



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 183**

51 Int. Cl.:

C07C 233/54 (2006.01)	C07C 233/55 (2006.01)
C07C 309/65 (2006.01)	C07C 309/66 (2006.01)
C07C 309/71 (2006.01)	C07C 311/32 (2006.01)
C07C 311/35 (2006.01)	C07C 59/64 (2006.01)
C07C 59/68 (2006.01)	C07C 69/734 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)	A61Q 19/08 (2006.01)
A61Q 5/00 (2006.01)	A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08805936 .5**

96 Fecha de presentación : **04.06.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2155662**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54

Título: **Nuevos derivados de ácido 3-fenil propanoico activadores de los receptores de tipo PPAR, su método de preparación y su utilización en composiciones cosméticas o farmacéuticas.**

30

Prioridad: **05.06.2007 FR 07 55476**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.04.2011

73

Titular/es:
GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
Les Templiers 2400 route des Colles
06410 Biot, FR

72

Inventor/es: **Boiteau, Jean-Guy;**
Clary, Laurence;
Pascal, Jean-Claude y
Parnet, Véronique

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 357 183 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

[0001] La invención se relaciona, a modo de productos industriales nuevos y útiles, con una nueva clase de derivados de ácido 3-fenilpropanoico activadores de los receptores de tipo Peroxisome Proliferator-Activated Receptor de subtipo γ (PPAR γ). Se relaciona igualmente con su método de preparación y su utilización en composiciones farmacéuticas destinadas a un uso en medicina humana o veterinaria, o también en composiciones cosméticas.

[0002] La actividad de los receptores de tipo PPAR ha sido objeto de numerosos estudios. Se puede citar a título indicativo la publicación titulada "Differential Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Subtypes During the Differentiation of Human Keratinocytes", Michel Rivier et al., J. Invest. Dermatol. 111, 1998, pp. 1116-1121, en la que se hace un repertorio de un gran número de referencias bibliográficas relativas a los receptores de tipo PPAR. También se puede citar a título indicativo el dossier titulado "The PPARs: From Orphan Receptors to Drug Discovery", Timothy M. Willson, Peter J. Brown, Daniel D. Sternbach y Brad R. Henke, J. Med. Chem., 2000, Vol. 43, pp. 527-550.

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

[0003] Se han identificado y descrito tres subtipos de PPAR humanos: los PPAR α , PPAR γ y PPAR δ (o NUC1).

[0004] El PPAR α se expresa principalmente en el hígado, mientras que el PPAR δ es ubicuo.

El PPAR γ es el más estudiado de los tres subtipos. El conjunto de las referencias sugiere un papel crítico de los PPAR γ en la regulación de la diferenciación de los adipocitos, donde se expresa en gran cantidad. Desempeña igualmente un papel clave en la homeostasia lipídica sistémica.

[0005] Se describió especialmente en la solicitud internacional WO 96/33724 que compuestos selectivos de los PPAR γ , tales como una prostaglandina-J2 o -D2, son principios activos potenciales para el tratamiento de la obesidad y de la diabetes.

[0006] Por otra parte, la Solicitante ya describió en las solicitudes internacionales WO 02/12210, WO 03/055867 y WO 2007/049158 la utilización de compuestos biaromáticos activadores de los receptores de tipo PPAR γ en la preparación de una composición farmacéutica, estando destinada la composición a tratar los trastornos cutáneos ligados a una anomalía de la diferenciación de las células epidérmicas.

[0007] Sin embargo, sigue siendo necesario buscar nuevos compuestos que presenten una buena actividad y propiedades farmacéuticas ventajosas.

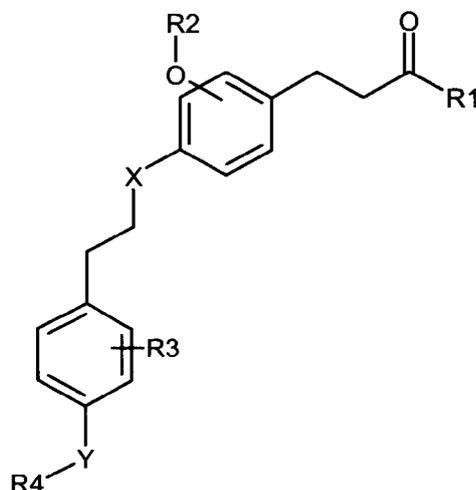
[0008] La Solicitante ha identificado ahora nuevos derivados de ácido 3-fenilpropanoico que presentan, de manera sorprendente, una actividad frente a los receptores PPAR gamma.

Las moléculas descritas en la patente WO 2007/049158 absorben en el UV a longitudes de onda superiores a 290 nm debido a sus estructuras conjugadas. Por el contrario, para los compuestos de la presente invención, no hay absorción en este espectro de longitud de onda (290-700 nm). Esta ausencia de absorción reduce ventajosamente los riesgos de fototoxicidad y de fotogenotoxicidad de los compuestos de la presente invención, lo que incrementa la seguridad para su utilización en composiciones farmacéuticas o cosméticas aplicadas por vía tópica.

Por otra parte, los compuestos según la presente invención son obtenidos, más frecuentemente, en forma sólida, lo que presenta la ventaja de poder operar fácilmente en su purificación a escala industrial utilizando técnicas como la recristalización. La utilización de compuestos sólidos para la preparación de composiciones farmacéuticas y/o cosméticas presenta igualmente una ventaja real en el marco de su desarrollo farmacéutico y/o cosmético debido a la proporción de solventes

residuales cuasi nula que estos compuestos contienen en comparación con la que pueden contener cuando se presentan en forma de aceite.

[0009] Así, la presente invención se relaciona con compuestos que responden a la fórmula general (I) siguiente:



5

en la cual:

- R₁ representa un radical hidroxilo o un radical alcoxi;

- R₂ representa un hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical aralquilo eventualmente sustituido o un radical poliéter;

10 - R₃ representa un hidrógeno, un halógeno, un radical alquilo o un radical alcoxi;

- R₄ representa un radical alquilo, un radical arilo eventualmente sustituido o un radical aralquilo eventualmente sustituido;

- X representa un átomo de oxígeno o un radical CH₂;

15 - Y representa un átomo de oxígeno, un radical NR₅ o un radical OSO₂, OCO, NR₅CO o NR₅SO₂; y

- R₅ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

así como con sus sales con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y sus hidratos.

20 **[0010]** En particular, cuando los compuestos según la invención se presentan en forma de una sal, se trata de una sal de un metal alcalino, en particular una sal de sodio o de potasio, o de una sal de un metal alcalinotérreo, en particular el magnesio o el calcio, o también de una sal con una amina orgánica, más particularmente con un aminoácido, tal como la arginina o la lisina.

25 **[0011]** Cuando los compuestos según la invención poseen una función amina y se presentan en forma de una sal de esta amina, se trata de una sal de ácido inorgánico, como por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico o el ácido bromhídrico, o de una sal de ácido orgánico, como por ejemplo el ácido acético, el ácido tríflico, el ácido tartárico, el ácido oxálico, el ácido cítrico, el ácido trifluoroacético o el
30 ácido metanosulfónico.

[0012] Según la presente invención, por radical alquilo se entiende una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, de 1 a 12 átomos de carbono, y más particularmente de 1 a 6 átomos de carbono.

35 Preferentemente, los radicales alquilo utilizados en el marco de la presente invención son seleccionados entre los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, amilo, hexilo, heptilo,

octilo y decilo. Más particularmente, los radicales alquilo son seleccionados entre los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, amilo y hexilo.

5 **[0013]** Según la presente invención, por radical alquilo inferior se entiende un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente y que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y ventajosamente de 1 a 3 átomos de carbono. Así, preferentemente, tales radicales son seleccionados entre los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo.

10 **[0014]** Según la presente invención, por radical cicloalquilo se entiende una cadena hidrocarbonada saturada cíclica de 3 a 7 átomos de carbono.

Preferentemente, el radical cicloalquilo es seleccionado entre los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

[0015] Según la presente invención, por radical arilo se entiende un fenilo o un naftilo no sustituido.

15 **[0016]** Según la presente invención, por radical arilo sustituido se entiende un fenilo o un naftilo sustituido por uno o más átomos o grupos de átomos seleccionados entre: alquilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo y nitro. Preferentemente, el radical arilo sustituido es seleccionado entre los radicales fenilo monosustituídos por un halógeno.

20 **[0017]** Según la presente invención, por radical aralquilo se entiende un alquilo sustituido por un fenilo o un naftilo no sustituido.

Preferentemente, el radical aralquilo es un radical bencilo o fenetilo.

25 **[0018]** Según la presente invención, por radical aralquilo sustituido se entiende un radical aralquilo sustituido por uno o más átomos o grupos de átomos seleccionados entre: alquilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, ciano, trifluorometilo y nitro.

30 **[0019]** El radical aralquilo sustituido es preferentemente seleccionado entre los radicales fenetilo monosustituídos por un radical alquilo inferior y los radicales bencilo monosustituídos por un halógeno.

[0020] Según la presente invención, por átomo de halógeno se entiende un átomo de flúor, de cloro, de bromo o de yodo.

[0021] Según la presente invención, por radical hidroxilo se entiende el radical -OH.

35 **[0022]** Según la presente invención, por radical alcoxi se entiende un átomo de oxígeno sustituido por un alquilo.

Los radicales alcoxi son preferentemente los radicales metoxi, etoxi, isopropiloxi, n-propiloxi, terc-butoxi, n-butoxi, n-pentiloxi y n-hexiloxi.

40 **[0023]** Según la presente invención, por radical alcoxi inferior se entiende un átomo de oxígeno sustituido por un alquilo inferior.

[0024] Según la presente invención, por radical poliéter se entiende un radical de 1 a 7 átomos de carbono interrumpido por al menos un átomo de oxígeno. Preferentemente, el radical poliéter es seleccionado entre los radicales tales como metoxietoxi, etoxietoxi, metoxietilo, etoxietilo o metoxietoxietoxi.

45 **[0025]** Entre los compuestos de fórmula general (I) anteriores que entran dentro del marco de la presente invención, se pueden citar especialmente los compuestos siguientes (solos o en mezcla):

1. ácido 3-{4-[3-(4-benciloxi-3-metoxifenil)-propil]-3-butoxifenil} propanoico,

50 2. ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-etoxi-3-metoxifenil) propil]fenil}-propanoico,

3. ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-butoxi-3-metoxifenil)propil] fenil} propanoico,
4. ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-metanosulfonil-oxi-3-metoxifenil) propil] fenil}propanoico,
- 5 5. ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-butoxifenil) propanoico,
6. ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-etanosulfonil-oxi-3-metoxifenil)propil] fenil}propanoico,
- 10 7. ácido 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-(3-fluorobenciloxi) fenil]propanoico,
8. ácido 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-(4-fluorobenciloxi) fenil]propanoico,
9. ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-ciclopropilmetoxifenil)propanoico,
- 15 10. ácido 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-2-(3-metoxibenciloxi)fenil]propanoico,
11. ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-2-butoxifenil)propanoico,
- 20 12. 3-[4-[3-(4-acetilaminofenil)propil]-3-(2-metoxietoxi) fenil] propanoato de metilo,
13. 3-(4-{3-[4-(acetilmetilamino)fenil]propil}-3-metoxifenil) propanoato de metilo,
14. ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-fenil] propil} -3-hidroxifenil)propanoico,
- 25 15. ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfonilami-no)fenil]propil}-3-butoxifenil) propanoico,
16. ácido 3-[4-(2-{4-[(3-clorobenzoil)metil-amino]fenil}etoxi)-3-(2-etoxietoxi) fenil]propanoico,
- 30 17. ácido 3-[3-butoxi-4-(2-{4-[metil-(2-p-to-liletanosulfonil)amino] fenil}etoxi) fenil]propanoico,
18. ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-butoxifenil)propanoico,
19. 3-{3-butoxi-4-[3-(4-etoxi-3-fluorofenil)-propil]fenil}propanoato de metilo,
- 35 20. ácido 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-2-metoxifenil]propil}-3-(2-etoxietoxi) fenil]propanoico,
21. ácido 3-(4-{3-[3-cloro-4-(hexano-1-sulfoniloxi)fenil]propil}-3-etoxifenil) propanoico,
22. ácido 3-{4-[2-(3-cloro-4-etoxifenil)eto-xi]-3-metoxifenil}
- 40 propanoico y
23. butirato de 4-{3-[4-(2-carboxietil)-2-me-toxifenil]propil}fenilo.

[0026] Según la presente invención, los compuestos preferidos que responden a la fórmula general (I) son los que presentan una al menos de las características siguientes:

- 45 - R₁ es un radical hidroxilo,
- R₂ representa un radical alquilo o un radical poliéter,

- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi o un halógeno,
- R₄ representa un radical alquilo,
- X representa un átomo de oxígeno o un grupo CH₂, e
- Y representa un encadenamiento -NR₅SO₂ o un encadenamiento -OSO₂,

5 siendo R₅ tal como se ha definido anteriormente.

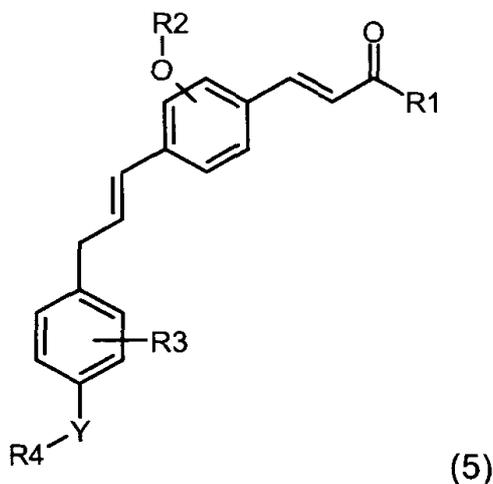
[0027] Según la presente invención, los compuestos muy particularmente preferidos que responden a la fórmula general (I) son los que presentan una al menos de las características siguientes:

- R₁ es un radical hidroxilo,
- R₂ representa un radical alquilo inferior,
- R₃ representa un radical alcoxi inferior,
- R₄ representa un radical alquilo inferior,
- X representa un átomo de oxígeno o un grupo CH₂, e
- Y representa un encadenamiento -OSO₂.

