5,8,11,14-tetraen-2-ilo, and heptadec-8-enilo. Más particularmente, R^5 es 2,6-dimetilhepta-1,5-dienilo, undecilo y 3,7,12,16,20-pentametilhencosa-3,7,11,15,19-pentaenilo.

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diferentes realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito previamente, donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en:



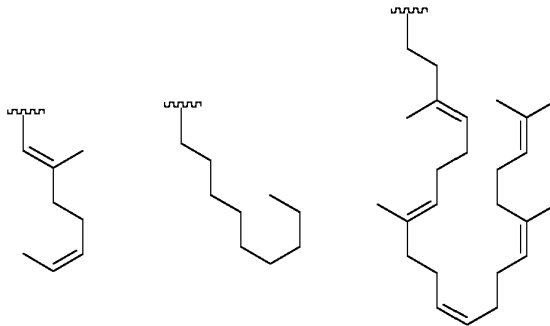
50





5

En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diferentes realizaciones descritas anteriormente o que se describen a continuación, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito previamente, donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en:



10

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

Comp.	Nombre	Estructura
16	butirato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	

(continuación)

Comp.	Nombre	Estructura
17	butirato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil) amino)-2-oxoetilo	
18	pentanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
19	pentanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
20	3-metilbutanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
21	3-metil-butanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil) amino)-2-oxoetilo	
22	hexanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
23	hexanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
24	hexa-2,4-dienoato de (2E,4E)-2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
25	hexa-2,4-dienoato de (2E,4E)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
26	heptanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
27	heptanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
28	octanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	

(continuación)

Comp.	Nombre	Estructura
29	octanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
30	nonanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
31	nonanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
32	3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (E)-2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
33	3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (E)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
34	decanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
35	decanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
36	dodecanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
37	dodecanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
38	pentadecanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
39	pentadecanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
40	estearato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	

(continuación)

Comp.	Nombre	Estructura
41	estearato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
42	oleato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
43	oleato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
44	12-hidroxi-octadec-9-enoato de (R,Z)-2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
45	12-hidroxi-octadec-9-enoato de (R,Z)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
46	12-(2-fenilacetoxi)octadec-9-enoato de (Z)-2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
47	12-(2-fenil-acetoxi)octadec-9-enoato de (Z)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
48	docos-13-enoato (Z)-2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
49	docos-13-enoato de (Z)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
50	icosa-5,8,11,14-tetraenoato de (5Z,8Z,11Z,14Z)-2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
51	icosa-5,8,11,14-tetraenoato de (5Z,8Z,11Z,14Z)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	

(continuación)

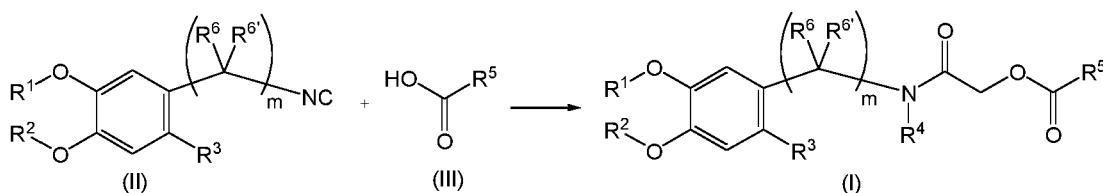
Comp.	Nombre	Estructura
52	4,8,13,17,21-pentametildocosa-4,8,12,16,20-pentaenoato de (4 <i>E</i> ,8 <i>E</i> ,12 <i>E</i> ,16 <i>E</i>)-2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)-amino)-2-oxoetilo	
53	4,8,13,17,21-pentametil-docosa-4,8,12,16,20-pentaenoato de (4 <i>E</i> , 8 <i>E</i> , 12 <i>E</i> , 16 <i>E</i>)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	
54	3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (<i>E</i>)-2-((3,4-dihidroxibencil)-amino)-2-oxoetilo	
55	3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (<i>E</i>)-2-((4,5-dihidroxi-2-yodobencil)amino)-2-oxoetilo	
56	4,8,13,17,21-pentametildocosa-4,8,12,16,20-pentaenoato de (4 <i>E</i> , 8 <i>E</i> , 12 <i>E</i> , 16 <i>E</i>)-2-((3,4-dihidroxibencil)amino)-2-oxoetilo	
57	4,8,13,17,21-pentametil-docosa-4,8,12,16,20-pentaenoato de (4 <i>E</i> ,8 <i>E</i> ,12 <i>E</i> ,16 <i>E</i>)-2-((4,5-dihidroxi-2-yodobencil)-amino)-2-oxoetilo	
58	3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (<i>E</i>)-2-((3,4-dihidroxi-fenetil)amino)-2-oxoetilo	
59	3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (<i>E</i>)-2-((4,5-dihidroxi-2-yodofenetil)amino)-2-oxoetilo	
60	4,8,13,17,21-pentametildocosa-4,8,12,16,20-pentaenoato de (4 <i>E</i> ,8 <i>E</i> ,12 <i>E</i> ,16 <i>E</i>)-2-((3,4-dihidroxifenetil)amino)-2-oxoetilo	

(continuación)

Comp.	Nombre	Estructura
61	4,8,13,17,21-pentametil-docosa-4,8,12,16,20-pentaenoato de (4E,8E,12E,16E)-2-((4,5-dihidroxi-2-yodofenil)-amino)-2-oxoetilo	
62	oleato de 2-((3,4-dihidroxiifenil)-amino)-2-oxoetilo	
63	oleato de 2-((4,5-dihidroxi-2-yodofenil)amino)-2-oxoetilo	
64	icosa-5,8,11,14-tetraenoato de (5Z,8Z,11Z,14Z)-2-((3,4-dihidroxiifenil)amino)-2-oxoetilo	
65	icosa-5,8,11,14-tetraenoato de (5Z, 8Z, 11Z, 14Z)-2-((4,5-dihidroxi-2-yodofenil)-amino)-2-oxoetilo	

También forma parte de la invención un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de formaldehído como se muestra en el siguiente esquema:

5



Esquema 1

10 para dar lugar a un compuesto de fórmula (I) donde R^4 es H y R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^6' y m son como se han definido anteriormente. Esta conversión (reacción multicomponente de Passerini) se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, a una temperatura adecuada, preferentemente a reflujo.

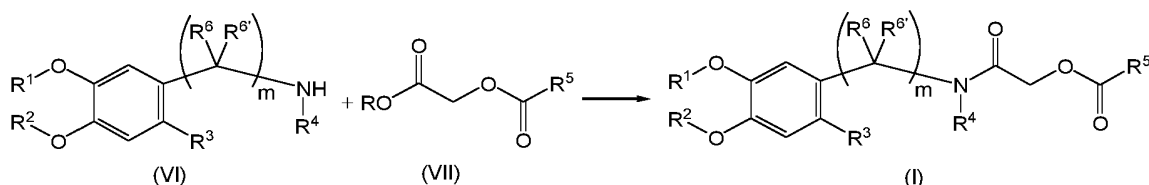
15 En el caso de que R^1 y/o R^2 sean hidrógeno, la conversión anterior también se puede realizar utilizando un precursor de un compuesto de fórmula (II), donde el grupo o grupos hidroxilo están convenientemente protegidos con un grupo protector. Después de la reacción con el compuesto de fórmula (III) en presencia de formaldehído, se eliminan los grupos protectores y, si se desea, el compuesto de fórmula (I) puede convertirse en otro compuesto de fórmula (I). La introducción y/o retirada de los grupos protectores se lleva a cabo mediante métodos estándar bien conocidos en la técnica como se describe, por ejemplo, en T. W. Green y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry* 20 (Wiley, 3a ed. 1999, Capítulo 2, pág. 17-200). Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado o alquilado, tales como éteres de bencilo y tritilo, así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropiraniolo, éteres de trialkilsililo y éteres de alilo. Por ejemplo, el grupo protector del ácido hidroxámico es terc-butildimetilsililo y la desprotección se realiza en medio ácido, por ejemplo, con ácido acético en presencia de fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF), en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

25

El compuesto de fórmula (I) donde R^4 es H se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_8), hidrocarburo (C_2-C_8) insaturado, cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6-C_{12}) y

heteroarilo(C₅-C₁₂). Esto se puede hacer alquilando el compuesto (I) con un agente alquilante de fórmula R⁴X donde X es un grupo saliente, por ejemplo como un átomo de halógeno, en presencia de una base tal como carbonato potásico, hidruro sódico, butillitio o diisopropilamida de litio y un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano o dimetilformamida. Las condiciones como el disolvente y la temperatura dependerán de la base usada.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar acoplando una amina de fórmula (VI) y un compuesto de fórmula (VII) como se muestra en el siguiente esquema:



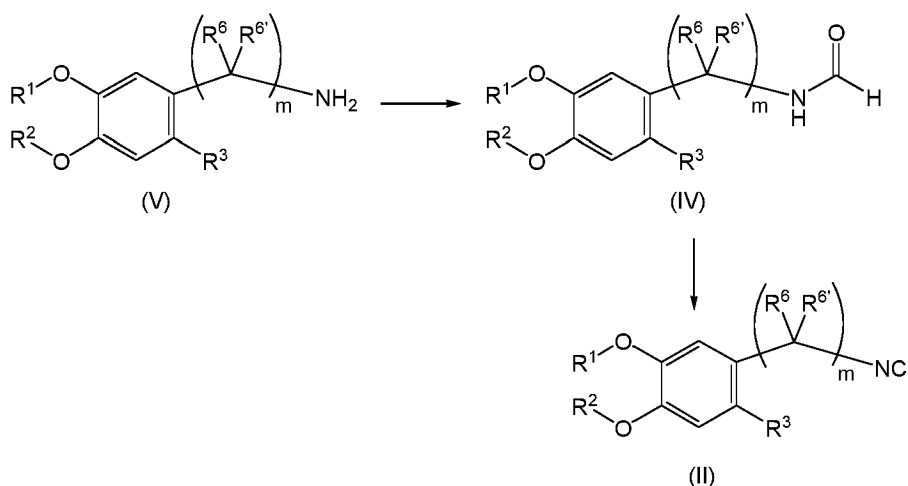
10

Esquema 2

donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{6'} y m son como se definen anteriormente, y R es H. Esta conversión puede llevarse a cabo opcionalmente en presencia de un agente activador, tal como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida 20 (EDC.HCl) e hidroxibenzotriazol (HOBt), preferentemente en presencia de una base, tal como N-metilmorfolina (NMM), en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, cloroformo o imetilformamida, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura del punto de ebullición del disolvente, preferentemente a temperatura ambiente.

20

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IV) que se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (V) como se muestra en el siguiente esquema:



25

Esquema 3

En el esquema anterior, R¹, R², R³, R⁶, R^{6'} y m son como se han definido anteriormente. Como alternativa, en las conversiones anteriores, R¹ y/o R² pueden ser grupos protectores para convertirse posteriormente en grupos R¹ y/o R². Estos grupos se pueden introducir y retirar en condiciones bien conocidas en la técnica como las indicadas anteriormente.

30

La conversión de un compuesto de fórmula (V) en un compuesto de fórmula (IV) se puede llevar a cabo en presencia de un éster de ácido fórmico tal como por ejemplo formiato de metilo o formiato de etilo opcionalmente en un disolvente adecuado, tal como metanol y opcionalmente en presencia de una base, tal como K₂CO₃, a una temperatura adecuada, preferentemente, a 35 °C. Como alternativa, a un compuesto de fórmula (V) se puede convertir en un compuesto de fórmula (IV) utilizando un gran exceso de anhídrido acético y ácido fórmico a 0 °C. Esta reacción se puede realizar con o sin disolvente. Si se usa un disolvente, el THF puede ser una buena opción.

35

El compuesto de fórmula (IV) se puede convertir en un compuesto de fórmula (II) en presencia de un POCl₃ y una base como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano y a una temperatura adecuada,

40

preferentemente a 0 °C.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (I) donde R³ es yodo a partir de un compuesto de fórmula (IV) donde R³ es H en presencia de yodo y trifluoroacetato de plata en un disolvente adecuado tal como cloroformo. El compuesto
5 resultante se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) como se ha definido previamente.