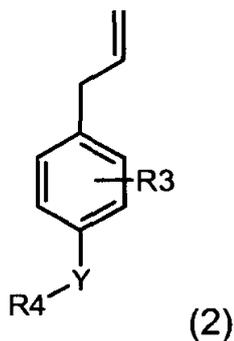
10

15 [0028] Se da a continuación una descripción general de los métodos de preparación de los compuestos de fórmula general (I), en relación a los esquemas de las figuras 1, 2, 3 y 4. En estos esquemas y en la descripción del procedimiento que se da después, a menos que se especifique de otro modo, todos los sustituyentes son tal como se ha definido para los compuestos de fórmula (I).

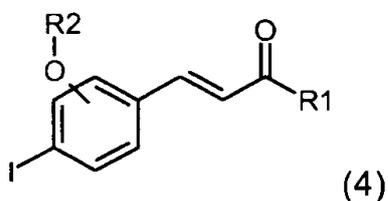
20 [0029] Como se presenta en la figura 1, los compuestos de fórmula general (I) para los cuales X = CH₂ pueden ser obtenidos a partir de los intermediarios de fórmula general (5):



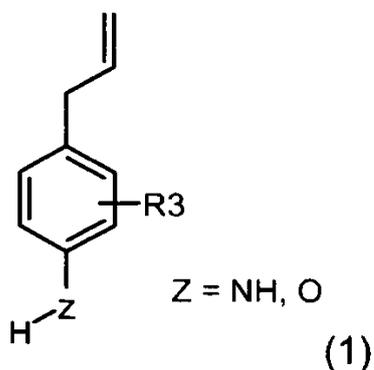
25 Se puede realizar la obtención de los intermediarios de fórmula general (5) por reacción de Heck entre los compuestos de fórmula general (2)



y los compuestos yodados de fórmula general (4)



5 en presencia de un catalizador de palacio, por ejemplo acetato de paladio (II), y de una fosfina. Los compuestos de fórmula general (2) son obtenidos a partir de los compuestos de fórmula general (1)



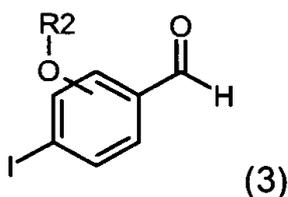
según las etapas siguientes:

- 10 a) o bien una adición sobre un cloruro de ácido sulfónico (R_4SO_2Cl);
 b) o bien una adición sobre un haluro de ácido carboxílico (por ejemplo R_4COCl);
 c) o bien una reacción con un derivado halogenado (por ejemplo R_4Br o R_4Cl) en presencia de una base, tal como el hidruro de sodio o el carbonato de potasio.

15 **[0030]** Los derivados así obtenidos pueden eventualmente ser alquilados por reacción con un derivado halogenado (por ejemplo R_5Br o R_5Cl) en presencia de una base, tal como el hidruro de sodio o el carbonato de potasio.

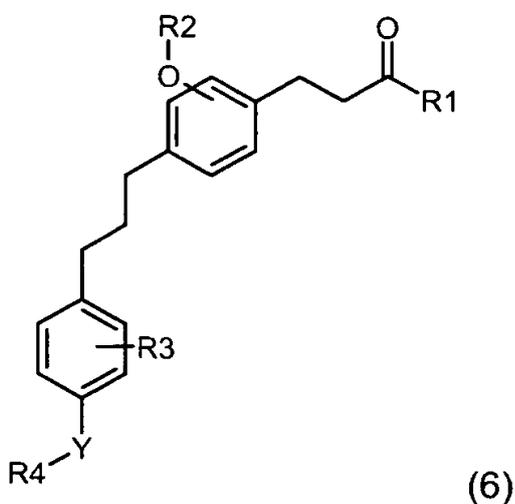
20 **[0031]** El procedimiento que conduce a los compuestos de fórmula general (4) a partir del 3-hidroxi-4-yodo-benzaldehído o del 2-hidroxi-4-yodobenzaldehído comercial comprende las dos etapas siguientes:

- a) alquilación del 3-hidroxi-4-yodobenzaldehído o del 2-hidroxi-4-yodobenzaldehído en presencia de una base (carbonato de potasio, por ejemplo) y de un derivado halogenado (por ejemplo R_2Br o R_2Cl) para dar lugar a los derivados aldehído (3).

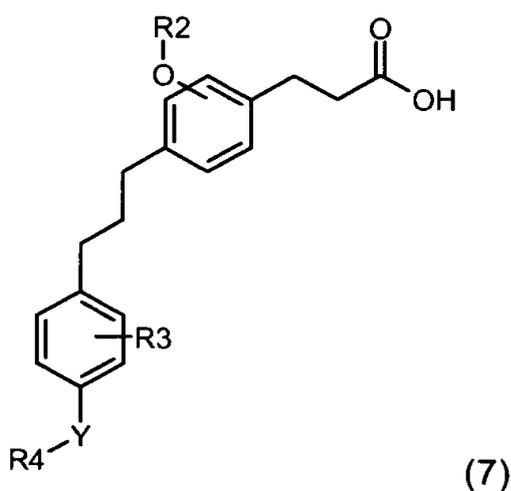


b) una reacción de Wittig o de Horner-Emmons entre sus precursores aldehído (3) y los fosfonatos (por ejemplo (dietoxifosforil)acetato de etilo) o fosfonios (por ejemplo cloruro de (trifenilfosfonio)acetato de metilo) correspondientes, para dar lugar a los compuestos de fórmula general (4).

[0032] Tras la reducción de los dobles enlaces de los compuestos de fórmula general (5), se obtienen los compuestos (6),

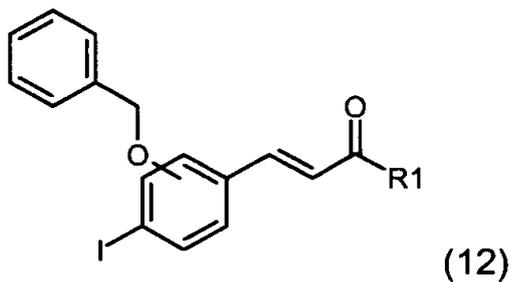


que son luego saponificados en presencia de hidróxido de sodio, por ejemplo en una mezcla de tetrahidrofurano y de agua o de acetona y de agua, por ejemplo para obtener los compuestos de fórmula general (7).

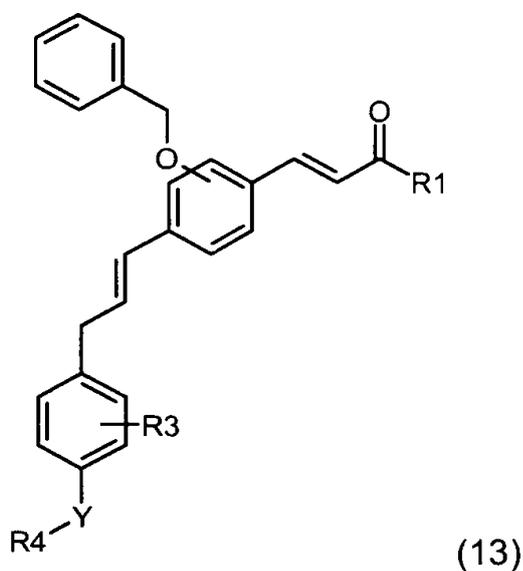


[0033] El esquema de la figura 2 describe otro método de obtención de los compuestos de fórmula general (6).

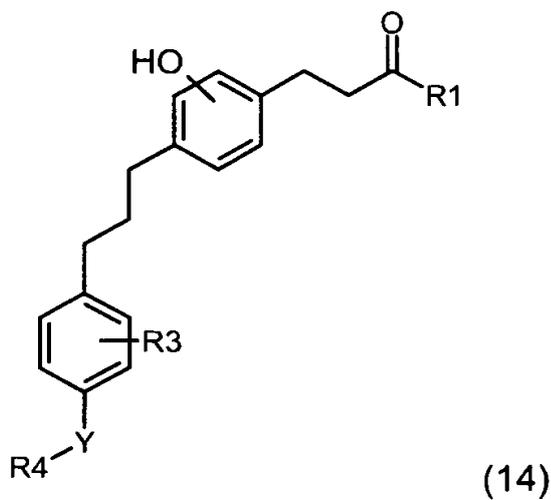
[0034] Por una reacción de Heck entre los derivados (2) y los derivados yodados (12) (correspondientes a los compuestos (4) de la figura 1 para los cuales R₂ es un bencilo),



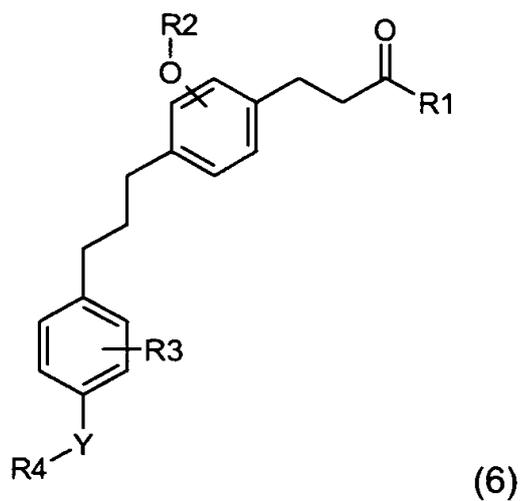
en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo acetato de paladio (II), y de una fosfina, se obtienen los compuestos de fórmula general (13).



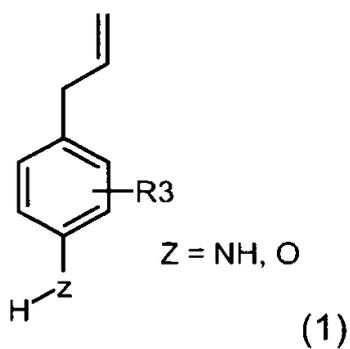
5 [0035] Tras reducción de los dobles enlaces y desprotección del fenol (fracción del éter bencílico), se obtienen los compuestos de fórmula general (14).



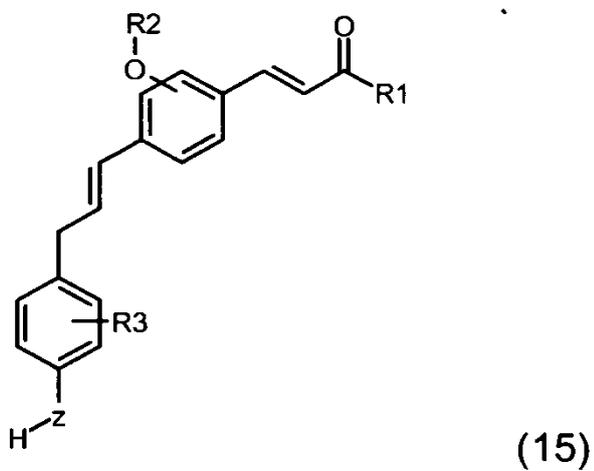
10 [0036] Por reacción de alquilación de los compuestos de fórmula general (14) con un derivado halogenado (por ejemplo R_2Br o R_2I) en presencia de una base, tal como el hidruro de sodio o el carbonato de potasio, por ejemplo, se obtienen los compuestos de fórmula general (6).



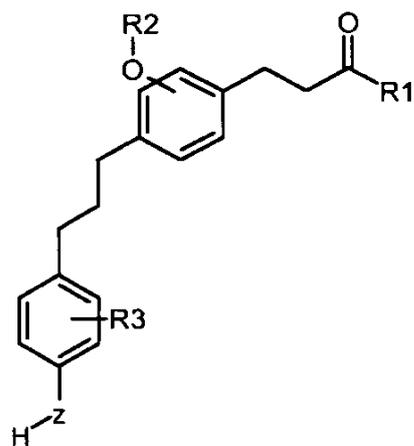
5 Se describe un tercer método de obtención de los compuestos de fórmula general (6) en la figura 3 a partir de una reacción de Heck entre un derivado de tipo 4-alilfenilamina o 4-alilfenol de fórmula general (1) eventualmente substituido por un grupo R₃



y un derivado yodado de fórmula general (4), para obtener el compuesto de fórmula general (15).



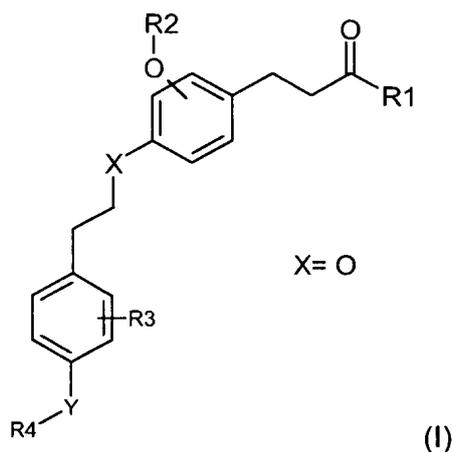
10 Tras reducción de los dobles enlaces para obtener los compuestos de fórmula general (16)



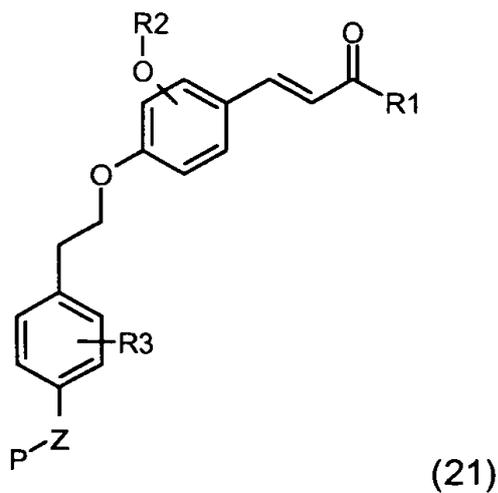
el procedimiento que da lugar a los compuestos de fórmula general (6) comprende las etapas siguientes:

- 5 a) o bien una adición sobre un cloruro de ácido sulfónico (R_4SO_2Cl),
- b) o bien una adición sobre un haluro de ácido carboxílico (por ejemplo R_4COCl),
- c) o bien una reacción con un derivado halogenado (por ejemplo R_4Br o R_4Cl) en presencia de una base, tal como el hidruro de sodio o el carbonato de potasio, por ejemplo.
- 10 [0037] Los derivados así obtenidos pueden ser eventualmente alquilados por reacción con un derivado halogenado (por ejemplo R_5Br o R_5Cl) en presencia de una base, tal como el hidruro de sodio o el carbonato de potasio.