Los compuestos de fórmulas (III), (V), (VI) y (VII) están disponibles en el mercado o se pueden obtener mediante procedimientos sintéticos convencionales. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (VI) donde R⁴ es diferente de H se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (V) por alquilación.

10

Un compuesto de fórmula (I) también se puede convertir en otro compuesto de fórmula (I), en una o varias etapas. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden usar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque en los ejemplos se describen materiales de partida y reactivos específicos, pueden sustituirse por otros reactivos y materiales de partida para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción.

15

Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos más adelante se pueden modificar adicionalmente a la luz de esta divulgación usando química convencional bien conocida para los expertos en la materia.

20

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica, veterinaria o cosmética que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, junto con excipientes o transportadores farmacéuticamente, veterinariamente o cosméticamente aceptables.

Las composiciones de la invención pueden ser sistemas de liberación inmediata o sostenida.

25

La expresión "liberación sostenida" se usa en el presente documento para referirse a un sistema para el suministro de un compuesto que proporciona la liberación gradual de dicho compuesto durante un período de tiempo y, preferentemente, pero no necesariamente, con niveles de liberación relativamente constantes del compuesto durante un período de tiempo.

30

Los ejemplos de sistemas de liberación sostenida o transportadores incluyen, sin limitación, liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas lipídicas sólidas, transportadores lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas de fosfolípidos-tensioactivo, miliesferas, microesferas y nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, así como en microemulsiones y nanoemulsiones, que pueden añadirse para lograr una mayor penetración del principio activo y/o para mejorar las propiedades farmacocinéticas y
35 farmacodinámicas de los mismos. Los sistemas transportadores o de liberación sostenida preferidos son los liposomas, los fosfolípidos micelares mixtos y las microemulsiones, más preferentemente las microemulsiones de agua en aceite con estructura interna de micelas inversas.

40

La expresión "cantidad efectiva", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de producto que proporciona el efecto cosmético o terapéutico deseado después de su aplicación. La cantidad efectiva que proporciona un efecto terapéutico (también citada en este caso como cantidad terapéuticamente efectiva) es la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o para aliviar en algún grado, uno o más de los síntomas de la enfermedad a la que se dirige. La dosis particular de compuesto administrada de acuerdo con la presente invención puede variar de acuerdo con las condiciones particulares del caso, incluyendo el compuesto
45 administrado, la vía y la frecuencia de administración, la edad, el estado del paciente, la naturaleza o gravedad de la afección, el trastorno o afección a tratar o prevenir, y consideraciones similares.

50

Normalmente, la cantidad de los compuestos de la invención en las composiciones es preferentemente del 0,0000001% al 20% en peso con respecto al peso total de la composición; más preferentemente del 0,000001% al 20%, aún más preferentemente del 0,0001 al 10%, y todavía más preferentemente del 0,0001% al 5%.

55

La expresión "excipientes o transportadores farmacéuticamente o veterinariamente aceptables" significa que los excipientes o transportadores son adecuados para la preparación de composiciones para usos farmacéuticos o médicos en seres humanos y animales. Cada componente debe ser farmacéuticamente aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica o veterinaria. Además, debe ser adecuado para su uso en contacto con los tejidos u órganos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, de manera concordante con una relación de beneficio/riesgo razonable.

60

La expresión "excipientes o transportadores cosméticamente aceptables" significa que los excipientes o transportadores son adecuados para la preparación de composiciones para uso cosmético. Cada componente debe ser cosméticamente aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición cosmética. Además, debe ser adecuado para su uso en contacto con los tejidos u órganos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, de manera
65 concordante con una relación de beneficio/riesgo razonable.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la composición es una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, junto con uno o más excipientes o transportadores farmacéuticamente o veterinariamente aceptables.

En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la composición es una composición cosmética que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, junto con uno o más excipientes o transportadores farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica puede formularse para administración bucal, oral, tópica o transdérmica, incluyendo parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, microparches. Administración sistémica tal como administración oral o parenteral. A efectos de la invención, el término "parenteral" incluye nasal, auricular, oftálmica, rectal, uretral, vaginal, subcutánea, intradérmica, intravascular, intravenosa, intramuscular, intraocular, intravítrea, intracorneal, intrarraquídea, intramedular, intracraneal, intracervical, intracerebral, intrameningea, intrarticular, intrahepática, intratorácica, intratraqueal, intratecal e intraperitoneal, así como cualquier otra técnica similar de inyección o infusión.

La elección del tipo de formulación dependerá de la naturaleza del compuesto activo, del sitio de administración, de la cinética y la duración de la liberación del compuesto de la invención, y de la afección a tratar.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la composición de la invención es una composición tópica.

En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la composición de la invención es una composición transdérmica.

En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la composición de la invención es una composición bucal u oral.

Las formulaciones bucales y orales incluyen formulaciones sólidas y líquidas tales como comprimidos, cápsulas, pastillas, soluciones, emulsiones, jarabes, elixires. El experto en la materia conocerá los excipientes apropiados a utilizar en estas formulaciones. Los ejemplos no limitantes de excipientes incluyen disgregantes tales como celulosa microcristalina, almidón de maíz, almidón de sodio, glicolato y ácido algínico; aglutinantes, tales como almidón, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona (PVP), copovidona, goma arábiga, goma xantana, goma de tragacanto, derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), etilcelulosa (EC) y carboximetilcelulosa (CMC); lubricantes tales como estearato de magnesio o laurilsulfato de sodio; emolientes tales como dióxido de silicio coloidal, almidón y talco, edulcorantes tales como sacarosa, glucosa, fructosa, maltosa, lactosa, sorbitol, xilitol, manitol, maltulosa, isomaltulosa, maltitol, isomaltitol, lactulosa y lactitol; agentes colorantes y aromatizantes.

Generalmente, las formulaciones tópicas o transdérmicas incluyen cremas, múltiples emulsiones tales como, por ejemplo, emulsiones no limitantes de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones y aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, geles, pomadas, polvos, lociones, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, jabones, champús, suavizantes, sueros, películas de polisacáridos, ungüentos, mases, ungüentos en polvo, barras, pastas secas, lápices y vaporizadores, pulverizadores, incluidas las formulaciones que "se dejan actuar" y las formulaciones con "aclarado", donde el compuesto se dispersa o disuelve en excipientes adecuados.

La aplicación tópica o transdérmica puede incorporarse mediante técnicas conocidas por el experto en la materia a diversos tipos de accesorios sólidos tales como, por ejemplo, y sin limitación, vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, servilletas, apósitos, cobertores, toallitas húmedas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microelectrónicos o máscaras faciales, o pueden incorporarse en diversos productos de línea de maquillaje, tales como bases de maquillaje, tales como bases de maquillaje líquidas y lociones de maquillaje, loción limpiadoras, desmaquillantes, correctores, sombras de ojos, barras de labios, protectores de labios, brillo y polvos de labios, entre otros.

Las composiciones tópicas definidas anteriormente comprenden excipientes o transportadores farmacéuticos, veterinarios o cosméticos apropiados para la administración tópica, que incluyen aglutinantes, emolientes, potenciadores de la penetración de la piel, emulsionantes, tensioactivos, agentes espesantes, agentes que aumentan la viscosidad, reguladores de pH, antioxidantes, agentes conservantes, disolventes, tintes, pigmentos, perfumes o mezclas de los mismos. Los excipientes o vehículos utilizados tienen afinidad por la piel, son bien tolerados, son

estables y se utilizan en una cantidad adecuada para proporcionar la consistencia deseada y la facilidad de aplicación. Los excipientes y/o transportadores apropiados y sus cantidades, pueden ser determinados fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con el tipo de formulación a preparar.

5 Las composiciones de la invención también pueden incluir transportadores líquidos tales como agua, aceites, incluyendo los de origen en el petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceite de ricino, polisorbatos, ésteres de sorbitán, sulfatos de éter, sulfatos, betainas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinolos, poloxámeros, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina.

10

Los ejemplos de aglutinantes incluyen, sin limitación, polivinilpirrolidona, alginatos, tragacanto. Los ejemplos de emolientes o potenciadores de la penetración de la piel incluyen, sin limitación, alcohol laurílico, alcohol oleílico, eucaliptol, laurilsulfato de sodio, monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitán, miristato de isopropilo, miristato de glicerilo, propilenglicol, dimetil isosorbida, palmitato de isopropilo, ácido oleico, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida,

15 dimetilformamida, tensioactivos, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), alcohol, urea, etoxidiglicol, acetona, polietilenglicol, entre otros. Si se desea, las composiciones de la invención pueden aplicarse en las áreas locales a tratar por iontoforesis, sonoforesis, electroporación, parches microeléctricos, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin agujas por presión, como por ejemplo inyecciones de oxígeno, o cualquier combinación de los mismos, para conseguir una penetración potenciada del compuesto de la
20 invención. El área de aplicación estará determinada por la naturaleza de la afección a tratar o prevenir.

Los ejemplos de emulsionantes o tensioactivos incluyen, sin limitación, polisorbato 80, polisorbato 20, grupos de sorbitán (span), lecitina y fosfato de hidrógeno hexadecilo de potasio.

25 Los ejemplos de espesantes o agentes que aumentan la viscosidad incluyen, sin limitación, polímeros sintéticos tales como carbómeros (polímeros reticulados de ácido acrílico), polímeros celulósicos tales como hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio e hidroxipropil celulosa y copolímeros de bloques a base de óxido de etileno y óxido de propileno (compuestos de pluronic).

30 Los ejemplos de reguladores del pH o agentes tamponadores incluyen, sin limitación, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, benzoato de sodio, benzoato de potasio, citrato de sodio, acetato de sodio, tartrato de sodio, dietanolamina, trietanolamina, hidróxido de sodio, ácido cítrico.

Los ejemplos de agentes antioxidantes incluyen, sin limitación, ácido ascórbico, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio,
35 sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, curcumina, tetrahidrocurcumina, diacetiltetrahidrocurcumina, resveratrol, quercetina, hesperidina, miricetina, naringina, ácido alfa-lipoico, monotioglicerol, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propilo.

Los ejemplos de conservantes incluyen, sin limitación, metilparabeno, metilparabeno de sodio, propilparabeno,
40 propilparabeno de sodio, cloruro de benzalconio, diazolidinil urea, cloruro de bencetonio, clorocresol, tiomersal, ácido sórbico, sorbato de potasio y alcohol bencílico.

Los ejemplos de disolventes incluyen, sin limitación, etanol, alcohol isopropílico, agua, propilenglicol, polietilenglicol, glicoles sustituidos tales como cremophor, o mezclas de los mismos.

45

Los compuestos de la presente invención también pueden adsorberse sobre polímeros orgánicos sólidos o soportes minerales sólidos tales como, por ejemplo, y sin limitación, talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina, entre otros.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la invención son moduladores del TRPV1. Algunos de los
50 compuestos de la invención, en particular los compuestos de fórmula (I) donde R^3 es H, son agonistas del TRPV1. Algunos de los compuestos de la invención, en particular los compuestos de fórmula (I) donde R^3 es halógeno, particularmente yodo, son antagonistas del TRPV1.

A efectos de la invención, los agonistas del TRPV1 como se definen en el presente documento son capaces de activar
55 al TRPV1 con un valor de $CE_{50} \leq 10 \mu M$, preferentemente $\leq 1 \mu M$, más preferentemente $\leq 500 \text{ nM}$, y los antagonistas del TRPV1 como se definen en el presente documento son capaces de inhibir al TRPV1 con un valor de $CI_{50} \leq 50 \mu M$, preferentemente $\leq 30 \mu M$, más preferentemente $\leq 10 \mu M$, donde la activación/inhibición del TRPV1 se mide en ensayos fluorimétricos (por ejemplo, ensayos *in vitro*) como los descritos en los ejemplos de la presente invención.

60 Por tanto, los compuestos de la invención, a través de la desensibilización directa del receptor en el caso de los agonistas del TRPV1, o mediante el bloqueo del TRPV1 en el caso de los antagonistas, provocan una pérdida de actividad del TRPV1. El uso de antagonistas del TRPV1 tiene la ventaja adicional de que no provoca una sensación de ardor cuando se aplican.