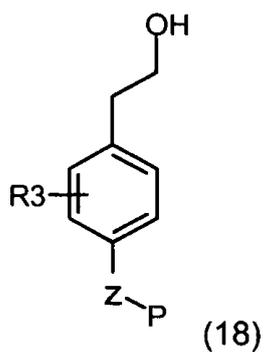
[0038] Se ilustra una descripción general de preparación de los compuestos de fórmula (I) para los cuales $X = O$ en la figura 4 y se detalla a continuación:



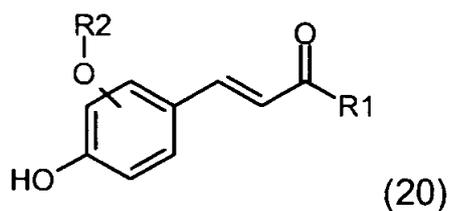
- 15 [0039] Como se presenta en la figura 4, los compuestos de fórmula general (I) para los cuales $X = O$ pueden ser obtenidos a partir de los intermediarios de fórmula general (21):



[0040] Se puede realizar la obtención de los derivados de fórmula general (21) por reacción de Mitsunobu entre los compuestos de fórmula general (18):



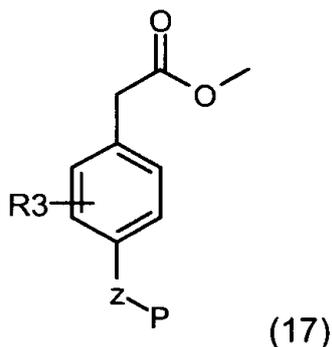
5 y los compuestos de fórmula general (20):



en presencia de trifenilfosfina y de azodicarboxilato de dietilo, por ejemplo.

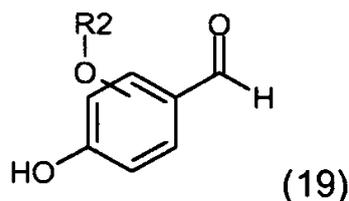
10 [0041] El procedimiento que permite la síntesis de los compuestos de fórmula general (18) a partir de derivados comerciales de tipo (4-aminofenil)acetato de metilo o (4-hidroxifenil)acetato de metilo eventualmente substituidos por un grupo R₃ comprende las etapas siguientes:

a) protección de la función amina o hidroxilo para obtener los compuestos de fórmula general (17)



b) reducción de la función éster en alcohol en presencia de un reductor tal como el borohidruro de litio, por ejemplo.

5 **[0042]** Los compuestos de fórmula general (20) pueden ser obtenidos por una reacción de Wittig o de Horner-Emmons entre sus precursores aldehído de fórmula general (19) (previamente preparados por reacción de butanolato de sodio con 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído o 2-bromo-4-hidroxibenzaldehído comercial en presencia de cloruro de cobre (I)) y los fosfonatos (por ejemplo (dietoxifosforil)acetato de etilo) o fosfonios (por ejemplo cloruro de (trifenilfosfonio)acetato de metilo).



10

[0043] El procedimiento que conduce de los compuestos de fórmula general (21) a los compuestos de fórmula general (23) comprende las etapas siguientes:

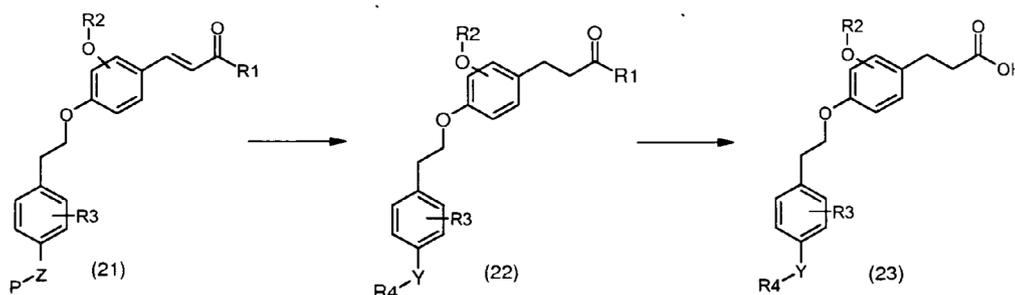
a) desprotección de la función alcohol o amina;

15 b) o bien una adición sobre un cloruro de ácido sulfónico (R_4SO_2Cl), o bien una adición sobre un haluro de ácido carboxílico (por ejemplo R_4COCl), o bien una reacción con un derivado halogenado (por ejemplo R_4Br o R_4Cl) en presencia de una base, tal como el hidruro de sodio o el carbonato de potasio, por ejemplo. Los derivados así obtenidos pueden ser eventualmente alquilados por reacción con un derivado halogenado (por ejemplo R_5Br o R_5Cl) en presencia de una base, tal como el hidruro de sodio o el carbonato de potasio;

20

c) reducción del doble enlace para obtener los compuestos de fórmula general (22);

25 d) saponificación en presencia de hidróxido de sodio por ejemplo en una mezcla de tetrahidrofurano y de agua o de acetona y de agua, para obtener los compuestos de fórmula general (23).



5 [0044] Los grupos funcionales eventualmente presentes en los intermediarios de reacción utilizados en el procedimiento pueden estar protegidos, ya sea en forma permanente, ya sea en forma temporal, por grupos protectores que aseguren una síntesis unívoca de los compuestos esperados. Las reacciones de protección y desprotección son efectuadas según técnicas bien conocidas por el experto en este campo. Por grupo protector temporal de las aminas, alcoholes o ácidos carboxílicos, se entienden los grupos protectores tales como los descritos en «Protective Groups in Organic Chemistry», ed. McOmie J.W.F., Plenum Press, 1973, en «Protective Groups in Organic Synthesis», 2ª edición, Greene T.W. y Wuts P.G.M., ed. John Wiley & Sons, 1991, y en «Protecting Groups», Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.

10 [0045] Los compuestos según la invención presentan propiedades moduladoras de los receptores de tipo PPAR. Esta actividad sobre los receptores PPAR α , δ y γ es medida en una prueba de transactivación y cuantificada por la constante de disociación Kdapp (aparente), tal como se describe en el ejemplo 10.

15 Los compuestos preferidos de la presente invención presentan una constante de disociación inferior o igual a 1.000 nM y ventajosamente inferior o igual a 200 nM.

20 [0046] Preferentemente, los compuestos son moduladores de los receptores de tipo PPAR γ específicos, es decir, que presentan una razón entre la Kdapp para los receptores PPAR α o PPAR δ y la Kdapp para los receptores PPAR γ superior o igual a 10. Preferentemente, esta razón PPAR α /PPAR γ o PPAR δ /PPAR γ es superior o igual a 50 y más ventajosamente superior o igual a 100.

25 [0047] La presente invención tiene igualmente por objeto a modo de medicamento los compuestos de fórmula general (I) tales como los antes descritos.

30 [0048] Así, los compuestos tales como los descritos anteriormente según la invención pueden ser utilizados en la fabricación de un medicamento destinado a regular y/o a restaurar el metabolismo de los lípidos cutáneos.

La invención se relaciona también con un producto seleccionado entre los compuestos de fórmula (i) para su utilización en el tratamiento y/o la prevención de los trastornos que se describen a continuación.

35 [0049] Los compuestos según la invención son particularmente convenientes en los ámbitos de tratamiento siguientes:

1) para tratar las afecciones dermatológicas ligadas a un trastorno de la queratinización basado en la diferenciación y en la proliferación, especialmente para tratar los acné vulgares, comedonianos, polimorfos y rosácea, los acné noduloquísticos y los conglobata, los acné seniles y los acné secundarios, tales como el acné solar, medicamentoso o profesional;

2) para tratar otros tipos de alteraciones de la queratinización, especialmente las ictiosis, los estados ictiosiformes, la enfermedad de Darrier, las queratodermias palmoplantares, las leucoplasias y los estados leucoplasiformes y el liquen cutáneo o mucoso (bucal);

3) para tratar otras afecciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin alteración de la proliferación celular, y especialmente todas las formas de psoriasis, ya sea cutánea, mucosa o ungueal, e incluso el reumatismo psoriásico, o también la atopía cutánea, tal como el eczema, o la atopía respiratoria, o también la hipertrofia gingival;

4) para tratar todas las proliferaciones dérmicas o epidérmicas, ya sean benignas o malignas, ya sean o no de origen vírico, tales como las verrugas vulgares, las verrugas planas y la epidermodisplasia verruciforme, las papilomatosis orales o floridas, el linfoma T y las proliferaciones que pueden estar inducidas por los ultravioletas, especialmente en el caso de los epitelomas baso- y espinocelulares, así como cualquier lesión precancerosa cutánea, tal como las queratoacantomas;

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

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

7) en el tratamiento de trastornos cutáneos debidos a una exposición a las radiaciones U.V., así como para reparar o luchar contra el envejecimiento de la piel, ya sea fotoinducido o cronológico, o para reducir las pigmentaciones y las queratosis actínicas, o toda patología asociada al envejecimiento cronológico o actínico, tal como la xerosis;

8) para luchar contra las alteraciones de la función sebácea, tales como la hiperseborrea del acné o la seborrea simple;

9) para prevenir o tratar las alteraciones de la cicatrización, o para prevenir o para reparar las estrías;

10) en el tratamiento de los trastornos de la pigmentación, tales como la hiperpigmentación, el melasma, la hipopigmentación o el vitíligo;

11) en el tratamiento de las afecciones del metabolismo de los lípidos, tales como la obesidad, la hiperlipemia o la diabetes no insulino-dependiente;

12) en el tratamiento de afecciones inflamatorias, tales como la artritis;

13) en el tratamiento o la prevención de los estados cancerosos o precancerosos;

14) en la prevención o el tratamiento de la alopecia de diferentes orígenes, especialmente la alopecia debida a la quimioterapia o a las radiaciones;

15) en el tratamiento de las alteraciones del sistema inmunitario, tales como el asma, la diabetes azucarada de tipo I, la esclerosis en placa u otras disfunciones selectivas del sistema inmunitario;

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

[0050] La presente invención tiene igualmente por objeto una composición farmacéutica o cosmética que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente. Por medio fisiológicamente aceptable, se entiende un medio compatible con la piel, las mucosas y las faneras.

[0051] La presente invención tiene también por objeto la utilización de los compuestos de fórmula general (I) para fabricar un medicamento destinado al tratamiento de las afecciones antes mencionadas, en particular para regular y/o restaurar el metabolismo de los lípidos cutáneos.

[0052] La administración de la composición según la invención puede ser efectuada por vía oral, enteral, parenteral, tópica u ocular. Preferentemente, la composición farmacéutica es acondicionada en una forma conveniente para una aplicación por vía tópica. Por vía tópica, se entiende una administración sobre la piel y/o las faneras.

[0053] Por vía oral, la composición, más particularmente la composición farmacéutica, puede presentarse en forma de comprimidos, de cápsulas, de grageas, de jarabes, de suspensiones, de soluciones, de polvos, de granulados, de emulsiones o de microsferas o nanoesferas o vesículas lipídicas o poliméricas que permiten una liberación controlada. Por vía parenteral, la composición puede presentarse en forma de soluciones o suspensiones para perfusión o para inyección.

[0054] Los compuestos según la invención son generalmente administrados a una dosis diaria de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal en 1 a 3 tomas.

[0055] Los compuestos son utilizados por vía sistémica a una concentración generalmente comprendida entre el 0,001 y el 10% en peso, preferentemente entre el 0,01 y el 1% en peso, con respecto al peso de la composición.