65 Como consecuencia, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento y/o la prevención de afecciones o

enfermedades en las que participa la inhibición del TRPV1.

Por consiguiente, la invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, para la fabricación de un medicamento o composición cosmética para el tratamiento y/o la prevención de afecciones y/o enfermedades en las que participa la inhibición del TRPV1.

También forman parte de la invención los compuestos de fórmula (I) para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención de afecciones o enfermedades en las que participa la inhibición del TRPV1, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, y uno o más excipientes o transportadores farmacéuticamente, veterinariamente o cosméticamente aceptables, en un sujeto que lo necesite, incluyendo un ser humano.

En una realización de la invención, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, las afecciones o enfermedades en las que participa la inhibición del TRPV1 se seleccionan de dolor, inflamación y cáncer.

La actividad antitumoral del TRPV1 se describe, por ejemplo, en *Breast Cancer* 2016 13, 8, pág. 243-252, y *Nat. Rev. Drug Discov.* 2011, 10(8), pág. 601-20.

La inhibición del TRPV1 también se ha relacionado con el alivio del dolor y la disminución de la inflamación. Por ejemplo, en *J. Pain* 2006, 7(10), pág. 735-46, se describe que un potente antagonista no competitivo de TRPV1 presenta actividad antiinflamatoria y analgésica en modelos preclínicos de dolor agudo y crónico. En el contexto de la invención, el dolor puede estar asociado a la neuralgia posherpética, zóster (herpes zóster), neuropatía diabética, síndrome de dolor posmastectomía, dolor neuropático oral, neuralgia del trigémino, trastornos de la articulación temporomandibular, cefaleas en brotes, artrosis, dolor de artritis, rinopatía, mucositis oral, alergia cutánea, hiperreflexia del detrusor, síndrome de dolor en fosa renal/hematuria, dolor de cuello, dolor de espalda, dolor de muñón por amputación, distrofia simpática refleja y dolor por tumor de piel.

La inhibición del TRPV1 también puede ser una diana terapéutica en determinadas enfermedades de la piel, tales como piel sensible, comezón (prurito), rosácea, acné vulgar, dermatitis atópica, psoriasis y artritis psoriásica.

La piel sensible es una afección de la piel en la que la piel es propensa a la comezón y la irritación experimentada como una sensación subjetiva al utilizar cosméticos y artículos de aseo personal. En *Exp. Dermatol.* 2010, 19(11), pág. 980-6, se describe la inhibición del TRPV1 mediante un antagonista del TRPV1 para el tratamiento de piel sensible.

La comezón (prurito) puede definirse como una sensación cutánea desagradable asociada al deseo imperioso de rascarse. En *Journal of Dermatological Science* 2012, 65, pág. 81-85, se descrito que el descubrimiento de una expresión aumentada del TRPV1 en las fibras nerviosas de la piel envejecida sugiere un papel importante del TRPV1 en la fisiopatología de los síntomas en la piel relacionados con el envejecimiento, tales como el prurito.

La rosácea es una afección de la piel crónica caracterizada por eritema facial, vasos sanguíneos pequeños y superficiales dilatados en la piel del rostro, pápulas, pústulas e hinchazón. Se ha descrito que en la piel afectada de pacientes con diversos tipos de rosácea, se identificaron patrones de expresión del TRPV1 alterados; esto sugiere la posible implicación del TRPV1 en la patogenia de la rosácea (*Br. J. Pharmacol.* 2014, 171(10), pág. 2568-2581).

La psoriasis es una enfermedad autoinmunitaria crónica que se caracteriza por parches de piel anómala, que son normalmente rojos, pruriginosos y escamosos. El acné vulgar es una enfermedad crónica de la piel que se produce cuando los folículos pilosos se obstruyen con células de la piel muertas y grasa de la piel y se caracteriza por espinillas negras o espinillas blancas, granos, piel grasa y posibles cicatrices. La dermatitis atópica es un tipo de inflamación de la piel (dermatitis). Da lugar a una piel pruriginosa, eritematosa, hinchada y agrietada. La artritis psoriásica es una artritis inflamatoria crónica que se produce en personas afectadas por la enfermedad autoinmunitaria psoriasis. La característica clásica de la artritis psoriásica es la hinchazón de los dedos de manos y pies.

El papel del TRPV1 en las enfermedades y/o afecciones anteriores se describe, por ejemplo, en *Arthritis Res Ther* 2014, 16(5), 470; *J Invest Dermatol.* 2009, 129(2), pág. 329-39; y *J Invest Dermatol.* 2011, 131(7), pág. 1576-9.

Por tanto, en otra realización de la invención, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, las afecciones o enfermedades en las que participa la inhibición del TRPV1 se seleccionan de piel sensible, comezón (prurito), rosácea, acné vulgar, dermatitis atópica, psoriasis y artritis psoriásica.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Además, la palabra "comprende" incluye el caso "consiste en". Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte

de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Los signos numéricos relativos a los dibujos y colocados entre paréntesis en una reivindicación, son solamente para intentar aumentar la comprensión de la reivindicación, y no deben ser interpretados como limitantes del alcance de la protección de la reivindicación.

5 Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas aquí indicadas.

Ejemplos

10 En los ejemplos, se han utilizado las siguientes abreviaturas:

TBDMSCI: Cloruro de *terc*-butildimetilsililo
TEA: Trietilamina

15 Ejemplo 1: Síntesis de N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)formamida (Intermedio 1)

El cloruro de (4-hidroxi-3-metoxifenil)metanaminio (2,30 g, 15 mmol) se solubilizó en una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con THF (x 3). Las capas orgánicas recogidas se evaporaron. Después, se solubilizó 4-(aminometil)-2-metoxifenol en THF (70 ml) y se añadió formiato de metilo (1,12 ml, 18 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadieron 1,8 equiv. de formiato de metilo (1,68 ml, 27 mmol) y la reacción se agitó durante 6 horas adicionales. La retirada del volátil al vacío produjo el intermedio 1 en forma de un aceite de color pardo (2,61 g, 14,4 mmol, 96%). Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,87 (s, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,72-6,64 (m, 2H), 4,17 (d, J 5,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H). EM: M+1 182

25 Ejemplo 2: Síntesis de N-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxibencil)formamida (Intermedio 2)

A una solución de N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)formamida (3,29 g, 18,17 mmol) en DMF seca (35 ml) se le añadieron por orden TBDMSCI (3,29 g, 21,80 mmol), N,N-dimetil-aminopiridina (44 mg, 0,36 mmol) e imidazol (1,36 g, 19,99 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se lavó con agua (x 1) y se extrajo con éter dietílico (x 1). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el volátil se retiró al vacío. El crudo, después de la purificación por cromatografía en columna usando éter de petróleo/acetato de etilo 6:4 y después éter de petróleo/acetato de etilo 4:6 como eluyente, produjo el intermedio 2 (2,90 g, 9,83 mmol, 54%) en forma de un aceite de color amarillo oscuro. Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (s, 1H), 6,92 (s a, 1H), 6,68 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J 1,9 Hz, 1H), 6,60 (dd, J 8,0, 1,9 Hz, 1H), 4,22 (d, J 6,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,06 (s, 6H). EM: M+1 296

Ejemplo 3: Síntesis de *terc*-butil(4-(isocianometil)-2-metoxifenoxi)dimetilsilano (Intermedio 3)

Se disolvió N-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxibencil)formamida (200 mg, 0,68 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) a 0 °C y se añadió TEA (343 mg, 3,39 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de POCl₃ (93 µl, 1 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora. Después, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después, la reacción se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía en columna usando éter de petróleo/acetato de etilo 4:6 como eluyente, produciendo el intermedio 3 (164 mg, 0,59 mmol, 87%) en forma de un aceite de color amarillo oscuro. Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,83-6,73 (m, 3H), 4,52 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,13 (s, 6H). EM: M+1 279

Ejemplo 4: Síntesis de N-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-yodo-5-metoxibencil)-formamida (Intermedio 4)

50 A una solución de N-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxibencil)formamida (1,65 g, 5,59 mmol) en CHCl₃ (17 ml) se le añadieron trifluoroacetato de plata (1,23 g, 5,59 mmol) y una solución de yodo (1,42 g, 5,59 mmol) en CHCl₃ (14 ml). La reacción se agitó durante 1 hora y se filtró al vacío sobre una capa de celite. El filtrado se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (x 1) y una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (x 1). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar un sólido de color amarillo (1,98 g, 4,70 mmol, 84%). Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,74 (t a, 1H), 4,31 (d, J 6,0 Hz, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). EM: M+1 422

Ejemplo 5: Síntesis de *terc*-butil(5-yodo-4-(isocianometil)-2-metoxifenoxi)-dimetilsilano (Intermedio 5)

60 Este intermedio se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 3 pero usando N-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-yodo-5-metoxibencil)formamida como material de partida. Se obtuvo un sólido de color amarillo (84%). Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,14 (s, 6H). EM: M+1 404

65

Ejemplo 6: Síntesis de (3,4-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)fenil)metanamina (Intermedio 6)

A una solución de bromuro de (3,4-dihidroxifenil)metanaminio (4,50 g, 20,44 mmol) e imidazol (4,18 g, 61,33 mmol) en CH₂Cl₂ seco (50 ml) se le añadió gota a gota una solución de TBDMSCI (6,16 g, 40,89 mmol) en CH₂Cl₂ seco (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El volátil se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua (x 4), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía en columna usando éter de petróleo/acetato de etilo 2:8 y después acetato de etilo/metanol 8:2 como eluyente, produciendo el intermedio 6 (5,69 g, 14,37 mmol, 76%) en forma de un aceite de color amarillo oscuro. Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): δ 6,79-6,76 (m, 3H), 3,78 (s, 2H), 1,01-0,93 (m, 18H), 0,19-0,15 (m, 12H). EM: M+1 369

Ejemplo 7: Síntesis de N-(3,4-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)encil)formamida (Intermedio 7)

Una solución de (3,4-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)fenil)metanamina (4,95 g, 13,47 mmol) en formiato de etilo (50 ml) se calentó a reflujo durante 28 h. El volátil se retiró al vacío, produciendo el intermedio 7 (5,17 g, 13,06 mmol, 97%) en forma de un aceite de color amarillo intenso. Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): en referencia al rotámero principal; δ 8,22 (s, 1H), 6,78-6,72 (m, 3H), 4,34 (d, J 3,2 Hz, 2H), 0,97-0,87 (m, 18H), 0,21-0,18 (m, 12H). EM: M+1 397

Ejemplo 8: Síntesis de ((4-(isocianometil)-1,2-fenileno)bis(oxi))bis(*terc*-butildimetilsilano) (Intermedio 8)

Este intermedio se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 3 pero usando N-(3,4-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)encil)formamida como material de partida. Se obtuvo un sólido de color amarillo (61%). Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,83-6,81 (m, 2H), 6,76 (d, J 8,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 1,04-0,92 (m, 18H), 0,26-0,19 (m, 12H).

Ejemplo 9: Síntesis de N-(4,5-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-yodobencil)formamida (Intermedio 9)

Este intermedio se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 4 pero usando N-(3,4-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)encil)formamida como material de partida. Se obtuvo un sólido amorfo de color naranja (66%). Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): en referencia al rotámero principal; δ 8,22 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,90 (s a, 1H), 4,39 (d, J 6,1 Hz, 2H), 1,04-0,90 (m, 18H), 0,24-0,18 (m, 12H). EM: M+1 523

Ejemplo 10: Síntesis de ((4-yodo-5-(isocianometil)-1,2-fenileno)bis(oxi))bis(*terc*-butildimetilsilanol) (Intermedio 10)

Este intermedio se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 3 pero usando N-(4,5-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-yodobencil)formamida como material de partida. Se obtuvo un sólido de color amarillo intenso (87%). Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): δ 7,28 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 1,08-0,98 (m, 18H), 0,22-0,19 (m, 12H).

Ejemplo 11: Síntesis de 2-(3,4-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)fenil)etanamina (Intermedio 11)

Este intermedio se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 6 pero usando cloruro de 2-(3,4-dihidroxifenil)etanaminio como material de partida. Se obtuvo un sólido de color blanco (59%). Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,34 (s a, 2H), 6,74-6,67 (m, 3H), 3,19 (t, J 6,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J 6,8 Hz, 2H), 1,04-0,76 (m, 18H), 0,25-0,17 (m, 12H). EM: M+1 383

Ejemplo 12: Síntesis de N-(3,4-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)fenetil)formamida (Intermedio 12)

Se disolvió 2-(3,4-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)fenil)etanamina (2,72 g, 7,14 mmol) en una solución 1:1 de formiato de metilo y metanol (115 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió K₂CO₃ (9,87 g, 71,39 mmol) a la mezcla anterior y la reacción se agitó a reflujo durante 2 h. Después, la reacción se filtró y, después de la evaporación del volátil, se añadió agua. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (x 2) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío, se produjo un aceite de color amarillo pálido (2,55 g, 6,22 mmol, 87%).

Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): en referencia al rotámero principal; δ 8,12 (s, 1H), 6,76 (d, J 3,1 Hz, 1H), 6,64-6,61 (m, 2H), 5,48 (s a, 1H), 3,51 (c, J 6,3 Hz, 2H), 2,70 (t, J 6,3 Hz, 2H), 1,02-0,98 (m, 18H), 0,26-0,14 (m, 12H). EM: M+1 411

Ejemplo 13: Síntesis de ((4-(2-isocianoetil)-1,2-fenileno)bis(oxi))bis(*terc*-butildimetilsilano) (Intermedio 13)

Este intermedio se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 3 pero usando N-(3,4-bis((*terc*-butildimetilsilil)oxi)fenetil)formamida como material de partida. Se obtuvo un aceite de color amarillo pálido (77%). Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,78 (d, J 3,1 Hz, 1H), 6,69-6,67 (m, 2H), 3,54 (t, J 6,2 Hz, 2H), 2,86 (t, J 6,2 Hz, 2H), 1,00-0,99 (m, 18H), 0,24-0,20 (m, 12H).

Ejemplo 14: Síntesis de N-(4,5-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-yodofenil)-formamida (Intermedio 14)

Este intermedio se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 4 pero usando N-(3,4-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)formamida como material de partida. Se obtuvo un aceite de color amarillo intenso (86%).

- 5 **Datos analíticos:** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): en referencia al rotámetro principal; δ 8,15 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,58 (s a, 1H), 3,50 (c, J 6,2 Hz, 2H), 2,82 (t, J 6,2 Hz, 2H), 1,07-0,90 (m, 18H), 1,18-0,08 (m, 12H). EM: M+1 537

Ejemplo 15: Síntesis de ((4-yodo-5-(2-isocianoetil)-1,2-fenileno)bis(oxi))bis(*tert*-butildimetilsilano) (Intermedio 15)

- 10 Este intermedio se preparó mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 3 pero usando N-(4,5-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-yodofenil)formamida como material de partida. Se obtuvo un sólido de color blanco (82%).

Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,57 (t, J 6,1 Hz, 2H), 2,96 (t, J 6,1 Hz, 2H), 1,03-0,93 (m, 18H), 0,21-0,19 (m, 12H).

- 15 **Ejemplo 16:** Síntesis de butirato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo

- A una solución de *tert*-butil(4-(isocianometil)-2-metoxifenoxi)dimetilsilano (Intermedio 3) (200 mg, 0,72 mmol) en CH₂Cl₂ (6,2 ml) se le añadieron una solución acuosa al 37% de formaldehído (215 µl, 2,88 mmol) y ácido (el compuesto R⁵-COOH en el esquema 1) (63 mg, 0,72 mmol) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 h y después se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, el volátil se retiró al vacío y el producto se solubilizó en THF (2 ml) y se enfrió hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadieron ácido acético (49 µl, 0,86 mmol) y TBAF (0,86 ml, 0,86 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos. El volátil se evaporó y se añadió acetato de etilo, se lavó con agua (x 1) y con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (x 1). Las capas orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. La purificación por cromatografía en columna usando éter de petróleo/acetato de etilo 9:1 y después éter de petróleo/acetato de etilo 6:4 como eluyente. produjo el compuesto 16 en forma de un sólido de color amarillento. (120 mg, 0,43 mmol, 59%)

Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,85-6,65 (m, 3H), 6,59 (t a, 1H), 6,14 (s a, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,33 (d, J 5,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,31 (t, J 7,4 Hz, 2H), 1,60 (m, J 7,4 Hz, 2H), 0,89 (t, J 7,4 Hz, 3H). EM: M+1 280.

- 30 Siguiendo la misma ruta de síntesis del ejemplo 16 y usando los mismos reactivos e intermedios a menos que se indique lo contrario en la siguiente tabla, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Rendimiento	Reactivos	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ)
17 butirato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	60%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido butírico (R ₆ -COOH)	7,35 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,45 (d, J 5,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,39 (t, J 7,4 Hz, 2H), 1,80-1,60 (m, J 7,4 Hz, 2H), 0,96 (t, J 7,4 Hz, 3H). EM: M-1 407
18 pentanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	60%	Intermedio 3 (ejemplo 3) y ácido pentanoico (R ₆ -COOH)	6,80-6,60 (m, 3H), 6,31 (t a, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,31 (d, J 5,5 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,32 (t, J 7,4 Hz, 2H), 1,54 (quint, J 7,4 Hz, 2H), 1,26 (m, J 7,4 Hz, 2H), 0,83 (t, J 7,4 Hz, 3H). EM: M+1 296
19 pentanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	51%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido pentanoico (R ₆ -COOH)	7,21 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,57 (d, J 8,8 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,43 (t, J 7,2 Hz, 2H), 1,60 (quint, J 7,2 Hz, 2H), 1,34 (m, J 7,2 Hz, 2H), 0,90 (t, J 7,2 Hz, 3H). EM: M+1 420
20 3-metilbutanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	65%	Intermedio 3 (ejemplo 3) y ácido 3-metilbutanoico (R ₆ -COOH)	6,80-6,65 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 4,32 (d, J 5,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,20 (d, J 6,9 Hz, 2H), 2,03 (m, J 6,9 Hz, 1H), 0,91 (d, J 6,9 Hz, 6H). EM: M+1 296
21 3-metilbutanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	75%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido 3-metilbutanoico (R ₆ -COOH)	7,26 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,76 (a, t, J 6,1 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,38 (d, J 6,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,25 (d, J 6,6 Hz, 2H), 2,1 (m, J 6,6 Hz, 1H), 0,91 (d, J 6,6 Hz, 6H). EM: M-1 420

(continuación)

Ejemplo	Rendimiento	Reactivos	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ)
22 hexanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	35%	Intermedio 3 (ejemplo 3) y ácido hexanoico (R ₆ -COOH)	6,83 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J 1,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, J 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,43 (t a, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,37 (d, J 5,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,35 (t, J 7,4 Hz, 2H), 1,59 (quint, J 7,4 Hz, 2H), 1,28-1,24 (m, 4H), 0,85 (t, J 6,9 Hz, 3H). EM: M+1 310
23 hexanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	100%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido hexanoico (R ₆ -COOH)	7,31 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (t a, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,43 (d, J 5,8 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,38 (t, J 7,4 Hz, 2H), 1,60 (quint, J 7,4 Hz, 2H), 1,30-1,25 (m, 4H), 0,85 (t, J 6,9 Hz, 3H). EM: M-1 434
24 hexa-2,4-dienoato de (2E,4E)-2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	65%	Intermedio 3 (ejemplo 3) y ácido (2E,4E)-hexa-2,4-dienoico (R ₆ -COOH)	7,23 (m, 1H), 6,77 (d, J 7,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J 1,7 Hz, 1H), 6,71-6,70 (m, 2H), 6,11 (m, 2H), 5,74 (d, J 15,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,33 (d, J 5,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,79 (d, J 4,7 Hz, 3H). EM: M-1 304
25 hexa-2,4-dienoato de (2E,4E)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	47%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido (2E,4E)-hexa-2,4-dienoico (R ₆ -COOH)	9,39 (s a, 1H), 8,52 (t a, J 4,7 Hz, 1H), 7,35-7,20 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,40-6,20 (m, 2H), 5,95 (d, J 15,4 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,14 (d, J 4,7 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,83 (d, J 3,8 Hz, 3H). EM: M-1 430
26 heptanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	60%	Intermedio 3 (ejemplo 3) y ácido heptanoico (R ₆ -COOH)	6,90-6,68 (m, 3H), 6,51 (t a, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,36 (d, J 5,5 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,34 (t, J 7,4 Hz, 2H), 1,58 (quint, J 7,4 Hz, 2H), 1,40-1,10 (m, 6H), 0,83 (t, J 6,6 Hz, 3H). EM: M+1 324
27 heptanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	77%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido heptanoico (R ₆ -COOH)	7,30 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (t a, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,42 (d, J 5,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,38 (t, J 7,7 Hz, 2H), 1,62 (quint, J 7,7 Hz, 2H), 1,40-1,15 (m, 6H), 0,85 (t, J 6,6 Hz, 3H). EM: M-1 448
28 octanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	57%	Intermedio 3 (ejemplo 3) y ácido octanoico (R ₆ -COOH)	6,73-6,65 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 4,28 (d, J 5,5 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,29 (t, J 7,2 Hz, 2H), 1,53 (quint, J 7,2 Hz, 2H), 1,30-1,12 (m, 8H), 0,80 (t, J 4,4 Hz, 3H). EM: M+1 339
29 octanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	52%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido octanoico (R ₆ -COOH)	7,32 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,67 (t a, 1H), 5,89 (s a, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,43 (d, J 6,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,39 (t, J 7,4 Hz, 2H), 1,63 (quint, J 7,4 Hz, 2H), 1,40-1,15 (m, 8H), 0,86 (t, J 6,0 Hz, 3H). EM: M+1 464
30 nonanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo.	32%	Intermedio 3 (ejemplo 3) y ácido nonanoico (R ₆ -COOH)	6,78 (d, J 8,0, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,67 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,62 (t a, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,32 (d, J 5,5 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,32 (t, J 7,7 Hz, 2H), 1,58-1,53 (m, 2H), 1,20-1,14 (m, 10H), 0,82 (t, 3H). EM: M+1 353

(continuación)

Ejemplo	Rendimiento	Reactivos	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ)
31 nonanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	93%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido nonanoico (R ₆ -COOH)	7,30 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,71 (t a, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,41 (d, J 6,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,38 (t, J 7,3 Hz, 2H), 1,62 (quint, J 7,3 Hz, 2H), 1,25-1,18 (m, 10H), 0,85 (t, J 7,1 Hz, 3H). EM: M-1 476
32 3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (E)-2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	73%	Intermedio 3 (ejemplo 3) y ácido (E)-3,7-dimetilocta-2,6-dienoico (R ₆ -COOH)	6,79 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,70 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,61 (t a, 2H), 5,67 (s, 1H), 5,00 (t a, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,35 (d, J 6,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,11 (m, 7H), 1,62 (s, 3H), 1,55 (s, 3H). EM: M-1 360
33 3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (E)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)-amino)-2-oxoetilo	66%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido (E)-3,7-dimetilocta-2,6-dienoico (R ₆ -COOH)	6,87-6,72 (m, 2H), 6,50 (t a, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,90-4,80 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,38 (d, J 4,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,20-2,00 (m, 7H), 1,63 (s, 3H), 1,55 (s, 3H). EM: M+1 486
34 decanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	62%	Intermedio 3 (ejemplo 3) y ácido decanoico (R ₆ -COOH)	6,77-6,64 (m, 4H), 4,51 (s, 2H), 4,30 (d, J 5,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,31 (t, J 7,4 Hz, 2H), 1,54 (quint, J 7,4 Hz, 2H), 1,30-1,12 (m, 12H), 0,81 (t, J 6,3 Hz, 3H). EM: M+1 366
35 decanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	69%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido decanoico (R ₆ -COOH)	7,28 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (t a, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,41 (d, J 6,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,38 (t, J 7,4 Hz, 2H), 1,62 (quint, J 7,4 Hz, 2H), 1,35-1,15 (m, 12H), 0,85 (t, J 6,6 Hz, 3H). EM: M-1 490
36 dodecanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	98%	Intermedio 3 (ejemplo 3) y ácido dodecanoico (R ₆ -COOH)	6,80 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,70 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,55 (t a, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,34 (d, J 5,8, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,33 (t, J 7,3 Hz, 2H), 1,57 (quint, J 7,3 Hz, 2H), 1,21-1,17 (m, 16H), 0,84 (t, J 7,1 Hz, 3H). EM: M-1 392
37 dodecanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)-amino)-2-oxoetilo	70%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido dodecanoico (R ₆ -COOH)	7,29 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,75 (t a, J 6,0 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,41 (d, J 6,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,38 (t, J 7,4 Hz, 2H), 1,62 (quint, J 7,4 Hz, 2H), 1,38-1,18 (m, 16H), 0,85 (t, J 6,1 Hz, 3H). EM: M-1 518
38 pentadecanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	73%	Intermedio 3 (ejemplo 3) y ácido pentadecanoico (R ₆ -COOH)	6,84 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J 1,9 Hz, 1H), 6,75 (dd, J 8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,41 (t a, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,38 (d, J 5,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,35 (t, J 7,3 Hz, 2H), 1,59 (quint, J 7,3 Hz, 2H), 1,23-1,18 (m, 22H), 0,86 (t, J 6,9 Hz, 3H). EM: M-1 434
39 pentadecanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	82%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido pentadecanoico (R ₆ -COOH)	7,31 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,67 (t a, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,43 (d, J 6,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,38 (t, J 7,2 Hz, 2H), 1,63 (quint a, J 7,2 Hz, 2H), 1,26-1,19 (m, 22H), 0,86 (t, J 6,8 Hz, 3H). EM: M-1 560