- [0056]** Por vía tópica, la composición farmacéutica según la invención está más particularmente destinada al tratamiento de la piel y de las mucosas y puede presentarse en forma de ungüentos, de cremas, de leches, de pomadas, de polvos, de tampones embebidos, de soluciones, de geles, de sprays, de lociones o de suspensiones. Puede también presentarse en forma de microesferas o nanoesferas o vesículas lipídicas o poliméricas o de parches poliméricos y de hidrogeles que permiten una liberación controlada. Esta composición por vía tópica puede presentarse en forma anhidra, en forma acuosa o en forma de emulsión.
- [0057]** Los compuestos son utilizados por vía tópica a una concentración generalmente comprendida entre el 0,001 y el 10% en peso, preferentemente entre el 0,01 y el 1% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- [0058]** Los compuestos de fórmula general (I) según la invención encuentran igualmente una aplicación en el ámbito cosmético, en particular en la higiene corporal y capilar y más particularmente para regular y/o restaurar el metabolismo de los lípidos cutáneos.
- [0059]** La invención tiene, pues, también por objeto la utilización cosmética de un compuesto de fórmula (i) o de una composición que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos uno de los compuestos de fórmula general (I) para la higiene corporal o capilar.
- [0060]** La composición cosmética según la invención que contiene, en un medio cosméticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (I) o uno de sus isómeros ópticos o geométricos o una de sus sales, puede presentarse especialmente en forma de crema, de leche, de loción, de gel, de microesferas o nanoesferas o vesículas lipídicas o poliméricas, de jabón o de champú.
- [0061]** La concentración de compuesto de fórmula general (I) en la composición cosmética está comprendida entre el 0,001 y el 3% en peso con respecto al peso total de la composición.
- [0062]** Las composiciones tales como las descritas anteriormente pueden, por supuesto, contener además aditivos inertes o incluso farmacodinámicamente activos o combinaciones de estos aditivos, y especialmente agentes humectantes; agentes despigmentantes, tales como la hidroquinona, el ácido azelaico, el ácido cafeico o el ácido cójico; emolientes; agentes hidratantes, como el glicerol, el PEG 400, la tiamorfolinona y sus derivados o también la urea; agentes antiseborreicos o antiacnéicos, tales como la S-carboximetilcisteína, la S-bencilcis-teamina, sus sales o sus derivados o el peróxido de benzoílo; agentes antifúngicos, tales como el ketoconazol o las polimetilen-4,5-isotiazolidonas-3; antibacterianos; carotenoides y especialmente el β -caroteno; agentes antipsoriásicos, tales como la antralina y sus derivados; los ácidos eicosa-5,8,11,14-tetraicoico y eicosa-5,8,11-triicoico, sus ésteres y amidas, y finalmente los retinoides. Los compuestos de fórmula general (I) pueden también combinarse con las vitaminas D o sus derivados, con corticosteroides, con antirradicales libres, α -hidroxi- o α -cetoácidos o sus derivados o también con bloqueantes de canales iónicos.
- [0063]** Estas composiciones pueden también contener agentes mejoradores del sabor, agentes conservantes tales como los ésteres del ácido parahidroxibenzoico, agentes estabilizantes, agentes reguladores de humedad, agentes reguladores de pH, agentes modificadores de presión osmótica, agentes emulsionantes, filtros UV-A y UV-B o antioxidantes, tales como el α -tocoferol, el butilhidroxianisol o el butilhidroxitolueno.
- [0064]** Por supuesto, el experto en la técnica velará por seleccionar el o los eventuales compuestos que se han de añadir a estas composiciones de tal forma que las propiedades ventajosas intrínsecamente ligadas a la presente invención no resulten alteradas, o no lo sean substancialmente, por la adición contemplada.
- [0065]** A modo de ilustración, y sin ningún carácter limitativo, se dan a continuación varios ejemplos de obtención de compuestos activos de fórmula general (I) según la invención, así como resultados de actividad biológica de tales compuestos y diversas formulaciones concretas a base de estos compuestos.
- Ejemplo 1: ácido 3-{4-[3-(4-benciloxi-3-metoxifenil)propil]-3-butoxifenil}propanoico

a- 3-Butoxi-4-yodobenzaldehído

[0066] Se añaden 21,5 ml (189 mmoles) de 1-yodobutano a una solución de 31 g (126 mmoles) de 3-hidroxi-4-yodobenzaldehído en 350 ml de metiletilcetona en presencia de 52,2 g (378 mmoles) de carbonato de potasio. Se calienta el medio de reacción a 85°C durante 2 horas. Se filtra el sólido y se evapora el solvente. Se lava el sólido obtenido con heptano y se obtienen 38 g (99%) de 3-butoxi-4-yodobenzaldehído en forma de cristales blancos.

b- (E)-3-(3-Butoxi-4-yodofenil)acrilato de metilo

[0067] Se añaden 65,1 g (195 mmoles) de (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo a una solución de 29,6 g (97 mmoles) de 3-butoxi-4-yodobenzaldehído en 360 ml de tolueno. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas. Se evapora el solvente y se purifica el aceite obtenido por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/diclorometano 50/50. Se obtienen 30,5 g (87%) de (E)-3-(3-butoxi-4-yodofenil)acrilato de metilo en forma de cristales de color amarillo claro.

c- (E)-3-{3-Butoxi-4-[(E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propenil]fenil}acrilato de metilo

[0068] Se agita una solución de 1,1 g (12,1 mmoles) de eugenol, 2,0 g (5,5 mmoles) de (E)-3-(3-butoxi-4-yodo-fenil)acrilato de metilo, 24 mg (0,1 mmol) de acetato de paladio (II) y 77 mg (0,2 mmoles) de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo en 15 ml de una mezcla de dimetilformamida/trietilamina 6/1 a 90°C durante 3 horas. Después de añadir agua, se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan. Se purifica el aceite residual por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 8/2.

d- 3-{3-Butoxi-4-[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoato de metilo

[0069] Se añaden 500 mg de Pd/C a una solución de (E)-3-{3-butoxi-4-[(E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propenil]fenil}acrilato de metilo en 25 ml de metanol. Se agita el medio de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno, a temperatura ambiente y durante 3 horas. Tras la filtración del catalizador y la evaporación del solvente, se obtienen 2,0 g (90%) de 3-{3-butoxi-4-[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoato de metilo en forma de aceite incoloro.

e- 3-{4-[3-(4-Benciloxi-3-metoxifenil)propil]-3-butoxifenil}propanoato de metilo

[0070] Se añaden 0,2 g (0,75 mmoles) de carbonato de potasio y luego 0,2 ml (0,75 mmoles) de bromuro de bencilo a una solución de 0,25 g (0,62 mmoles) de 3-{3-butoxi-4-[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoato de metilo en 25 ml de metiletilcetona. Se calienta la mezcla de reacción a 70°C durante 24 horas y luego se enfría, se diluye con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 80/20. Se obtienen 276 mg (93%) de 3-{4-[3-(4-benciloxi-3-metoxifenil)propil]-3-butoxifenil}propanoato de metilo en forma de aceite incoloro.

f- Ácido 3-{4-[3-(4-benciloxi-3-metoxifenil)propil]-3-butoxifenil}propanoico

[0071] Se añaden 0,84 ml (0,84 mmoles) de una solución acuosa de hidróxido de litio de concentración 1N a una solución de 276 mg (0,56 mmoles) de 3-{4-[3-(4-benciloxi-3-metoxifenil)propil]-3-butoxifenil}propanoato de metilo en 3 ml de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se evapora el medio de reacción a sequedad, se recoge luego el residuo en agua y se acidifica el medio por adición de una solución de ácido acético y se extrae después con acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Tras recristalización en ciclohexano y filtración, se obtienen 205 mg (77%) de ácido 3-{4-[3-(4-benciloxi-3-metoxifenil)propil]-3-butoxifenil}propanoico en forma de cristales blancos con un punto de fusión de 92°C.

RMN (¹H, CDCl₃): 0,97 (t, J=7,4 Hz, 3H); 1,48 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 2,59 (c, 2H); 2,67 (t, J=8,1Hz, 2H); 2,92 (t, J=8,1 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,93 (t,

J=6,3Hz, 2H); 5,12 (s, 2H); 6,65-6,70 (m, 2H); 6,73 (d, J=6,3Hz, 1H); 7,02 (d, J=7,5Hz); 7,28-7,44 (m, 5H).

Ejemplo 2: ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-etoxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoico

a- 3-{4-[3-(4-Etoxi-3-metoxifenil)propil]-3-butoxifenil}-propanoato de metilo

5 **[0072]** Se añaden 0,21 g (0,75 mmoles) de carbonato de potasio y luego 0,12 ml (0,75 mmoles) de yodoetano a una solución de 0,25 g (0,62 mmoles) de 3-{3-butoxi-4-[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoato de metilo (preparado según el ejemplo 1 d) en 25 ml de metil-etilcetona. Se calienta la mezcla de reacción a 70°C durante 24 horas. Se enfría el medio de reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora y se purifica después el residuo por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 80/20. Se obtienen 240 mg (93%) de 3-{4-[3-(4-etoxi-3-metoxifenil)propil]-3-butoxifenil}propanoato de metilo en forma de aceite incoloro.

15 b- Ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-etoxi-3-metoxifenil)propil]-fenil}propanoico

20 **[0073]** Se añaden 1,1 ml (1,1 mmoles) de una solución acuosa de hidróxido de litio de concentración 1 N a una solución de 240 mg (0,56 mmoles) de 3-{3-butoxi-4-[3-(4-etoxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoato de metilo en 3 ml de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se concentra el medio de reacción, se recoge luego en agua y se acidifica por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico y se extrae después con acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan después sobre sulfato de magnesio y se filtran. Se evaporan los solventes. Tras recristalización del residuo obtenido en 6 ml de ciclohexano, se obtienen 184 mg (79%) de ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-etoxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoico en forma de sólido blanco con un punto de fusión de 66°C.

30 RMN (¹H, CDCl₃): 0,97 (t, J=7,4Hz, 3H); 1,44 (t, J=7Hz, 3H); 1,49 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,58-2,69 (m, 6H); 2,92 (t, J=7,6Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,94 (t, J=6,3Hz, 2H); 4,07 (c, J=7Hz, 2H); 6,67-6,71 (m, 4H); 6,78 (m, 1H); 7,03 (d, J=7,5Hz).

Ejemplo 3: ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-butoxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoico

a- 3-{4-[3-(4-Butoxi-3-metoxifenil)propil]-3-propoxifenil}propanoato de metilo

35 **[0074]** Se añaden 0,21 g (0,75 mmoles) de carbonato de potasio y luego 0,85 ml (0,75 mmoles) de bromuro de bencilo a una solución de 0,25 g (0,62 mmoles) de 3-{3-butoxi-4-[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoato de metilo (preparado según el ejemplo 1 d) en 25 ml de metiletilcetona. Se calienta la mezcla de reacción a 70°C durante 24 horas, se enfría después, se diluye con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 80/20. Se obtienen 259 mg (93%) de 3-{4-[3-(4-butoxi-3-metoxifenil)propil]-3-propoxifenil}propanoato de metilo en forma de aceite incoloro.

40 b- Ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-butoxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoico

45 **[0075]** Se añaden 1,14 ml (0,85 mmoles) de una solución acuosa de hidróxido de litio de concentración 1 N a una solución de 259 mg (0,56 mmoles) de 3-{3-butoxi-4-[3-(4-butoxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoato de metilo en 3 ml de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas y se concentra luego a vacío. Se recoge el residuo en agua, se acidifica por adición de una solución de ácido clorhídrico de concentración 1 N y se extrae después con acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Tras trituración en heptano, se obtienen 208 mg (83%) de ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-butoxi-3-metoxifenil)propil]fenil}-propanoico en forma de cristales blancos con un punto de fusión de 64°C.

55 RMN (¹H, CDCl₃): 0,96 (t, J=7,4Hz, 3H); 0,98 (t, J=7,5Hz, 3H); 1,45-1,51 (m, 4H); 1,74-1,88 (m, 6H); 2,57-2,69 (m, 6H); 2,92 (t, J=7,6Hz, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,93 (t, J=6,3Hz, 2H); 3,99 (t, J=6,8Hz, 2H); 6,67-6,71 (m, 4H); 6,79 (m, 1H); 7,03 (d, J=7,5

Hz, 1H).

Ejemplo 4: ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-metanosulfoniloxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoico

5 a- Metanosulfonato de 4-alil-2-metoxifenilo

[0076] Se añaden 3,1 ml (40 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo a una solución de 6 g (36 mmoles) de eugenol y 5,5 ml (43 mmoles) de trietilamina en 100 ml de diclorometano previamente enfriada a -20°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se trata el medio de reacción con agua y acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtienen 9,5 g (100%) de metanosulfonato de 4-alil-2-metoxifenilo.

b- (E)-3-{3-Butoxi-4-[(E)-3-(4-metanosulfoniloxi-3-metoxifenil)propenil]fenil}acrilato de metilo

[0077] Se agita una solución de 334 mg (1,4 mmoles) de metanosulfonato de 4-alil-2-metoxifenilo, 500 mg (1,4 mmoles) de (E)-3-(3-butoxi-4-yodofenil)acrilato de metilo (preparado según el ejemplo 1 b), 15 mg de acetato de paladio y 48 mg de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo en 5 ml de una mezcla de dimetilformamida/trietilamina 6/1 durante 3 horas a 80°C. Después de añadir agua y de extraer con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Se purifica el aceite residual por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 8/2.

c- 3-{3-Butoxi-4-[3-(4-metanosulfoniloxi-3-metoxifenil)-propil]fenil}propanoato de metilo

[0078] Se añaden 100 mg de paladio sobre carbón a una solución de (E)-3-{3-butoxi-4-[(E)-3-(4-metanosulfoniloxi-3-metoxifenil)propenil]fenil}acrilato de metilo obtenido anteriormente en 10 ml de metanol. Se agita el medio de reacción durante una hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras filtración del catalizador sobre celita y evaporación del solvente, se obtienen 600 mg (91% para las 2 etapas) de 3-{3-butoxi-4-[3-(4-metanosulfoniloxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoato de metilo en forma de aceite incoloro.

d- Ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-metanosulfoniloxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoico

[0079] Se disuelven 600 mg (1,25 mmoles) de 3-{3-butoxi-4-[3-(4-metanosulfoniloxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoato de metilo en 10 ml de tetrahidrofurano y se añaden luego 1,8 ml (1,8 mmoles) de una solución acuosa de hidróxido de litio de concentración 1 N. Se agita el medio de reacción durante 15 horas a temperatura ambiente. Tras adición de agua y acidificación con ácido acético, se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 8/2. Se obtienen 480 mg (82%) de ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-metanosulfoniloxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoico tras cristalización en una mezcla de éter isopropílico/pentano 2/8.

RMN (¹H, CDCl₃): 0,97 (t, J=7,4 Hz, 3H); 1,48 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,61-2,69 (m, 6H); 2,92 (t, J=7,6 Hz, 2H); 3,16 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,94 (t, J=6,4 Hz, 2H); 6,78 (s, 1H); 6,70 (d, J=7,6 Hz, 1H); 6,77-6,80 (m, 2H); 7,03 (d, J=7,6 Hz, 1H); 7,19 (d, J=8,6 Hz, 1H).