(continuación)

Ejemplo	Rendimiento	Reactivos	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ)
40 estearato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	24%	Intermedio 3 (ejemplo 3) y ácido octadecanoico (R ₆ -COOH)	6,86 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J 1,6 Hz, 1H), 6,75 (dd, J 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,32 (t a, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,40 (d, J 2,9 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,36 (t, J 7,5 Hz, 2H), 1,27-1,15 (m, 33H). EM: M-1 476
41 estearato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	90%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido octadecanoico (R ₆ -COOH)	7,34 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,66 (t a, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,44 (d, J 4,7 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,39 (t, J 7,5 Hz, 3H), 1,64 (quint, J 7,5 Hz, 2H), 1,40-1,10 (m, 28H), 0,87 (t, J 4,7 Hz, 3H). EM: M-1 602
42 oleato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	37%	Intermedio 3 (ejemplo 3) y ácido (9Z)-octadec-9-enoico (R ₆ -COOH)	6,80 (d, J 8,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J 1,6 Hz, 1H), 6,70 (dd, J 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,51 (t a, 1H), 5,31 (m, J 3,8, 5,8 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,35 (d, J 5,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,34 (t, J 7,4 Hz, 2H), 1,98-1,94 (m, 4H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,23 (m, 20H), 0,84 (t, 3H). EM: M+1 477
43 oleato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	50%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido (9Z)-octadec-9-enoico (R ₆ -COOH)	7,31 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,68 (t a, 1H), 5,33-5,31 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,42 (d, J 6,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,38 (t, J 7,7 Hz, 2H), 2,00-1,96 (m, 4H), 1,62 (quint, J 7,1 Hz, 2H), 1,27-1,19 (m, 20H), 0,86 (t, J 6,9 Hz, 3H). EM: M-1 600
44 12-hidroxi-octadec-9-enoato de (R,Z)-2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	82%	Intermedio 3 (ejemplo 3) y ácido (R,Z)-12-hidroxi-octadec-9-enoico (R ₆ -COOH)	6,80 (d, J 8,0, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,68 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,51 (t a, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 5,39-5,32 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,34 (d, J 5,5 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,57 (quint, J 5,5 Hz, 1H), 2,32 (t, J 7,4 Hz, 2H), 2,16 (t, J 6,6 Hz, 2H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,58-1,54 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 16H), 0,83 (t, J 5,4 Hz, 3H). EM: M-1 491
45 12-hidroxi-octadec-9-enoato de (R,Z)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	81%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido (R,Z)-12-hidroxi-octadec-9-enoico (R ₆ -COOH)	7,29 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,68 (t a, 1H), 5,49 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,41 (d, J 6,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 2,27 (t, 7,1 Hz, 2H), 2,18 (t, 6,3 Hz, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,43 (s, 1H), 1,25 (m, 20H), 0,84 (t, J 6,3 Hz, 3H). EM: M-1 617
46 12-(2-fenilacetoxi)octadec-9-enoato de (R,Z)-2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	87%	Intermedio 3 (ejemplo 3) y ácido (R,Z)-12-(2-fenilacetoxi)octadec-9-enoico (R ₆ -COOH)	7,35-7,18 (m, 5H), 6,77 (d, J 7,9 Hz, 1H), 6,74 (d, J 1,6 Hz, 1H), 6,69-6,58 (m, 2H), 5,40 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,83 (quint, J 6,3 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,32 (d, J 5,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,32 (t, J 7,4 Hz, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,22-1,10 (m, 16H), 0,82 (t, J 6,9 Hz, 3H). EM: M-1 608

(continuación)

Ejemplo	Rendimiento	Reactivos	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ)
47 12-(2-fenilacetoxi)-octadec-9-enoato de (R,Z)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	92%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido (R,Z)-12-(2-fenilacetoxi) octadec-9-enoico (R ₆ -COOH)	7,31-7,20 (m, 6H), 6,86 (s, 1H), 6,74 (t a, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,83 (quint, J 6,3 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,39 (d, J 6,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,36 (t, J 7,4 Hz, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,22-1,11 (m, 16H), 0,82 (t, J 6,9 Hz, 3H). EM: M-1 734
48 docos-13-enoato (Z)-2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	85%	Intermedio 3 (ejemplo 3) y ácido (Z)-docos-13-enoico (R ₆ -COOH)	6,80 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J 1,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,52 (t a, 1H), 6,05 (s a, 1H), 5,36-5,26 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,35 (d, J 5,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,33 (t, J 7,5 Hz, 2H), 2,00-1,95 (m, 4H), 1,58 (quint, J 7,5 Hz, 2H), 1,23-1,17 (m, 28H), 0,85 (t, J 6,9 Hz, 3H). EM: M-1 530
49 docos-13-enoato de (Z)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	57%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido (Z)-docos-13-enoico (R ₆ -COOH)	7,32 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,67 (t a, 1H), 5,40-5,31 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,42 (d, J 6,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,38 (t, J 5,8 Hz, 2H), 2,0 (m, 4H), 1,63 (quint, J 5,8 Hz, 2H), 1,40-1,15 (m, 28H), 0,87 (t, J 6,1 Hz, 3H). EM: M-1 656
50 icosa-5,8,11,14-tetraenoato de (5Z,8Z,11Z,14Z)-2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	57%	Intermedio 3 (ejemplo 3) y ácido (5Z,8Z,11Z,14Z)-icosa-5,8,11,14-tetraenoico (R ₆ -COOH)	6,79 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J 1,9 Hz, 1H), 6,69 (dd, J 8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,57 (t a, 1H), 5,38-5,27 (m, 8H), 4,54 (s, 2H), 4,33 (d, J 5,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,81-2,73 (m, 6H), 2,35 (t, J 7,7 Hz, 2H), 2,10-1,98 (m, 4H), 1,67 (quint, J 7,5 Hz, 2H), 1,26 (m, 6H), 0,85 (t, J 6,9 Hz, 3H). EM: M+1 499
51 icosa-5,8,11,14-tetraenoato de (5Z,8Z, 11Z,14Z)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	82%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido (5Z,8Z,11Z,14Z)-icosa-5,8,11,14-tetraenoico (R ₆ -COOH)	7,31 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,68 (t a, 1H), 5,36-5,33 (m, 8H), 4,56 (s, 2H), 4,42 (d, J 6,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,79-2,77 (m, 6H), 2,40 (t, J 7,5 Hz, 2H), 2,08 (m, 4H), 1,72 (quint, J 7,5 Hz, 2H), 1,29-1,26 (m, 6H), 0,86 (t, J 6,9 Hz, 3H). EM: M-1 622
52 4,8,13,17,21-pentametildocosa-4,8,12,16,20-pentaenoato de (4E,8E,12E,16E)-2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	50%	Intermedio 3 (ejemplo 3) y ácido (4E,8E,12E,16Z)-4,8,13,17, 21-pentametil-docosa-4,8,12, 16,20-pentaenoico (R ₆ -COOH)	6,83 (d, J 7,9 Hz, 1H), 6,78-6,73 (m, 2H), 6,38 (t a, 1H), 5,79 (s a, 1H), 5,20-5,04 (m, 5H), 4,58 (s, 2H), 4,39 (d, J 5,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,48 (t, J 7,4 Hz, 2H), 2,28 (t, J 7,4 Hz, 2H), 2,10-1,90 (m, 16H), 1,65-1,50 (m, 18H). EM: M+1 595
53 4,8,13,17,21-pentametildocosa-4,8,12,16,20-pentaenoato de (4E,8E,12E,16E)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo	72%	Intermedio 5 (ejemplo 5) y ácido (4E,8E,12E,16Z)-4,8,13,17, 21-pentametil docosa-4,8,12, 16,20-pentaenoico (R ₆ -COOH)	7,31 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,68 (t a, 1H), 5,94 (s a, 1H), 5,20-5,05 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 4,42 (d, J 6,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,50 (t, J 7,3 Hz, 2H), 2,31 (t, J 7,3 Hz, 2H), 2,10-1,90 (m, 16H), 1,65-1,50 (m, 18H). EM: M-1 719

Ejemplo 54: Síntesis de 3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (E)-2-((3,4-dihidroxibencil)amino)-2-oxoetilo

A una solución de ((4-(isocianometil)-1,2-fenileno)bis(oxi))bis(*terc*-butildimetilsilano) (Intermedio 8) (272 mg, 0,72 mmol) en CH₂Cl₂ (6,2 ml) se le añadieron una solución acuosa al 37% de formaldehído (215 µl, 2,88 mmol) y ácido (E)-3,7-dimetilocta-2,6-dienoico (el compuesto R⁵-COOH en el esquema 1) (121 mg, 0,72 mmol) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 h. Después, el volátil se retiró al vacío y el producto se solubilizó en THF (6,5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadieron ácido acético (140 µl, 2,45 mmol) y TBAF (2,45 ml, 2,45 mmol). La reacción se agitó durante 3 h. El volátil se evaporó y se añadió acetato de etilo, se lavó con agua (x 2), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar un sólido de color naranja. El crudo se sometió a cromatografía en columna con éter de petróleo/acetato de etilo 9:1 y después éter de petróleo/acetato de etilo 7:3 como eluyente, dando el compuesto 54 en forma de un sólido de color blanco (47%). Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,86-6,78 (m, 2H), 6,66 (s a, 1H), 6,63 (d, J 7,7 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,04 (t, J 6,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,36 (d, J 5,8 Hz, 2H), 2,20-2,15 (m, 7H), 1,67 (s, 3H), 1,59 (s, 3H). EM: M-1 346.

Ejemplo 55: Síntesis de 3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (E)-2-((4,5-dihidroxi-2-yodobencil)amino)-2-oxoetilo.

A una solución de ((4-yodo-5-(isocianometil)-1,2-fenileno)bis(oxi))bis(*terc*-butildimetil-silano) (Intermedio 9) (252 mg, 0,50 mmol) en CH₂Cl₂ (4,5 ml) se le añadieron una solución acuosa al 37% de formaldehído (150 µl, 2 mmol) y ácido (E)-3,7-dimetilocta-2,6-dienoico (el compuesto R⁵-COOH en el esquema 1) (84 mg, 0,50 mmol) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3,30 h. Después, el volátil se retiró a presión reducida y el producto se solubilizó en THF (4,5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadieron ácido acético (97 µl, 1,70 mmol) y TBAF (1,70 ml, 1,70 mmol). La reacción se agitó durante 2 h. El volátil se evaporó y se añadió acetato de etilo, se lavó con agua (x 2), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar un sólido de color naranja. El crudo se sometió a cromatografía en columna con éter de petróleo/acetato de etilo 8:2 y después éter de petróleo/acetato de etilo 7:3 como eluyente, dando el compuesto 55 en forma de un sólido esponjoso de color naranja (91 mg, 192 µmol, 39%). Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): δ 7,26 (s, 1H), 7,08 (t a, J 6,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,05 (t, J 5,4 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,40 (d, J 6,0 Hz, 2H), 2,17-2,15 (m, 7H), 1,70 (s, 3H), 1,60 (s, 3H) EM: M-1 472

Siguiendo la misma ruta de síntesis del ejemplo 54 y usando los mismos reactivos e intermedios a menos que se indique lo contrario en la siguiente tabla, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Rendimiento	Reactivos	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ)
56 4,8,13,17,21-pentametildocosa-4,8,12,16,20-pentaenoato de (4E,8E,12E,16E)-2-((3,4-dihidroxibencil)amino)-2-oxoetilo	56%	Intermedio 8 (ejemplo 8) y ácido (4E,8E,12E,16E)-4,8,13,17,21-pentametildocosa-4,8,12,16,20-pentaenoico (R ₆ -COOH)	6,81-6,79 (m, 2H), 6,64 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,55 (s a, 1H), 5,12-5,10 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 4,35 (d, J 4,9 Hz, 2H), 2,45 (t, J 7,4 Hz, 2H), 2,28 (t, J 7,4 Hz, 2H), 2,04-1,99 (m, 16H), 1,67-1,60 (m, 18H). EM: M-1 579
57 4,8,13,17,21-pentametildocosa-4,8,12,16,20-pentaenoato de (4E,8E,12E,16E)-2-((4,5-yodobencil)amino)-2-oxoetilo	63%	Intermedio 9 (ejemplo 9) y ácido (4E,8E,12E,16E)-4,8,13,17,21-pentametildocosa-4,8,12,16,20-pentaenoico (R ₆ -COOH)	7,29 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (s a, 1H), 5,81 (s a, 1H), 5,11-5,09 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 4,43 (d, J 6,1 Hz, 2H), 2,52 (t, J 7,1 Hz, 2H), 2,32 (t, J 7,1 Hz, 2H), 2,06-1,99 (m, 16H), 1,67 (s, 3H), 1,60-1,58 (m, 15H). EM: M-1 705

Ejemplo 58: Síntesis de 3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (E)-2-((3,4-dihidroxifenil)amino)-2-oxoetilo

A una solución de ((4-(2-isocianoetil)-1,2-fenileno)bis(oxi))bis(*terc*-butildimetilsilano) (Intermedio 13) (283 mg, 0,72 mmol) en CH₂Cl₂ (6,2 ml) se le añadieron una solución acuosa al 37% de formaldehído (215 µl, 2,88 mmol) y ácido (E)-3,7-dimetilocta-2,6-dienoico (el compuesto R⁵-COOH en el esquema 1) (121 mg, 0,72 mmol) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 h. Después, el volátil se retiró a presión reducida y el producto se solubilizó en THF (6,5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. A esta temperatura, se añadieron ácido acético (140 µl, 2,45 mmol) y TBAF (2,45 ml, 2,45 mmol). La reacción se agitó durante 2 h. El volátil se evaporó y se añadió acetato de etilo, se lavó con agua (x 2), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar un sólido de color naranja. El producto crudo se sometió a cromatografía en columna con éter de petróleo/acetato de etilo 7:3 y después éter de petróleo/acetato de etilo 5:5 como eluyente, produciendo el compuesto 58 en forma de un aceite incoloro (138 mg, 0,38 mmol, 53%). Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): δ 6,75 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,56 (s a, 1H), 6,49 (d, J 7,6 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,04 (t, J 6,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,44 (t, J 6,5 Hz, 2H), 2,63 (t, J 6,5 Hz, 2H), 2,15-2,03 (m, 7H), 1,66 (s, 3H), 1,58 (s, 3H). EM: M-1 360.

Siguiendo la misma ruta de síntesis del ejemplo 58 y usando los mismos reactivos e intermedios a menos que se indique lo contrario en la siguiente tabla, se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Rendimiento	Reactivos	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , δ)
59 3,7-dimetil-octa-2,6-dienoato de (E)-2-((4,5-dihidroxi-2-yodofenetil)amino)-2-oxoetilo	44%	Intermedio 15 (ejemplo 15) y ácido (E)-3,7-dimetil-octa-2,6-dienoico (R ₆ -COOH)	7,69 (s a, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,32 (s a, 1H), 5,86 (s a, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,07 (t, J 6,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,51 (c, J 6,8 Hz, 2H), 2,86 (t, J 6,8 Hz, 2H), 2,19-2,16 (m, 7H), 1,69 (s, 3H), 1,61 (s, 3H). EM: M-1 486
60 4,8,13,17,21-pentametildocosa-4,8,12,16,20-pentaenoato de (4E,8E,12E, 16E)-2-((3,4-dihidroxi-fenetil)amino)-2-oxoetilo	18%	Intermedio 13 (ejemplo 13) y ácido (4E,8E,12E, 16E)-4,8,13,17, 21-pentametildocosa-4,8,12, 16,20-pentaenoico	6,79-6,69 (m, 2H), 6,53 (d, J 6,9 Hz, 1H), 6,34 (s a, 1H), 5,13-5,11 (m, 5H), 4,52 (s, 2H), 3,47 (c, J 6,9 Hz, 2H), 2,67 (t, J 6,9 Hz, 2H), 2,45 (t, J 7,1 Hz, 2H) 2,26 (t, J 7,1 Hz, 2H), 2,04-1,99 (m, 16H), 1,67-1,59 (m, 18H). EM: M-1 593
61 4,8,13,17,21-pentametildocosa-4,8,12,16,20-pentaenoato de (4E,8E,12E, 16E)-2-((4,5-dihidroxi-2-yodo fenetil) amino)-2-oxoetilo	33%	Intermedio 15 (ejemplo 15) y ácido (4E,8E,12E, 16E)-4,8,13,17, 21-pentametildocosa-4,8,12, 16,20-pentaenoico	7,28 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,51 (s a, 1H), 5,13-5,09 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 3,48 (c, J 6,3 Hz, 2H), 2,82 (t, J 6,3 Hz, 2H), 2,49 (t, J 7,4 Hz, 2H), 2,28 (t, J 7,4 Hz, 2H), 2,04-1,99 (m, 16H), 1,67-1,46 (m, 18H). EM: M-1 719
62 oleato de 2-((3,4-dihidroxi-fenetil) amino)-2-oxoetilo	67%	Intermedio 13 (ejemplo 13) y ácido oleico	7,03 (s a, 1H), 6,81 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,69 (d, J 1,8, 1H) 6,57 (dd, J 7,7 Hz, 1H), 6,25 (s a, 1H), 6,10 (s a, 1H), 5,35-5,32 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,52 (c, J 6,9 Hz, 2H), 2,70 (t, J 6,9 Hz, 2H), 2,33 (t, J 7,4 Hz, 2H), 2,04-1,99 (m, 4H), 1,59 (quint, J 7,4 Hz, 2H), 1,29-1,21 (m, 20H), 0,87 (t, J 6,6 Hz, 3H). EM: M-1 475
63 oleato de 2-((4,5-dihidroxi-2-yodofenetil)amino)-2-oxoetilo	61%	Intermedio 15 (ejemplo 15) y ácido oleico	7,30 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,36 (s a, 1H), 5,34 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,52 (c, J 6,8 Hz, 2H), 2,85 (t, J 6,8 Hz, 2H), 2,38 (t, J 7,4 Hz, 2H), 2,01-1,99 (m, 4H), 1,61 (quint, J 7,4 Hz, 2H), 1,29-1,26 (m, 20H), 0,87 (t, J 7,1 Hz, 3H). EM: M-1 601
64 icosa-5,8,11,14-tetraenoato de (5Z,8Z,11Z, 14Z)-2-((3,4-dihidroxifenetil)amino)-2-oxoetilo	65%	Intermedio 13 (ejemplo 13) y ácido (5Z,8Z,11Z,14Z)-metil icosa-5,8,11,14-tetraenoico	6,80 (d, J 6,9 Hz, 1H), 6,69 (d, J 1,6, 1H), 6,56 (dd, J 6,9 Hz, 1H), 6,26 (s a, 1H), 5,39-5,35 (m, 8H), 4,54 (s, 2H), 3,50 (c, J 6,8 Hz, 2H), 2,84-2,81 (m, 6H), 2,70 (t, J 6,8 Hz, 2H), 2,35 (t, J 7,4 Hz, 2H), 2,14-2,01 (m, 4H), 1,67 (quint, J 7,4 Hz, 2H), 1,37-1,28 (m, 6H), 0,88 (t, J 6,9 Hz, 3H). EM: M-1 497
65 icosa-5,8,11,14-tetraenoato de (5Z,8Z, 11Z,14Z)-2-((4,5-dihidroxi-2-yodo-fenetil)amino)-2-oxoetilo	76%	Intermedio 15 (ejemplo 15) y ácido (5Z,8Z,11Z, 14Z)-metil icosa-5,8,11,14-tetraenoico	7,30 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,34 (s a, 1H), 5,40-5,36 (m, 8H), 4,56 (s, 2H), 3,51 (c, J 6,3 Hz, 2H), 2,85-2,80 (m, 8H), 2,40 (t, J 7,4 Hz, 2H), 2,15-2,01 (m, 4H), 1,70 (quint, J 7,4 Hz, 2H), 1,37-1,29 (m, 6H), 0,88 (t, J 6,7 Hz, 3H). EM: M-1 623

Determinación de la actividad del compuesto sobre el TRPV1

La actividad de los compuestos se determinó en células que expresan el TRPV1 (TRPV1-SH-SY5Y) mediante un 5 ensayo de microfluorometría de calcio. Además, se determinó la eficacia de los compuestos más potentes.

(A) Ensayos de actividad *in vitro*

Se cultivaron células SH-SY5Y que expresan de forma estable el canal TRPV1 de rata (SH-SY5Y-TRPV1) en medio mínimo esencial de Earle (MEM) que contenía el 10% (v/v) de SFB, aminoácidos no esenciales al 1%, L-glutamina 2 mM, estreptomycin 100 µg/ml, penicilina 100 U/ml y puromicina 0,4 µg/ml en una incubadora con control de humedad con CO₂ al 5% y a 37 °C. Para los ensayos de fluorescencia, las células que expresan el canal TRPV1 (TRPV1-SH-SY5Y) se sembraron en placas de 96 pocillos (Corning Incorporated, Corning, NY) a una densidad celular de 40.000 células 2 días antes del tratamiento. El día del tratamiento se sustituyó el medio por 100 µl de la solución de carga de colorante Fluo-4 NW complementada con probenecid 2,5 mM. Después de la incubación a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5% durante 60 minutos, las placas se transfirieron a un lector de placas de fluorescencia (Polastar Omega BMG Labtech). La fluorescencia basal del colorante Fluo-4 (emisión 485 nm/excitación 520 nm) se registró durante 4 ciclos. A continuación, se añadió al pocillo 1 µl de vehículo (DMSO) o compuestos a una concentración final de 10 µM y se registró la intensidad de fluorescencia durante 10 ciclos más antes de la estimulación con el agonista (capsaicina 10 µM para TRPV1). Se añadió el antagonista (rojo de rutenio 10 µM para TRPV1) para el bloqueo. Los cambios en la intensidad de fluorescencia se registraron durante 10 ciclos más. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuestos	Activación del TRPV1 a 10 µM (%±DT)	Bloqueo del TRPV1 a 10 µM (%±DT)
Cap.	100%	
RR		100%
Ej. 16	25,59 ± 4,29	
Ej. 17		14,44 ± 0,27
Ej. 18	29,43 ± 14,90	
Ej. 19		21,85 ± 2,85
Ej. 20	35,82 ± 3,48	
Ej. 21		8,35 ± 4,10
Ej. 22	73,32 ± 12,83	
Ej. 23		23,14 ± 7,81
Ej. 24	75,59 ± 6,25	
Ej. 25		13,98 ± 5,98
Ej. 26	74,41 ± 17,66	
Ej. 27		21,80 ± 5,41
Ej. 28	54,08 ± 4,09	
Ej. 29		31,23 ± 8,34
Ej. 30	68,45 ± 7,20	
Ej. 31		25,23 ± 7,63
Ej. 32	75,90 ± 2,49	
Ej. 33		77,28 ± 11,85
Ej. 34	47,91 ± 10,32	
Ej. 35		20,48 ± 9,67
Ej. 36	74,80 ± 8,30	