Ejemplo 5: ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-butoxifenil)propanoico

a- (E)-3-{3-Butoxi-4-[(E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propenil]fenil}acrilato de metilo

[0080] Se agita una solución de 1,1 g (12,1 mmoles) de eugenol, 2,0 g (5,5 mmoles) de (E)-3-(3-butoxi-4-yodo-fenil)acrilato de metilo (preparado según el ejemplo 1b), 24 mg (0,1 mmol) de acetato de paladio (II) y 77 mg (0,2 mmoles) de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo en 15 ml de una mezcla de dimetilformamida/trietilamina 6/1 a 90°C durante 3 horas. Después de añadir agua, se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan. Se purifica el aceite residual por cromatografía en columna de sílice eluida con una

mezcla de heptano/acetato de etilo 8/2.

b- 3-{3-Butoxi-4-[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoato de metilo

[0081] Se añaden 500 mg de paladio sobre carbón a una solución de (E)-3-{3-butoxi-4-[(E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propil]fenil}acrilato de metilo en 25 ml de metanol. Se agita el medio de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras filtración del catalizador y evaporación del solvente, se obtienen 2,0 g (90%) de 3-{3-butoxi-4-[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoato de metilo en forma de aceite incoloro.

c- 3-(4-{3-[4-(Butano-1-sulfonilo)oxi]-3-metoxifenil]propil}-3-butoxifenil)propanoato de metilo

[0082] Se agita una solución de 400 mg (1 mmol) de 3-{3-butoxi-4-[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propil]fenil}-propanoato de metilo, 170 µl (1,3 mmoles) de cloruro de butanosulfonilo y 250 µl de trietilamina en 10 ml de tetrahidrofurano durante 12 horas a temperatura ambiente. Tras adición de agua y extracción con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan. Se purifica el aceite residual por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 8/2. Se obtienen 410 mg de 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfonilo)oxi]-3-metoxifenil]propil}-3-butoxifenil)propanoato de metilo en forma de aceite amarillo.

d- Ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfonilo)oxi]-3-metoxifenil]propil}-3-butoxifenil)propanoico

[0083] Se disuelven 410 mg de 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfonilo)oxi]-3-metoxifenil]propil}-3-butoxifenil)propanoato de metilo en 10 ml de tetrahidrofurano y se añaden 1,8 ml de una solución acuosa de hidróxido de litio de concentración 1N. Se agita el medio de reacción durante 15 horas a temperatura ambiente. Tras adición de agua y acidificación a pH 4 con ácido acético, se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 8/2. Se obtienen 136 mg (27% para las dos etapas) de ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfonilo)oxi]-3-metoxifenil]propil}-3-butoxifenil)propanoico en forma de aceite incoloro.

RMN (¹H, CDCl₃): 0,98 (t, J=7,4 Hz, 3H); 1,01 (t, J=7 Hz, 3H); 1,49-1,54 (m, 4H); 1,77 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,63-2,67 (m, 6H); 2,92 (t, J=7,6 Hz, 2H); 3,28 (t, J=6,4 Hz, 2H); 3,70 (s, 3H); 4,14 (m, 2H); 6,69 (s, 1H); 6,71 (d, J=7,5 Hz, 2H); 6,79 (m, 2H); 7,04 (dd, J=2,8 Hz, J=7,4 Hz, 1H); 7,20 (dd, J=1,7 Hz, J=7 Hz, 1H).

Ejemplo 6: ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-etanosulfonilo)oxi]-3-metoxifenil]propil}fenil}propanoico

a- 3-{3-Butoxi-4-[3-(4-etanosulfonilo)oxi]-3-metoxifenil}propil}fenil}propanoato de metilo

[0084] Se añaden 0,2 ml (1,6 mmoles) de trietilamina y luego 0,15 ml (1,7 mmoles) de cloruro de etanosulfonilo a una solución de 0,5 g (1,25 mmoles) de 3-{3-butoxi-4-[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoato de metilo (preparado según el ejemplo 1 d) en 3 ml de diclorometano previamente enfriada a -20°C. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, se trata luego la reacción por adición de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 90/10. Se obtienen 618 mg (99%) de 3-{3-butoxi-4-[3-(4-etanosulfonilo)oxi]-3-metoxifenil}propil}fenil}propanoato de metilo en forma de aceite incoloro.

b- Ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-etanosulfonilo)oxi]-3-metoxifenil}propil}fenil}propanoico

[0085] Se añade 1,1 ml (0,85 mmoles) de una solución acuosa de hidróxido de litio de concentración 1 N a una solución de 259 mg (0,6 mmoles) de 3-{3-butoxi-4-[3-(4-etanosulfonilo)oxi]-3-metoxifenil}propil}fenil}propanoato de metilo en 3 ml de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12

horas, se concentra, se recoge luego en agua, se acidifica por adición de una solución de ácido clorhídrico y se extrae después con acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Después de triturar en heptano, se obtienen 208 mg (83%) de ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-etanosulfonilo)-3-metoxifenil]propil}fenil)propanoico en forma de cristales blancos con un punto de fusión de 64°C.

RMN (¹H, CDCl₃): 0,98 (t, J=7,4Hz, 3H); 1,46 (m, 2H); 1,53 (t, J=7,4Hz, 3H); 1,77 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,60-2,69 (m, 6H); 2,92 (t, J=7,6Hz, 2H); 3,29 (c, J=7,4Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,93 (t, J=6,3Hz, 2H); 6,66-6,71 (m, 2H); 6,76-6,78 (m, 2H); 7,02 (d, J=7,5Hz, 1H); 7,19 (d, J=8,7Hz, 1H).

Ejemplo 7: ácido 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfonilo)-3-metoxifenil]propil}-3-(3-fluorobenciloxi)fenil]propanoico

a- 3-Benciloxi-4-yodobenzaldehído

[0086] Se añaden 47 ml (411 mmoles) de cloruro de bencilo a una solución de 93 g (374 mmoles) de 3-hidroxil-4-yodobenzaldehído en 600 ml de metiletilcetona en presencia de 103 g (748 mmoles) de carbonato de potasio. Se calienta el medio de reacción a 78°C durante 18 horas. Se filtra el sólido y se evapora el solvente. Se lava el sólido obtenido con heptano y se obtienen 114 g (90%) de 3-benciloxi-4-yodobenzaldehído en forma de cristales blancos.

b- (E)-3-(3-Benciloxi-4-yodofenil)acrilato de metilo

[0087] Se añaden 170 g (506 mmoles) de (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo a una solución de 114 g (337 mmoles) de 3-benciloxi-4-yodobenzaldehído en 570 ml de tolueno. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas. Se evapora el solvente y se purifica el aceite obtenido por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/diclorometano 50/50. Se obtienen 115 g (87%) de (E)-3-(3-benciloxi-4-yodofenil)-acrilato de metilo en forma de cristales de color amarillo claro.

c- (4-Alil-2-metoxifenil)metanosulfonato de butilo

[0088] Se añaden 5,2 ml (40 mmoles) de cloruro de butanosulfonilo a una solución de 6 g (36 mmoles) de eugenol y 5,5 ml (43 mmoles) de trietilamina en 100 ml de diclorometano previamente enfriada a -20°C. Tras agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, se trata el medio de reacción con agua y acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtienen 10,8 g (100%) de (4-alil-2-metoxifenil)metanosulfonato de butilo.

d- (E)-3-(3-Benciloxi-4-{(E)-3-[4-(butano-1-sulfonilo)-3-metoxifenil]propenil}fenil)acrilato de metilo

[0089] Se añaden 0,3 g (0,8 mmoles) de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 0,1 g (0,4 mmoles) de acetato de paladio (II) y luego 3,4 ml (25 mmoles) de trietilamina a una solución de 7 g (3 mmoles) de (4-alil-2-metoxifenil)-metanosulfonato de butilo y 8,1 g (20 mmoles) de (E)-3-(3-benciloxi-4-yodofenil)acrilato de metilo en 80 ml de dimetilformamida. Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 15 horas. Después de añadir 20 ml de agua y de extraer luego con acetato de etilo, se juntan las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan. Se obtienen 11 g (100%) de 4-{(E)-3-[4-(butano-1-sulfonilo)-3-metoxifenil]propenil}-3-buto-xibenzoato de metilo.

e- 3-(4-{3-[4-(Butano-1-sulfonilo)-3-metoxifenil]propil}-3-hidroxifenil)propanoato de metilo

[0090] Se disuelven 11 g (20 mmoles) de (E)-3-(3-benciloxi-4-{(E)-3-[4-(butano-1-sulfonilo)-3-metoxifenil]propenil}fenil)acrilato de metilo en 100 ml de metanol y se añade luego 1,1 g (10% en masa) de paladio sobre carbón. Se pone el medio de reacción bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 24 horas, se filtra después sobre celita, se aclara con diclorometano y se concentran los jugos de filtración. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 8/2. Se obtienen 8 g (73%) de 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfonilo)-3-metoxifenil]propil}-3-hidroxifenil)propanoato de metilo.

f- 3-[4-{3-[4-(Butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-(3-fluorobenciloxi)fenil]propanoato de metilo

[0091] Se añaden 0,2 g (1,2 mmoles) de carbonato de potasio seguidos de 0,1 ml (0,9 mmoles) de bromuro de 3-fluorobencilo a una solución de 0,4 g (0,8 mmoles) de 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-hidroxifenil)propanoato de metilo. Se agita el medio de reacción a 80°C durante 15 horas, se trata después con agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra.

[0092] Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 8/2. Se obtienen 0,27 g (60%) de 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-(3-fluorobenciloxi)fenil]propanoato de metilo.

g- Ácido 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-(3-fluorobenciloxi)fenil]propanoico

[0093] Se añaden 0,4 g (1 mmol) de hidróxido de litio monohidrato a una solución de 0,3 g (0,5 mmoles) de 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-(3-fluorobenciloxi)fenil]propanoato de metilo correspondiente en 10 ml de una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua (5/1/1). Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas, se trata con agua, se acidifica a pH 4 con ácido acético y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de diclorometano/metanol 97/3. Se obtienen 0,23 g (77%) de ácido 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-(3-fluorobenciloxi)fenil]propanoico en forma de aceite incoloro.

RMN (¹H, CDCl₃): 0,89 (t, J=7,3Hz, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,83-1,93 (m, 4H); 2,55-2,63 (m, 6H); 2,84 (t, J=7,6Hz, 2H); 3,18 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 4,97 (s, 2H); 6,66-6,69 (m, 4H); 6,93 (m, 1H); 7,00 (d, J=7,5Hz, 1H); 7,06-7,17 (m, 3H); 7,26 (m, 1H).

Ejemplo 8: ácido 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-(4-fluorobenciloxi)fenil]propanoico

a- 3-[4-{3-[4-(Butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-(4-fluorobenciloxi)fenil]propanoato de metilo

[0094] Se añaden 0,2 g (1,2 mmoles) de carbonato de potasio seguidos de 0,1 ml (0,9 mmoles) de bromuro de 4-fluorobencilo a una solución de 0,4 g (0,8 mmoles) de 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-hidroxifenil)propanoato de metilo (preparado según el ejemplo 7e). Se agita el medio de reacción a 80°C durante 15 horas, se trata luego con agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra.

Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 8/2. Se obtienen 0,3 g (65%) de 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-(4-fluorobenciloxi)fenil]propanoato de metilo.

b- Ácido 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-(4-fluorobenciloxi)fenil]propanoico

[0095] Se añaden 0,4 g (1 mmol) de hidróxido de litio monohidrato a una solución de 0,3 g (0,5 mmoles) de 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-(4-fluorobenciloxi)fenil]propanoato de metilo correspondiente en 10 ml de una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua (5/1/1). Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas, se trata con agua, se acidifica a pH 4 con ácido acético y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de diclorometano/metanol 97/3. Se obtienen 0,24 g (85%) de ácido 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-(4-fluorobenciloxi)fenil]propanoico en forma de aceite incoloro.

RMN (¹H, CDCl₃): 0,89 (t, J=7,4Hz, 3H); 1,43 (m, 2H); 1,81-1,92 (m, 4H); 2,53-2,61 (m, 6H); 2,84 (t, J=7,6Hz, 1H); 3,19 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,93 (s, 2H); 6,64-6,69 (m, 4H); 6,97-7,01 (m, 3H); 7,08 (d, J=8 Hz, 1H); 7,18-7,31 (m, 2H).

Ejemplo 9: ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-me-toxifenil]propil}-3-ciclopropilmetoxifenil)propanoico

a- 3-(4-{3-[4-(Butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-ciclopropilmetoxifenil)propanoato de metilo

5 [0096] Se añaden 0,2 g (1,2 mmoles) de carbonato de potasio seguidos de 0,12 g (0,9 mmoles) de bromometilciclopropano a una solución de 0,4 g (0,8 mmoles) de 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-hi-droxifenil)propanoato de metilo (preparado según el ejemplo 7e). Se agita el medio de reacción a 80°C durante 15 horas, se trata luego con agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra.

Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 8/2. Se obtienen 0,26 g (61%) de 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-ciclopropilmetoxifenil)propanoato de metilo.

15 b- Ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-ciclopropilmetoxifenil) propanoico

20 [0097] Se añaden 0,4 g (1 mmol) de hidróxido de litio monohidrato a una solución de 0,26 g (0,5 mmoles) de 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-ciclopropilmetoxifenil)propanoato de metilo correspondiente en 10 ml de una mezcla de tetrahidrofurano/meta-nol/agua (5/1/1). Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas, se trata con agua, se acidifica a pH 4 con ácido acético y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de diclorometano/metanol 97/3. Se obtienen 0,24 g (100%) de ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-ciclopropilmetoxifenil)-propanoico en forma de aceite incoloro.

25 RMN (¹H, CDCl₃): 0,25 (m, 2H); 0,52 (m, 2H); 0,90 (t, J=7,3Hz, 3H); 1,17 (m, 1H); 1,42 (m, 2H); 2,56-2,61 (m, 6H); 2,83 (t, J=7,5 Hz, 2H); 3,72 (d, J=6,6 Hz, 2H); 3,78 (s, 3H); 6,58 (s, 1H); 6,63 (dd, J=1,4Hz, J=7,6 Hz, 1H); 6,71-6,73 (m, 2H); 6,96 (d, J=7,6Hz, 1H); 7,11 (d, J=8,6Hz, 1H).

30 Ejemplo 10: ácido 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-2-(3-metoxibenciloxi) fenil] propanoico

a- ácido 3-hidroxi-4-yodobenzoico

35 [0098] Se añaden 1.319 g (1,52 moles) de una solución comercial de hipoclorito de sodio al 9,6% gota a gota a una solución de 200 g (1,45 moles) de ácido 3-hi-droxibenzoico, 61 g (1,52 moles) de hidróxido de sodio en polvo y 228 g (1,52 moles) de yoduro de sodio en 2 l de metanol previamente enfriada a 0°C. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 72 horas. Tras evaporación del metanol, se enfría la solución a 10°C y se acidifica con una solución acuosa de ácido clorhídrico hasta pH 2. Se agita la mezcla durante 2 horas y el producto precipita. Se filtra el producto, se lava abundantemente con agua y se seca a vacío a 50°C. Se obtienen 150 g (39%) de ácido 3-hidroxi-4-yodobenzoico en forma de sólido blanco.

b- 3-Hidroxi-4-yodobenzoato de metilo

45 [0099] Se calienta una solución de 140 g (530 mmoles) de ácido 3-hidroxi-4-yodobenzoico y de 20,2 g (110 mmoles) de ácido para-toluensulfónico en 900 ml de metanol a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, se añaden 700 ml de agua y se agita el medio durante 18 horas. El producto precipita y se filtra. Después de secar a vacío a 50°C, se obtienen 137 g (93%) de 3-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo en forma de sólido blanco.

50 c-3-Bencil-4-yodobenzoato de metilo

55 [0100] Se añaden 47 ml (411 mmoles) de cloruro de bencilo a una solución de 104 g (374 mmoles) de 3-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo y de 103 g (748 mmoles) de carbonato de potasio en 600 ml de metiletiletetona y se calienta luego el medio de reacción a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar, se filtra el medio de reacción, se aclara el precipitado con acetato de etilo y se evapora el filtrado a sequedad. Se recoge el residuo en una mezcla de agua y de acetato de etilo. Se seca la

fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Se obtienen 139 g (100%) de 3-bencil-4-yodobenzoato de metilo en forma de sólido blanco.

d- Alcohol 3-benciloxi-4-yodobencílico

5 **[0101]** Se añade una solución de 139 g (374 mmoles) de 3-bencil-4-yodobenzoato de metilo en 550 ml de tetrahidrofurano gota a gota a una solución de 12,9 g (563 mmoles) de borohidruro de litio en 150 ml de tetrahidrofurano y se calienta luego el medio de reacción a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, se añaden 300 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae el medio de reacción con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Se obtienen 125 g (97%) de alcohol 3-benciloxi-4-yodobencílico en forma de cristales blancos.

e- 3-Benciloxi-4-yodobenzaldehído

15 **[0102]** Se agita una solución de 125 g (370 mmoles) de alcohol 3-benciloxi-4-yodobencílico y 160 g (1,84 moles) de dióxido de manganeso en 750 ml de diclorometano a temperatura ambiente durante 18 horas. Al no ser total la reacción, se añaden de nuevo 160 g (1,84 moles) de dióxido de manganeso y se agita el medio durante 6 horas. Se filtra el medio de reacción sobre celita y se concentra luego el filtrado a vacío. Se obtienen 114 g (92%) de 3-benciloxi-4-yodobenzaldehído en forma de aceite amarillo.

f- (E)-3-(2-Benciloxi-4-yodofenil)acrilato de metilo

20 **[0103]** Se añaden 170 g (506 mmoles) de trifenilfosforanilidenacetato de metilo en porciones a una solución de 114 g (337 mmoles) de 3-benciloxi-4-yodobenzaldehído en 570 ml de tolueno y se calienta el medio de reacción a reflujo durante dos horas. Después de enfriar, se filtra el medio de reacción sobre celita y se concentra luego a vacío. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 80/20. Se obtienen 25 113 g (85%) de (E)-3-(2-benciloxi-4-yodofenil)acrilato de metilo en forma de polvo amarillo.

g- 1-Butanosulfonato de 4-alil-2-metoxifenilo

30 **[0104]** Se añaden 13 ml (0,1 mol) de cloruro de butanosulfonilo gota a gota a una solución de 15 g (0,09 moles) de eugenol y de 16 ml (0,11 moles) de trietilamina en 150 ml de diclorometano previamente enfriada a -20°C. Se agita la mezcla de reacción durante

35 **[0105]** cuatro horas a temperatura ambiente. Se trata la reacción por adición de 50 ml de agua y extracción con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 90/10. Se obtienen 24,3 g (74%) de 1-butano-1-sulfonato de 4-alil-2-metoxifenilo en forma de aceite amarillo.

h- (E)-3-(2-Benciloxi-4-{(E)-3-[4-(butano-1-sulfonilo)-3-metoxifenil]propenil}fenil)acrilato de metilo

40 **[0106]** Se añaden 71 mg (0,2 mmoles) de 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo y 23 mg (0,1 mmol) de acetato de paladio a una solución de 2 g (5,07 mmoles) de (E)-3-(2-benciloxi-4-yodofenil)acrilato de metilo, 1,1 ml (7,6 mmoles) de trietilamina y 2,9 g (5,07 mmoles) de 1-butanosulfonato de 4-alil-2-metoxifenilo en 20 ml de dimetilformamida. Se calienta la mezcla de reacción a 80°C durante cuatro horas. Se trata la reacción por adición de 50 ml de agua y se extrae después con acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan luego los solventes. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 90/10. Se obtienen 2,53 g (91%) de (E)-3-(2-benciloxi-4-{(E)-3-[4-(butano-1-sulfonilo)-3-metoxifenil]propenil}fenil)acrilato de metilo en forma de aceite amarillo.

i- 3-(4-{3-[4-(Butano-1-sulfonilo)-3-metoxifenil]propil}-2-hidroxifenil)propanoato de metilo

55 **[0107]** Se añaden 78 mg (10% en equivalentes máxicos) de paladio sobre carbón al 10% a una solución de 780 mg (1,4 mmoles) de (E)-3-(2-benciloxi-4-{(E)-3-[4-

(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propenil}fenil)acrilato de metilo en 8 ml de metanol. Se pone la mezcla de reacción bajo presión atmosférica de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtra luego sobre celita y se aclara con diclorometano. Se evaporan los solventes y se purifica después el residuo por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 60/40. Se obtienen 610 mg (94%) de 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-2-hidroxifenil)propanoato de metilo en forma de aceite incoloro.

j- 3-[4-{3-[4-(Butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-2-(3-metoxibenciloxi)fenil]propanoato de metilo

[0108] Se añaden 68 µl (0,5 mmoles) de cloruro de 3-metoxibencilo a una solución de 200 mg (0,5 mmoles) de 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-2-hidroxifenil)propanoato de metilo y 89 mg (0,5 mmoles) de carbonato de potasio en 5 ml de metiletilcetona y se calienta luego el medio de reacción a 70°C durante 48 h. Después de enfriar, se añade agua y se extrae luego el medio de reacción con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 7/3. Se obtienen 120 mg (48%) de 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-2-(3-metoxibenciloxi)fenil]propanoato de metilo.

k- Ácido 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-2-(3-metoxibenciloxi)fenil]propanoico

[0109] Se añaden 0,62 ml (0,62 mmoles) de una solución de hidróxido de litio de concentración 1M a una solución de 181,6 mg (0,31 mmoles) de 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-2-(3-metoxibenciloxi)-fenil]propanoato de metilo en 5 ml de tetrahydrofurano. Se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se trata la reacción por adición de 10 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae después con acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Tras evaporación de los solventes, se purifica el residuo por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de diclorometano/metanol 95/5. Se obtienen 162 mg (92%) de ácido 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]-propil}-2-(3-metoxibenciloxi)fenil]propanoico en forma de aceite amarillo.

RMN ¹H (δ, CDCl₃): 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3H); 1,42 (m, 2H); 1,85-1,93 (m, 4H); 2,52 (m, 4H); 2,91 (t, J=7,3 Hz, 2H); 3,2 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 4,99 (s, 2H); 6,65-6,69 (m, 3H); 6,77 (m, 1H); 6,93 (m, 1H); 7,12 (d, J=8Hz, 1H); 7,19 (m, 1H); 7,22-7,24 (m, 2H).

Ejemplo 11: ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-2-butoxifenil)propanoico

a- 3-(4-{3-[4-(Butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-2-butoxifenil)propanoato de metilo

[0110] Se añaden 0,11 ml (0,95 mmoles) de yodobutano a una solución de 400 mg (0,86 mmoles) de 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-2-hidroxifenil)propanoato de metilo (preparado según el ejemplo 10i) y 178 mg (1,29 mmoles) de carbonato de potasio en 10 ml de metiletilcetona y se calienta después la mezcla de reacción a 70°C durante 18 horas. Se trata la reacción por adición de 20 ml de agua y se extrae luego con acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano/acetato de etilo 70/30. Se obtienen 179 mg (40%) de 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-2-butoxifenil)propanoato de metilo en forma de aceite incoloro.

b- Ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-2-butoxifenil)propanoico

[0111] Se añaden 0,66 ml (0,66 mmoles) de una solución acuosa de hidróxido de litio de concentración 1 M a una solución de 171 mg (0,33 mmoles) de 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-2-butoxifenil)propanoato de metilo en 3 ml de tetrahydrofurano y se agita después la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. Tras evaporación a sequedad, se recoge el medio de reacción en 10 ml de agua y se acidifica con ácido acético hasta pH 4 y se extrae después con

acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. Se evaporan los solventes y se purifica luego el residuo por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de diclorometano/metanol 99/1. Se obtienen 99 mg (60%) de ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-2-butoxifenil)propanoico en forma de aceite amarillo.

RMN ¹H (δ, CDCl₃): 0,97 (t, J=7,3 Hz, 3H); 1,01 (t, J=7,3 Hz, 3H); 1,49-1,55 (m, 4H); 1,80 (m, 2H); 1,82-1,90 (m, 4H); 2,62-2,68 (m, 6H); 2,94 (t, J=7,5 Hz, 2H); 3,30 (t, J=7,8 Hz, 2H); 3,87 (s, 3H); 3,98 (t, J=6,3 Hz, 2H); 6,67 (s, 1H); 6,70 (d, J=7,6 Hz, 1H); 6,78-6,80 (m, 2H); 7,08 (d, J=7,5 Hz, 1H); 7,21 (d, J=8,7 Hz, 1H).

10 Ejemplo 12: PRUEBAS DE TRANSACTIVACIÓN DE PPAR EN CURVAS CRUZADAS

[0112] La activación de los receptores PPAR por un agonista (activador) en células HeLN conduce a la expresión de un gen indicador, la luciferasa, que, en presencia de un sustrato, genera luz. La modulación de los receptores PPAR es medida cuantificando la luminiscencia producida después de incubar las células en presencia de un agonista de referencia. Los ligandos desplazarán el agonista de su sitio. Se realiza la medición de la actividad por cuantificación de la luz producida. Esta medición permite determinar la actividad moduladora de los compuestos según la invención mediante la determinación de la constante que representa la afinidad de la molécula por el receptor PPAR. Al poder fluctuar este valor según la actividad basal y la expresión del receptor, se le denomina Kd aparente (KdApp en nM).

[0113] Para determinar esta constante, se realizan «curvas cruzadas» del producto de ensayo contra un agonista de referencia en placa de 96 pocillos: se disponen 10 concentraciones del producto de ensayo más una concentración 0 en fila y se disponen 7 concentraciones del agonista más una concentración 0 en columna. Esto representa 88 puntos de medición para 1 producto y 1 receptor. Los 8 pocillos restantes son utilizados para controles de repetibilidad.

[0114] En cada pocillo, las células están en contacto con una concentración del producto de ensayo y una concentración del agonista de referencia, el ácido 2-(4-{2-[3-(2,4-difluorofenil)-1-heptilureido]etil}fenilsulfanil)-2-metilpropiónico para PPAR α , el ácido {2-metil-4-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-ilmetilsulfanil]fenoxi}acético para PPAR δ y la 5-{4-[2-(metilpiridin-2-ilamino)etoxi]bencil}tiazolidino-2,4-diona para PPAR γ . Se realizan igualmente mediciones para los controles de agonistas totales con los mismos productos.

[0115] Las líneas celulares HeLN utilizadas son transfectantes estables que contienen los plásmidos ERE- β Glob-Luc-SV-Neo (gen indicador) y PPAR (α , δ , γ) Gal-hPPAR. Se siembran estas células en placas de 96 pocillos a razón de 10.000 células por pocillo en 100 μ l de medio DMEM sin rojo de fenol y suplementado con un 10% de suero de ternera deslipidado. Se incuban entonces las placas a 37°C con un 7% de CO₂ durante 16 horas.

[0116] Se añaden las diferentes diluciones de los productos de ensayo y del ligando de referencia a razón de 5 μ l por pocillo. Se incuban entonces las placas durante 18 horas a 37°C con un 7% de CO₂.

[0117] Se elimina el medio de cultivo por inversión y se añaden 100 μ l de una mezcla 1:1 de PBS/Luciferina a cada pocillo. Después de 5 minutos, se leen las placas mediante el lector de luminiscencia.

[0118] Estas curvas cruzadas permiten determinar las CA₅₀ (concentración a la cual se observa un 50% de activación) del ligando de referencia a diferentes concentraciones de producto de ensayo. Estas CA₅₀ son utilizadas para calcular la regresión de Schild trazando una recta que responde a la ecuación de Schild («Quantitation in receptor pharmacology», Terry P. Kenakin, Receptors and Channels, 2001, 7, 371-385), que conduce a la obtención de los valores de Kdapp (en nM).

[0119] Resultados de transactivación:

Compuestos	PPAR alfa Kdapp (en nM)	PPAR delta Kdapp (en nM)	PPAR gamma Kdapp (en nM)
Referencia 1: ácido 2-(4-{2-[3-(2,4-difluoro-rofenil)-1-heptilureido]etil}fenilsulfanil)-2-metilpropiónico	200	n.a.	n.a.
Referencia 2: ácido {2-metil-4-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-ilmetilsulfanil]fenoxi}acético	n.a.	10	n.a.
Referencia 3: 5-{4-[2-(metilpiridin-2-ilamino)etoxil]bencil}tiazolidino-2,4-diona	n.a.	n.a.	30
Ejemplo 5	9999	9999	8

5 [0120] Estos resultados muestran la afinidad de los compuestos por los receptores PPAR y más particularmente la especificidad de la afinidad de los compuestos de la invención por el subtipo PPAR γ en comparación con la afinidad de los compuestos por el subtipo PPAR α o por el subtipo PPAR δ .