(continuación)

Compuestos	Activación del TRPV1 a 10 μ M (% \pm DT)	Bloqueo del TRPV1 a 10 μ M (% \pm DT)
Ej. 37		43,18 \pm 10,07
Ej. 38	75,96 \pm 9,86	
Ej. 39		21,82 \pm 4,75
Ej. 40	54,74 \pm 17,75	
Ej. 41		38,89 \pm 3,53
Ej. 42	77,19 \pm 11,95	
Ej. 43		45,68 \pm 14,26
Ej. 44	60,84 \pm 12,80	
Ej. 45		21,74 \pm 7,05
Ej. 46	33,16 \pm 9,97	
Ej. 47		63,29 \pm 12,80
Ej. 48	47,40 \pm 14,56	
Ej. 49		34,94 \pm 5,51
Ej. 50	73,80 \pm 7,42	
Ej. 51		30,85 \pm 5,87
Ej. 52	79,31 \pm 6,41	
Ej. 53		31,05 \pm 1,46
Ej. 54	77,42 \pm 5,17	
Ej. 55		104,22 \pm 12,65
Ej. 56	83,71 \pm 6,00	
Ej. 57		12,23 \pm 9,31
Ej. 58	88,12 \pm 9,76	
Ej. 59		46,3 \pm 12,70
Ej. 60	75,76 \pm 6,64	
Ej. 61		8,26 \pm 1,53
Ej. 62	78,48 \pm 4,61	
Ej. 63		1,13 \pm 5,56
Ej. 64	79,05 \pm 11,25	
Ej. 65		6,71 \pm 2,18

(B) Mediciones dosis-respuesta

5 Se seleccionaron los compuestos más potentes para calcular la CE_{50} y la CI_{50} . Las respuestas normalizadas (%) frente al log [μ M] se ajustaron a un ajuste no lineal con pendiente variable, una curva de dosis-respuesta de cuatro parámetros $Y=100/(1+10^{((\text{Log}CE_{50}-X)*\text{Pendiente}))}$ en que X=% de respuesta normalizada e Y= log [μ M] o simplemente curva de dosis-respuesta $Y=100/(1+10^{((\text{Log}CE_{50}-X))})$. Las CE_{50} se expresan con un intervalo de confianza del 95% seguido de r^2 para el ajuste de regresión. Todos los datos se expresan como media \pm error típico de la media (DT). Cada condición se evaluó por triplicado (n=3) en 3 experimentos independientes (N=3). La Tabla 3 muestra los resultados.

Tabla 3

Compuesto	CE ₅₀ (μM) ±DT	CI ₅₀ (μM) ±DT
Capsaicina	2,32 ± 22	
Ej. 32	0,28 ± 0,08	
Ej. 33		0,32 ± 0,25
Ej. 36	0,08 ± 0,03	
Ej. 37		0,86 ± 0,51
Ej. 52	0,04 ± 0,008	
Ej. 54	0,11 ± 0,02	
Ej. 55		6,82 ± 1,38
Ej. 56	0,015 ± 0,02	

(A) Ensayos de actividad *in vivo*5 **Modelo de dolor inflamatorio**

Uno de los compuestos con mayor potencia (Ej. 37) se seleccionó para ensayarlo en un modelo de dolor inflamatorio. Para el estudio se utilizaron ratones C57 (≈30 g). Los C57BL/6 se obtuvieron de Janvier, Francia. Se inyectó emulsión de adyuvante completo de Freund (ACF) (aceite/solución salina 1:1, 0,5 mg/ml) en la superficie plantar (10 μl) de la pata trasera derecha (Garcia-Martinez *et al.*, 2006). 24 h después de la inyección de ACF, el compuesto Ej. 37 se administró por vía intravenosa (a 1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg) o intraplantar (a 10 mg/kg, 30 mg/kg o 100 mg/kg)) en la pata trasera derecha. La hiperalgesia térmica se controló 24 h después de la inyección de ACF y hasta 2 h después de administrar el compuesto con un estesiómetro plantar dinámico Ugo Basile como se informó anteriormente (Garcia-Martinez *et al.*, 2006). En resumen, se aclimató a los ratones a un aparato que consistía en cajas Perspex individuales sobre una mesa de cristal elevada. Se colocó debajo de la mesa una fuente móvil de calor radiante y se enfocó en la pata trasera. Las latencias de retirada de la pata se definieron como el tiempo que tarda el ratón en retirar su pata trasera de la fuente de calor. Se fijó un punto de corte de 25 s para evitar daños en los tejidos. El compuesto Ej. 37 mostró efectos antinociceptivos en el ensayo de hiperalgesia térmica tanto cuando se administró por vía intravenosa (Fig. 1) como intraplantar (Fig. 2).

Como puede verse tanto en la Fig. 1 (B) como en la Fig. 2 (B), el efecto del compuesto de la invención fue significativo en la pata trasera derecha donde se había administrado el compuesto. El efecto antinociceptivo aumentó con el tiempo hasta alcanzar el nivel más alto a los 60 min. Cabe destacar que el efecto disminuyó después de este punto de tiempo. Por otra parte, no se observó ningún efecto significativo en la pata trasera izquierda Fig. 1 (A) y Fig. 2 (A), en que no se había administrado ningún compuesto (control). Además, la falta de toxicidad del compuesto se evidenció cuando el compuesto se inyectó por vía intravenosa a dosis altas tales como 10 mg/kg.

Comportamiento de lamido inducido por histamina

El Ej. 37 se ensayó en un modelo de comezón (Fig. 3). Se colocaron ratones C57 (≈30 g) en jaulas de plástico transparente y, después de un período de aclimatación de 10 min, se les inyectaron por vía intraplantar 125 μg de histamina en 25 μl de solución salina. Inmediatamente después de la inyección de histamina, los animales se devolvieron a las jaulas de observación y se registró y midió manualmente con un cronómetro el tiempo empleado en lamerse la pata inyectada durante un período de 30 min (Fig. 3, barras blancas). A los animales que recibieron Ej. 37 (100 μg) se les administró mediante inyección el compuesto 30 min antes de la inyección de histamina (Fig. 3, barras negras, ****p<0,001).

El efecto antipruriginoso del compuesto de la invención fue evidente durante todo el tiempo medido, alcanzando el efecto más alto y significativo entre 10 y 20 min después de la inyección de histamina.

Prurito inducido por cloroquina

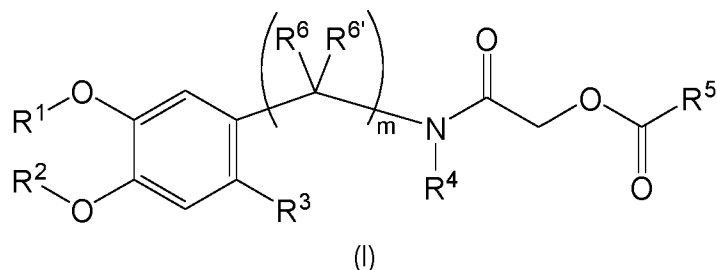
El Ej. 37 se evaluó en un modelo de prurito no histaminérgico (Fig. 4). Se colocaron ratones C57 (≈30 g) en jaulas de plástico transparente y, después de 10 minutos de aclimatación, se les inyectaron 200 μg de cloroquina en 25 μl de solución salina por vía intraplantar. Inmediatamente después de la inyección de cloroquina, se devolvieron los animales a las jaulas de observación. El tiempo empleado en lamer la pata inyectada durante un período de 30 min se registró y midió con un cronómetro (Fig. 4, barras blancas). El Ej. 37 se administró por vía intraplantar a 100 (μg/pata 30 min antes de la inyección de cloroquina (Fig. 4, barras negras, *p<0,05, ***p<0,001).

El efecto antipruriginoso del compuesto de la invención fue evidente durante todo el tiempo medido. El efecto anticomezón más alto y significativo se observó entre 5 y 15 min después de la inyección de cloroquina, correspondiente al comportamiento de lamido inducido por cloroquina más alto.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéutica, veterinaria o cosméticamente aceptables, o cualquier estereoisómero o mezclas de los mismos, ya sea del compuesto de fórmula (I) o de cualquiera de sus sales



donde

10

m es un número entero seleccionado entre 1 a 3;

R¹, R⁶ y R^{6'} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₈) e hidrocarburo(C₂-C₈) insaturado;

15

donde alquilo(C₁-C₈) e hidrocarburo(C₂-C₈) insaturado están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -COOH, -OH, -NH₂, -COOR₆, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -CN, -OR₆, -CONH₂, -CONHR₆, -NHR₆, -NHCOR₆, -NH₂SO₂R₆ y -SO₂NHR₆;

R² es H;

R³ es hidrógeno o halógeno;

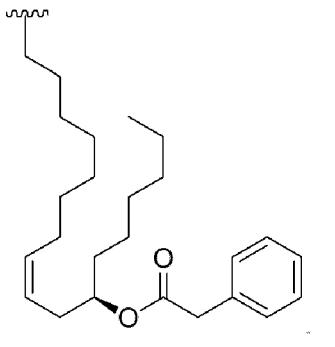
20

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₈) e hidrocarburo(C₂-C₈) insaturado;

donde alquilo(C₁-C₈) e hidrocarburo(C₂-C₈) insaturado están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -COOH, -OH, -NH₂, -COOR₆, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -CN, -OR₆, -CONH₂, -CONHR₆, -NHR₆, -NHCOR₆, -NH₂SO₂R₆ y -SO₂NHR₆;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₃-C₂₈), hidrocarburo(C₃-C₂₈) insaturado, y

25



30

donde alquilo(C₃-C₈) e hidrocarburo(C₃-C₂₈) insaturado están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -COOH, -OH, -NH₂, -COOR₆, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -CN, -OR₆, -CONH₂, -CONHR₆, -NHR₆, -NHCOR₆, -NH₂SO₂R₆ y -SO₂NHR₆.

2. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, donde R¹, R², R³, R⁶, R^{6'} y m son como se definen en la reivindicación 1, y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₃-C₂₈) e hidrocarburo(C₃-C₂₈) insaturado:

35

donde alquilo(C₃-C₈) e hidrocarburo(C₃-C₂₈) insaturado están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -COOH, -OH, -NH₂, -COOR₆, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -CN, -OR₆, -CONH₂, -CONHR₆, -NHR₆, -NHCOR₆, -NH₂SO₂R₆ y -SO₂NHR₆;

o como alternativa el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

40

12-(2-fenilacetoxi)octadec-9-enoato de (Z)-2-((4-hidroxi-3-metoxi-bencil)amino)-2-oxoetilo, y

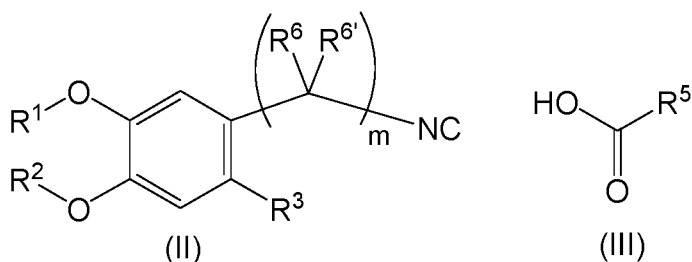
12-(2-fenil-acetoxi)octadec-9-enoato de (Z)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo.

3. El compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde m es un número entero seleccionado de 1 a 2.
4. El compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R¹ se selecciona del grupo que
5 consiste en H y alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido.
5. El compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R³ es H.
6. El compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R³ es halógeno.
10
7. El compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R⁴ se selecciona del grupo que
consiste en H y alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido.
8. El compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R⁶ y R^{6'} se seleccionan
15 independientemente del grupo que consiste en H y alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido.
9. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:
- 20 butirato de 2-((4-hidroxi-3-metoxi-bencil)amino)-2-oxoetilo;
butirato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
pentanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxi-bencil)amino)-2-oxoetilo;
pentanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
3-metilbutanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxi-bencil)amino)-2-oxoetilo;
3-metil-butanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
25 hexanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxi-bencil)amino)-2-oxoetilo;
hexanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
hexa-2,4-dienoato de (2E,4E)-2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
hexa-2,4-dienoato de (2E,4E)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
heptanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxi-bencil)amino)-2-oxoetilo;
30 heptanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
octanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxi-bencil)amino)-2-oxoetilo;
octanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
nonanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
nonanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
35 3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (E)-2-((4-hidroxi-3-metoxi-bencil)amino)-2-oxoetilo;
3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (E)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
decanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxi-bencil)amino)-2-oxoetilo;
decanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
dodecanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxi-bencil)amino)-2-oxoetilo;
40 dodecanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
pentadecanoato de 2-((4-hidroxi-3-metoxi-bencil)amino)-2-oxoetilo;
pentadecanoato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
estearato de 2-((4-hidroxi-3-metoxi-bencil)amino)-2-oxoetilo;
estearato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
45 oleato de 2-((4-hidroxi-3-metoxi-bencil)amino)-2-oxoetilo;
oleato de 2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
12-hidroxiocadec-9-enoato de (R,Z)-2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
12-hidroxiocadec-9-enoato de (R,Z)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
12-(2-fenilacetoxi)octadec-9-enoato de (Z)-2-((4-hidroxi-3-metoxi-bencil)amino)-2-oxoetilo;
50 12-(2-fenil-acetoxi)octadec-9-enoato de (Z)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
docos-13-enoato de (Z)-2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
docos-13-enoato de (Z)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxibencil)amino)-2-oxoetilo;
icosa-5,8,11,14-tetraenoato de (5Z,8Z,11Z,14Z)-2-((4-hidroxi-3-metoxi-bencil)amino)-2-oxoetilo;
icosa-5,8,11,14-tetraenoato de (5Z,8Z,11Z,14Z)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxi-bencil)amino)-2-oxoetilo;
55 4,8,13,17,21-pentametildocosa-4,8,12,16,20-pentaenoato de (4E,8E,12E,16E)-2-((4-hidroxi-3-metoxibencil)-
amino)-2-oxoetilo;
4,8,13,17,21-pentametil-docosa-4,8,12,16,20-pentaenoato de (4E,8E,12E,16E)-2-((4-hidroxi-2-yodo-5-metoxi-
bencil)amino)-2-oxoetilo;
3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (E)-2-((3,4-dihidroxi-bencil)-amino)-2-oxoetilo;
60 3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (E)-2-((4,5-dihidroxi-2-yodo-bencil)amino)-2-oxoetilo;
4,8,13,17,21-pentametildocosa-4,8,12,16,20-pentaenoato de (4E,8E,12E,16E)-2-((3,4-dihidroxi-bencil)amino)-2-
oxoetilo;
4,8,13,17,21-pentametil-docosa-4,8,12,16,20-pentaenoato de (4E,8E,12E,16E)-2-((4,5-dihidroxi-2-yodobencil)-
amino)-2-oxoetilo;
65 3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (E)-2-((3,4-dihidroxi-fenil)amino)-2-oxoetilo;

3,7-dimetilocta-2,6-dienoato de (E)-2-((4,5-dihidroxi-2-yodofenil)amino)-2-oxoetilo;
 4,8,13,17,21-pentametildocosa-4,8,12,16,20-pentaenoato de (4E,8E,12E,16E)-2-((3,4-dihidroxifenil)amino)-2-oxoetilo;
 4,8,13,17,21-pentametil-docosa-4,8,12,16,20-pentaenoato de (4E,8E,12E,16E)-2-((4,5-dihidroxi-2-yodofenil)-amino)-2-oxoetilo;
 oleato de 2-((3,4-dihidroxifenil)-amino)-2-oxoetilo;
 oleato de 2-((4,5-dihidroxi-2-yodofenil)amino)-2-oxoetilo;
 icosa-5,8,11,14-tetraenoato de (5Z,8Z,11Z,14Z)-2-((3,4-dihidroxifenil)amino)-2-oxoetilo; y
 icosa-5,8,11,14-tetraenoato de (5Z,8Z,11Z,14Z)-2-((4,5-dihidroxi-2-yodofenil)-amino)-2-oxoetilo.

10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III)



donde R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R^{6'} y m son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones precedentes; en presencia de formaldehído para producir un compuesto de fórmula (I);

b) opcionalmente convertir, en una o varias etapas, el compuesto de fórmula (I) así obtenido en otro compuesto de fórmula (I); y

c) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) obtenido en cualquiera de las etapas a) o b) con una base o con un ácido para dar la sal correspondiente.

11. Una composición farmacéutica, veterinaria o cosmética que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente, veterinariamente o cosméticamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero del compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente, veterinariamente o cosméticamente aceptables, junto con uno o más excipientes o transportadores farmacéuticamente o veterinariamente aceptables.

12. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente, veterinariamente o cosméticamente aceptable del mismo, o cualquier estereoisómero o mezclas del mismo, del compuesto de fórmula (I) o de cualquiera de sus sales farmacéuticamente, veterinariamente o cosméticamente aceptables; o una composición según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de afecciones y/o enfermedades en las que participa el TRPV1 seleccionadas de dolor, inflamación, cáncer, piel sensible, comezón (prurito), rosácea, acné vulgar, dermatitis atópica, psoriasis y artritis psoriásica.

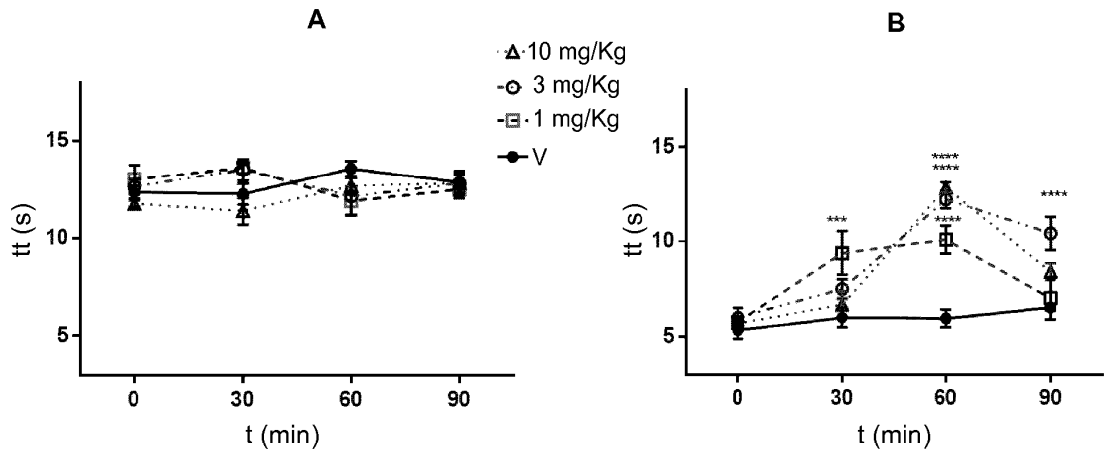


FIG. 1

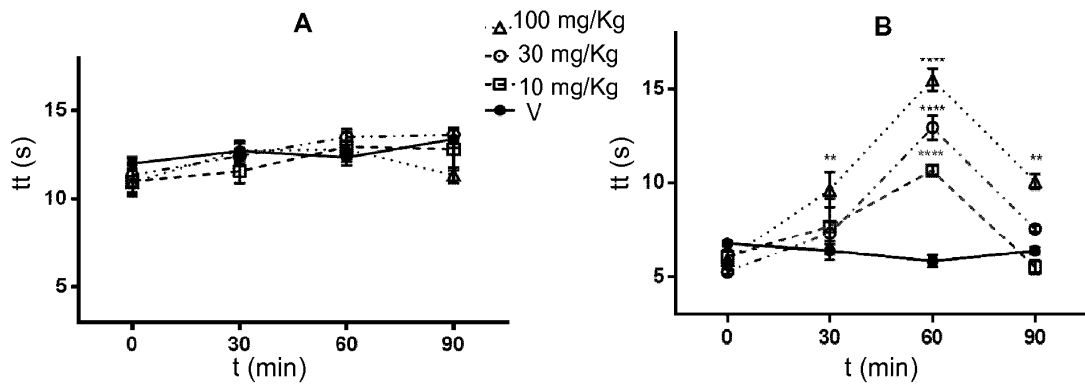


FIG. 2

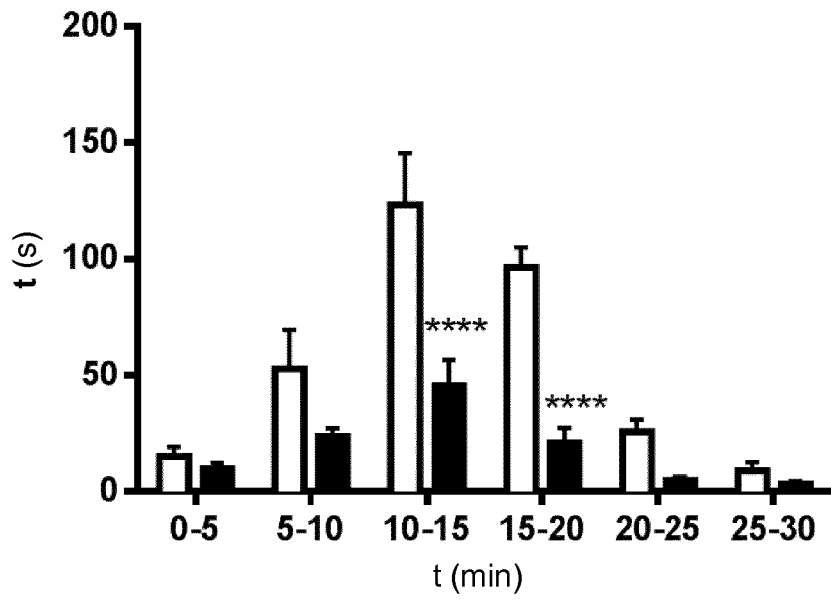


FIG. 3

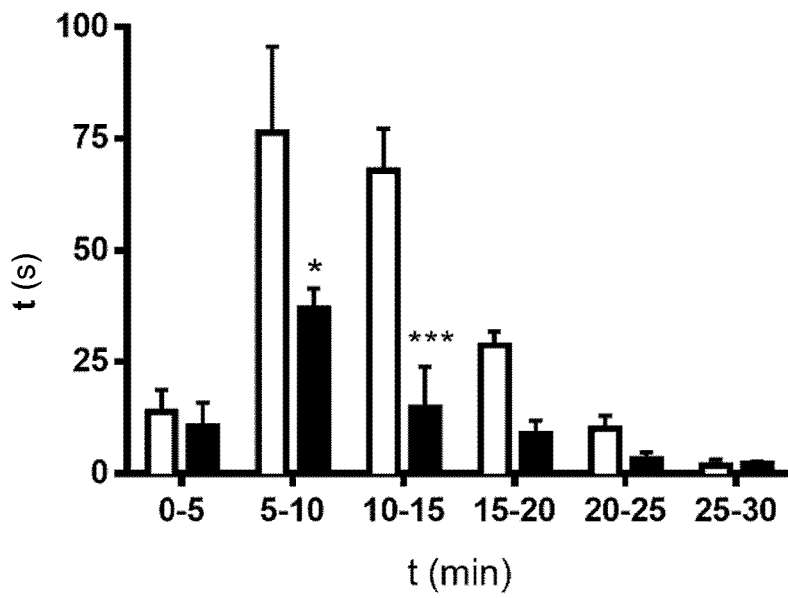


FIG. 4