EJEMPLO 13: COMPOSICIONES

10 [0121] En este ejemplo, se ilustran diversas formulaciones concretas a base de los compuestos según la invención.

A- VÍA ORAL

[0122]

(a) Comprimido de 0,2 g

15 - Compuesto del ejemplo 5 0,001 g
 - Almidón 0,114 g
 - Fosfato bicálcico 0,020 g
 - Sílice 0,020 g
 - Lactosa 0,030 g
 - Talco 0,010 g
 20 - Estearato de magnesio 0,005 g

(b) Suspensión bebible en ampollas de 5 ml

25 - Compuesto del ejemplo 4 0,001 g
 - Glicerina 0,500 g
 - Sorbitol al 70% 0,500 g
 - Sacarinato de sodio 0,010 g
 - Parahidroxibenzoato de metilo 0,040 g
 - Aroma cs
 - Agua purificada csp 5 ml

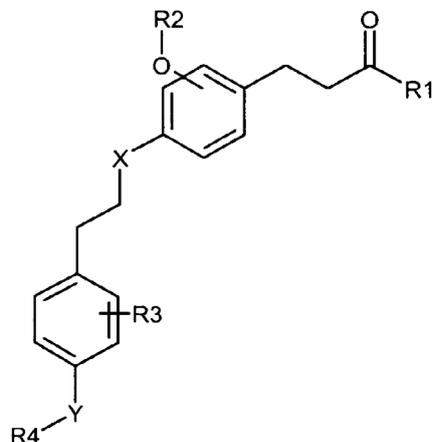
(c) Comprimido de 0,2 g

30 - Compuesto del ejemplo 1 0,050 g
 - Lactosa monohidrato 0,132 g
 - Crospovidona 0,007 g
 - Povidona 0,005 g
 - Aerosil 200 0,004 g
 35 - Estearato de magnesio 0,002 g

	(d) Suspensión bebible en ampollas de 10 ml	
	- Compuesto del ejemplo 4	0,200 g
	- Glicerina	1,000 g
	- Sorbitol al 70%	1,000 g
5	- Sacarinato de sodio	0,010 g
	- Parahidroxibenzoato de metilo	0,080 g
	- Aroma	csp
	- Agua purificada	csp 10 ml
	B- <u>VÍA TÓPICA</u>	
10	[0123]	
	(a) Ungüento	
	- Compuesto del ejemplo 5	0,020 g
	- Miristato de isopropilo	81,700 g
	- Aceite de vaselina fluido	9,100 g
15	- Sílice ("Aerosil 200")	9,180 g
	(b) Ungüento	
	- Compuesto del ejemplo 3	0,300 g
	- Vaselina blanca códex	csp 100 g
	(c) Crema de agua-en-aceite no iónica	
20	- Compuesto del ejemplo 7	0,100 g
	- Mezcla de alcoholes de lanolina emulsivos, de ceras y de aceites ("Eucerine anhydre")	39,900 g
	- Parahidroxibenzoato de metilo	0,075 g
	- Parahidroxibenzoato de propilo	0,075 g
25	- Agua desmineralizada estéril	csp 100 g
	(d) Loción	
	- Compuesto del ejemplo 8	0,100 g
	- Polietilenglicol (PEG 400)	69,900 g
	- Etanol al 95%	30,000 g
30	(e) Ungüento hidrofóbico	
	- Compuesto del ejemplo 5	0,300 g
	- Miristato de isopropilo	36,400 g
	- Aceite de silicona ("Rhodorsil 47 V 300")	36,400 g
	- Cera de abeja	13,600 g
35	- Aceite de silicona ("Abil 300.000 cst")	csp 100 g
	(f) Crema de aceite-en-agua no iónica	
	- Compuesto del ejemplo 5	1,000 g
	- Alcohol cetílico	4,000 g
	- Monoestearato de glicerol	2,500 g
40	- Estearato de PEG 50	2,500 g
	- Manteca de karité	9,200 g
	- Propilenglicol	2,000 g
	- Parahidroxibenzoato de metilo	0,075 g
	- Parahidroxibenzoato de propilo	0,075 g
45	- Agua desmineralizada estéril	csp 100 g

REIVINDICACIONES

1. Compuesto **caracterizado por** responder a la fórmula general (I) siguiente:



(I)

en la cual:

- 5
- R₁ representa un radical hidroxilo o un radical alcoxi;
 - R₂ representa un hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical aralquilo eventualmente sustituido o un radical poliéter;
 - R₃ representa un hidrógeno, un halógeno, un radical alquilo o un radical alcoxi;
- 10
- R₄ representa un radical alquilo, un radical arilo eventualmente sustituido o un radical aralquilo eventualmente sustituido;
 - X representa un átomo de oxígeno o un radical CH₂;
 - Y representa un átomo de oxígeno, un radical NR₅ o un radical OSO₂, OCO, NR₅CO o NR₅SO₂; y
- 15
- R₅ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

así como sus sales con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y sus hidratos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado por** presentarse en forma de sal de un metal alcalino o alcalinotérreo o de sal con una amina orgánica.

20

3. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado por** presentarse, cuando posee una función amina, en forma de sal de ácido inorgánico o de sal de ácido orgánico.

25

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por** representar dicho radical alquilo una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, de 1 a 12 átomos de carbono.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por** seleccionar dicho radical alquilo entre los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, amilo y hexilo.

30

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por** representar dicho radical cicloalquilo una cadena hidrocarbonada saturada cíclica de 3 a 7 átomos de carbono.

- 5 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por** seleccionar dicho radical arilo eventualmente sustituido entre un fenilo y un naftilo eventualmente sustituidos por uno o más átomos o grupos de átomos seleccionados entre un alquilo, un alcoxi, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro.
- 10 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por** seleccionar dicho radical aralquilo eventualmente sustituido entre los radicales bencilo y fenetilo eventualmente sustituidos por uno o más átomos o grupos de átomos seleccionados entre un alquilo, un alcoxi, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro.
- 15 9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por** seleccionar dicho átomo de halógeno entre los átomos de flúor, de cloro, de bromo y de yodo.
- 20 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por** seleccionar dicho radical alcoxi entre los radicales metoxi, etoxi, isopropiloxi, n-propiloxi, terc-butoxi, n-butoxi, n-pentiloxi y n-hexiloxi.
- 25 11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por** seleccionar dicho radical poliéter entre los radicales de 1 a 7 átomos de carbono interrumpidos por al menos un átomo de oxígeno, y preferentemente entre los radicales metoxietoxi, etoxietoxi, metoxietilo, etoxietilo y metoxietoxietoxi.
- 30 12. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado por** ser seleccionado dentro del grupo constituido por:
1. ácido 3-{4-[3-(4-benciloxi-3-metoxifenil)propil]-3-butoxifenil}propanoico
 2. ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-etoxi-3-metoxifenil)propil]-fenil}propanoico
 3. ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-butoxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoico
 4. ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-metanosulfoniloxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoico
 - 30 5. ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-butoxifenil)propanoico
 6. ácido 3-{3-butoxi-4-[3-(4-etanosulfoniloxi-3-metoxifenil)propil]fenil}propanoico
 - 35 7. ácido 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-(3-fluorobenciloxi)fenil]propanoico
 8. ácido 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-(4-fluorobenciloxi)fenil]propanoico
 9. ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-ciclopropilmetoxifenil)propanoico
 - 40 10. ácido 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-2-(3-metoxibenciloxi)fenil]propanoico
 - 45 11. ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-2-butoxifenil)propanoico.
 12. 3-[4-[3-(4-acetilaminofenil)propil]-3-(2-metoxietoxi)fenil]propanoato de metilo
 13. 3-(4-{3-[4-(acetilmetilamino)fenil]propil}-3-metoxifenil)propanoato de metilo
 14. ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)fenil]propil}-3-hidroxifenil)propanoico
 - 50 15. ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfonilamino)fenil]propil}-3-butoxifenil)propanoico
 16. ácido 3-[4-(2-{4-[(3-clorobenzoil)metilamino]fenil}-etoxi)-3-(2-etoxietoxi)fenil]propanoico

17. ácido 3-[3-butoxi-4-(2-{4-[metil-(2-p-toliletanosulfonil)amino] fenil} etoxi) fenil]propanoico

18. ácido 3-(4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-3-metoxifenil]propil}-3-butoxifenil) propanoico

5 19. 3-{3-butoxi-4-[3-(4-etoxi-3-fluorofenil)propil]fenil}propanoato de metilo

20. ácido 3-[4-{3-[4-(butano-1-sulfoniloxi)-2-metoxifenil]propil}-3-(2-etoxietoxi) fenil]propanoico

21. ácido 3-(4-{3-[3-cloro-4-(hexano-1-sulfoniloxi)fenil]propil}-3-etoxifenil) Propanoico

10

22. ácido 3-{4-[2-(3-cloro-4-etoxifenil)etoxi]-3-metoxifenil}propanoico

23. butirato de 4-{3-[4-(2-carboxietil)-2-metoxifenil]-propil}fenilo.

13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado por** presentar una al menos de las características siguientes:

15

- R₁ es un radical hidroxilo,
- R₂ representa un radical alquilo o un radical poliéter,
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi o un halógeno,
- R₄ representa un radical alquilo,
- X representa un átomo de oxígeno o un grupo CH₂,

20

- Y representa un encadenamiento -NR₅SO₂ o un encadenamiento -OSO₂, siendo un átomo de hidrógeno o un radical alquilo.

14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado por** presentar una al menos de las características siguientes:

25

- R₁ es un radical hidroxilo,
- R₂ representa un radical alquilo inferior,
- R₃ representa un radical alcoxi inferior,
- R₄ representa un radical alquilo inferior,
- X representa un átomo de oxígeno o un grupo CH₂,
- Y representa un encadenamiento -OSO₂.

30

15. Composición cosmética, **caracterizada por** incluir, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

35

16. Composición según la reivindicación 15, **caracterizada por** estar comprendida la concentración de compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 14 entre el 0,001% y el 3% en peso con respecto al peso total de la composición.

17. Utilización cosmética de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 14 o de una composición tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 15 ó 16 para la higiene corporal o capilar.

40

18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 a modo de medicamento.

19. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la fabricación de un medicamento destinado a regular y/o a restaurar el metabolismo de los lípidos cutáneos.

45

20. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento:

- 5 - de las afecciones dermatológicas ligadas a un trastorno de la queratinización basado en la diferenciación y en la proliferación, especialmente los acné vulgares, comedonianos, polimorfos y rosácea, los acné noduloquísticos y los conglobata, los acné seniles y los acné secundarios, tales como el acné solar, medicamentoso o profesional;
- de las ictiosis, de los estados ictiosiformes, de la enfermedad de Darrier, de las queratodermias palmoplantares, de las leucoplasias y de los estados leucoplasiformes y del liquen cutáneo o mucoso (bucal);
- 10 - de las afecciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin alteración de la proliferación celular, especialmente la psoriasis cutánea, mucosa o ungueal, el reumatismo psoriásico, la atopia cutánea, tal como el eczema, la atopia respiratoria o la hipertrofia gingival;
- 15 - de las proliferaciones dérmicas o epidérmicas benignas o malignas, de origen vírico o no, especialmente las verrugas vulgares, las verrugas planas, la epidermodisplasia verruciforme, las papilomatosis orales o floridas y el linfoma T;
- de las proliferaciones que pueden estar inducidas por los ultravioletas, especialmente de los epitelomas baso- y espinocelulares;
- de las lesiones precancerosas cutáneas, especialmente los queratoacantomas;
- 20 - de las dermatosis inmunes, especialmente el lupus eritematoso;
- de las enfermedades inmunes bullosas;
- de las enfermedades del colágeno, especialmente la esclerodermia;
- de las afecciones dermatológicas o generales con componente inmunológico;
- 25 - de trastornos cutáneos debidos a una exposición a las radiaciones U.V, del envejecimiento de la piel fotoinducido o cronológico o de las pigmentaciones y de las queratosis actínicas, o toda patología asociada al envejecimiento cronológico o actínico, especialmente la xerosis;
- 30 - de las alteraciones de la función sebácea, especialmente la hiperseborrea del acné o la seborrea simple;
- de las alteraciones de la cicatrización o de las estrías;
- de los trastornos de la pigmentación, tales como la hiperpigmentación, el melasma, la hipopigmentación o el vitíligo;
- 35 - de las afecciones del metabolismo de los lípidos, como la obesidad, la hiperlipemia o la diabetes no insulino-dependiente;
- de las afecciones inflamatorias, tales como la artritis;
- de los estados cancerosos o precancerosos;
- de la alopecia de diferentes orígenes, especialmente la alopecia debida a la quimioterapia o a las radiaciones;
- 40 - de las alteraciones del sistema inmunitario, tales como el asma, la diabetes azucarada de tipo I, la esclerosis en placa u otras disfunciones selectivas del sistema inmunitario;
- de las afecciones del sistema cardiovascular, tales como la arteriosclerosis o la hipertensión.
- 45 **21.** Composición farmacéutica, **caracterizada por** incluir, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
- 22.** Composición según la reivindicación 21, **caracterizada por** estar comprendida la concentración de compuesto(s) según una de las reivindicaciones 1 a 14

entre el 0,001% y el 10% en peso con respecto al peso total de la composición.

23. Composición según la reivindicación 21, **caracterizada por** estar comprendida la concentración de compuesto(s) según una de las reivindicaciones 1 a 14 entre el 0,01% y el 1% en peso con respecto al peso total de la composición.

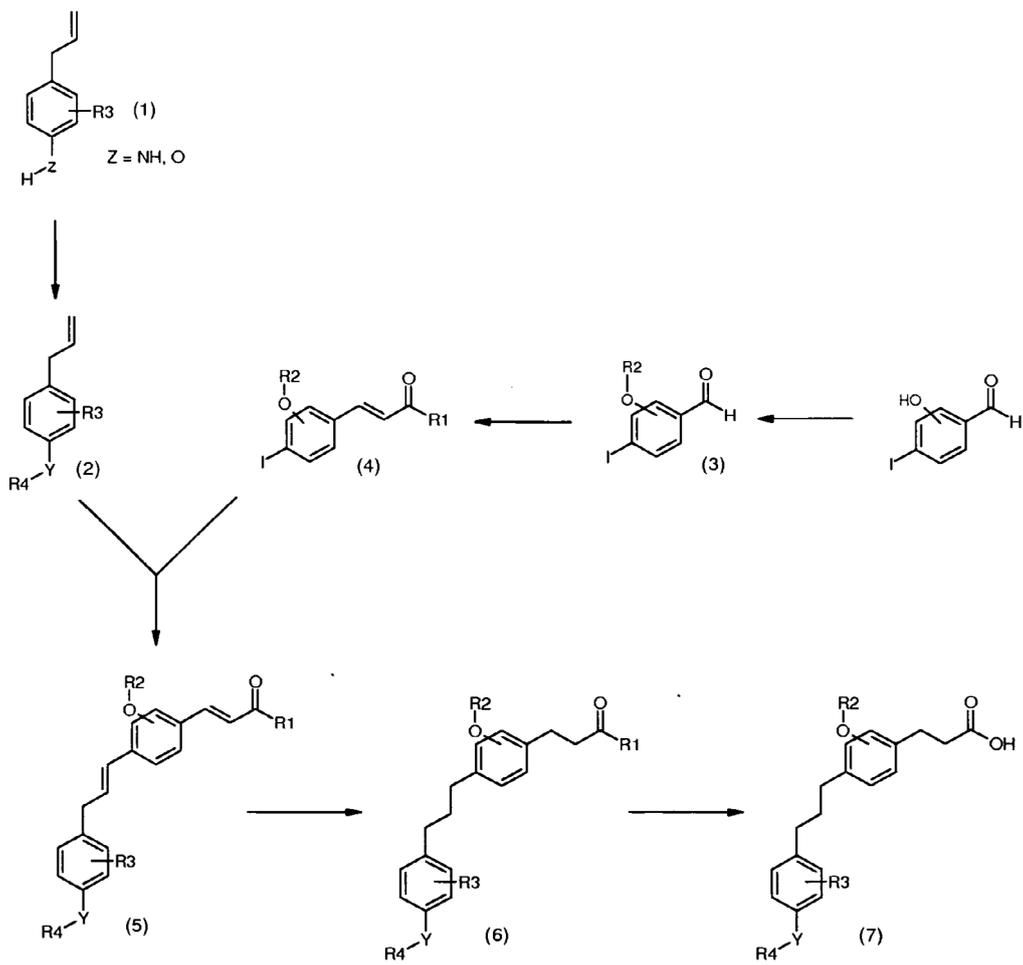


Figura 1

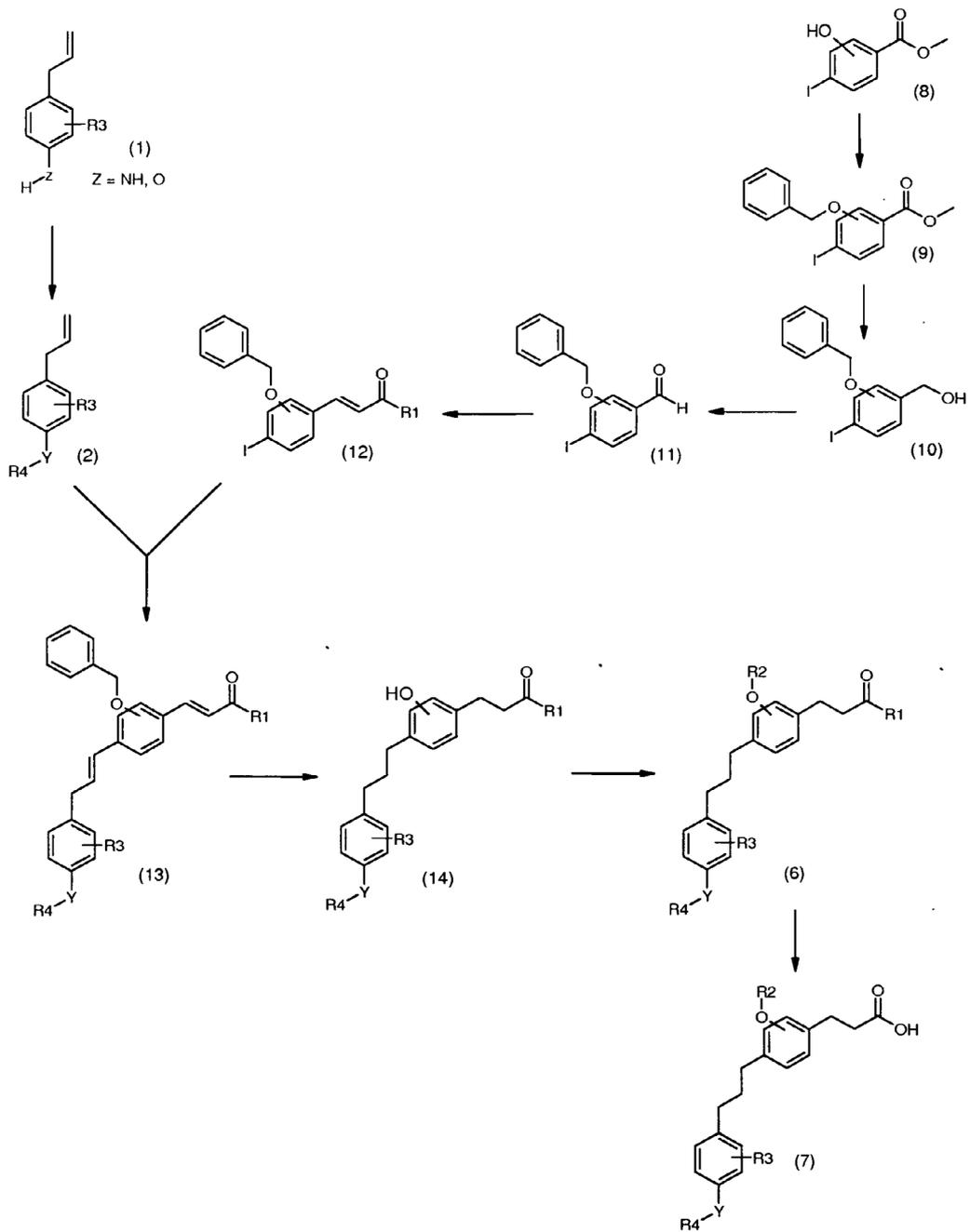


Figura 2

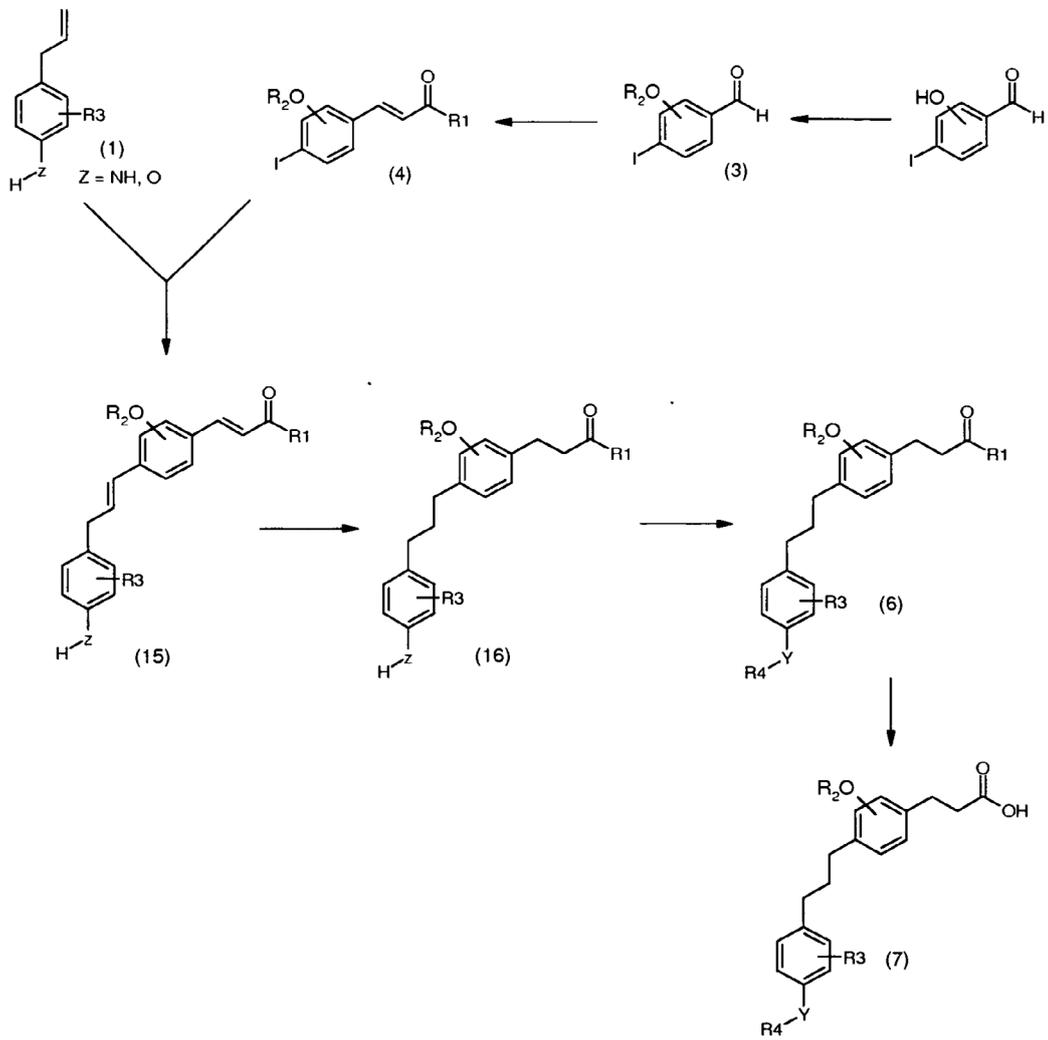


Figura 3

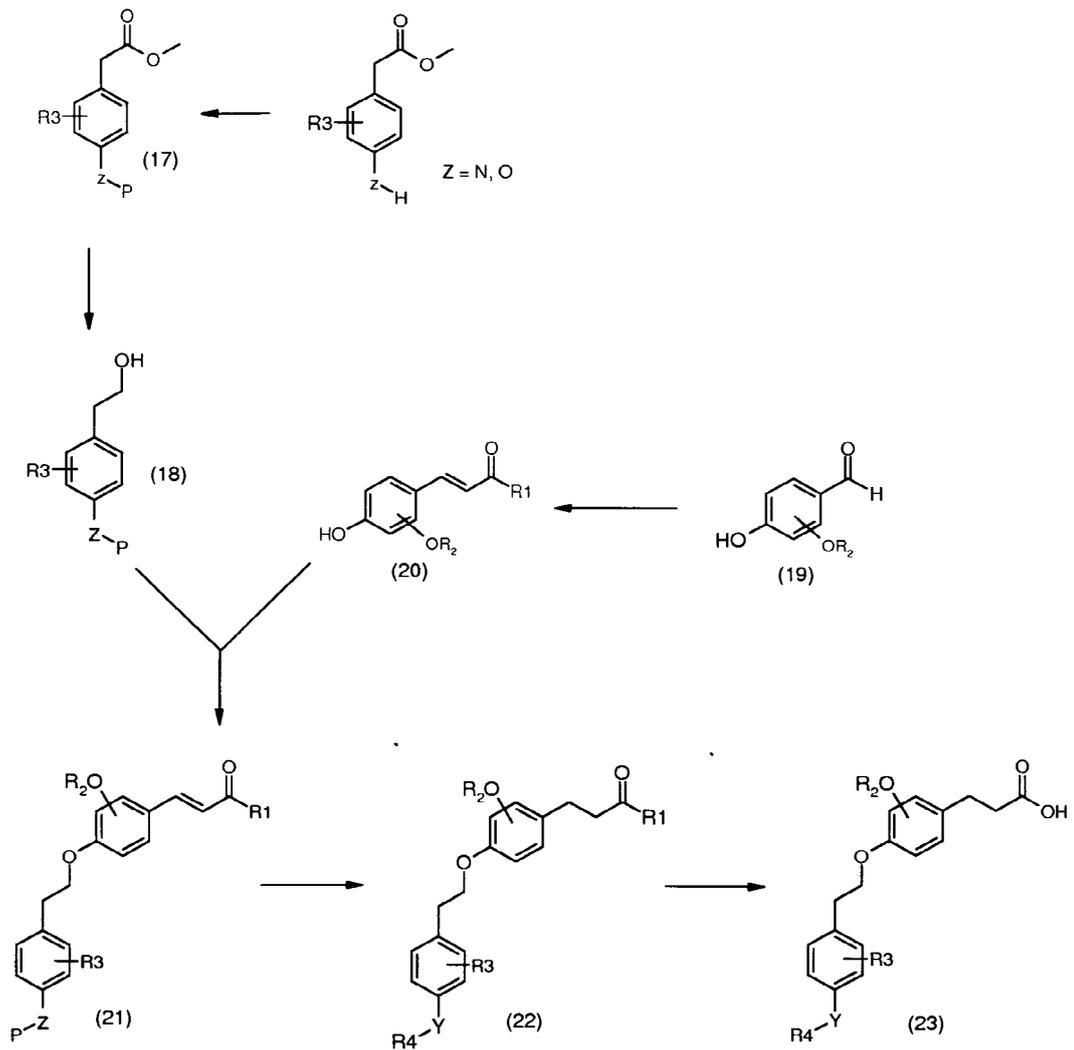


Figura 4