



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 584**

51 Int. Cl.:  
**C07D 333/38** (2006.01)  
**A61K 31/381** (2006.01)  
**A61Q 19/08** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05817959 .9**  
96 Fecha de presentación : **17.11.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1814871**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.08.2007**

54 Título: **Compuestos que modulan receptores de tipo PPAR y el uso de los mismos en composiciones cosméticas o farmacéuticas.**

30 Prioridad: **19.11.2004 FR 04 12326**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.06.2011**

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

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

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 360 584 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).

## DESCRIPCION

Compuestos que modulan receptores de tipo ppar y el uso de los mismos en composiciones cosméticas o farmacéuticas.

5 La invención se refiere, como nuevos y útiles productos industriales, a una nueva clase de compuestos que son moduladores de receptores del tipo de Receptores Activados por Proliferadores de Peroxisomas del subtipo  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ). La invención también se refiere a un proceso para su preparación y a su uso en composiciones farmacéuticas destinadas para usar en medicina humana o veterinaria o, como alternativa, en composiciones cosméticas.

10 La actividad de los receptores del tipo PPAR se ha sometido a muchos estudios. Como guía puede mencionarse la publicación titulada "Differential Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Subtypes During the Differentiation of Human Keratinocytes", Michel Rivier y col, J. Invest. Dermatol 111,1998, páginas 1116-1121, en la que se enumera una gran cantidad de referencias bibliográficas relacionadas con receptores del tipo PPAR. Como guía, puede mencionarse también, el informe titulado "The PPARs From orphan receptor to Drug Discoveri", Timothy M. Willson, Peter J. Brown, Daniel D. Sternbach y Brad R. Henke, J. Med. Chem., 2000, Vol.43, Pág. 527-550.

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

Se han identificado y descrito tres subtipos de PPAR humanos: PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  y PPAR $\delta$  (o NUC1).

El PPAR $\alpha$  se expresa principalmente en el hígado, mientras que el PPAR $\delta$  es ubicuo.

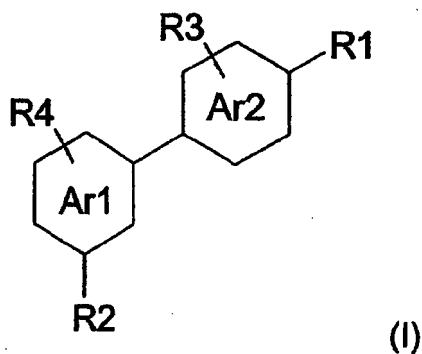
20 El PPAR $\gamma$  es el más ampliamente estudiado de los tres subtipos. Todas las referencias sugieren una función crítica del PPAR $\gamma$  en cuanto a la regulación de la diferenciación de los adipocitos, donde se expresa extremadamente. También tiene una función clave en la homeostasis lipídica sistémica.

En particular se ha descrito en la solicitud de patente WO 96/33724 que los compuestos selectivos de PPAR $\gamma$ , tales como una prostaglandina J2 o D2, son posibles agentes activos para el tratamiento de la obesidad y la diabetes.

25 Además, la firma solicitante ha descrito compuestos de PPAR $\gamma$  y/o el uso de los mismos en el documento FR 2 773 075, que describe el uso de compuestos activadores de PPAR $\gamma$  en la preparación de una composición farmacéutica, destinándose la composición al tratamiento de trastornos en la piel asociados con una anomalía de diferenciación celular epidérmica.

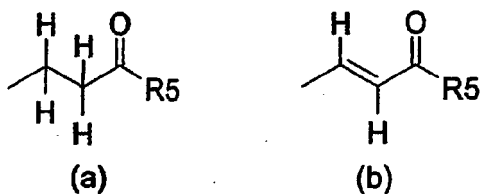
Uno de los objetivos de la presente invención es proponer una nueva clase de compuestos moduladores de PPAR $\gamma$  que muestren muy buena afinidad específica para PPAR $\gamma$ .

30 Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos que se corresponden con la fórmula general (I) a continuación:



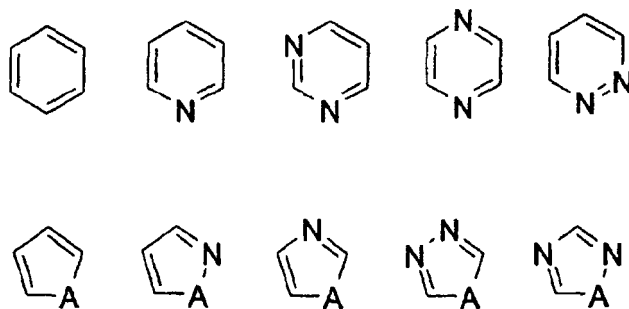
en la que:

R1 representa un radical de fórmula (a) o (b) a continuación:



teniendo R5 los significados que se dan a continuación,

- R2 representa un radical de fórmula  $(CH_2)_m-NR_6-CQ-(NH)_nR_7$ ; teniendo Q, R6, R7, m y n los mismos significados que se dan a continuación,
- 5 - R3 y R4, que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo lineal o cíclico de 1 a 12 átomos de carbono que puede estar interrumpido con átomos de oxígeno, flúor o nitrógeno, un radical hidroxilo, un radical alcoxi que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un radical poliéter, un radical aralquilo o un radical ariloxi;
- R5 representa un radical hidroxilo, un radical OR8 o un radical hidroxilamina;
- 10 definiéndose R8 a continuación,
- R6 representa un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono;
- R7 representa un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alquilo, un radical aralquilo, un radical heteroarilo o un radical heterocíclico;
- R8 representa un radical alquilo, arilo o aralquilo;
- 15 - m y n pueden tomar los valores 0 ó 1;
- Q representa un átomo de oxígeno o azufre;
- Ar1 y Ar2 pueden ser idénticos o diferentes y representan un radical aromático de fórmula:



- 20 que, cuando es un radical arilo, puede estar mono o disustituido con un átomo de halógeno, un radical  $CF_3$ , un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alcoxi que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, una función nitro, un radical poliéter, un radical arilo, un radical benzoílo, un grupo éster alquílico, un ácido carboxílico, un radical hidroxilo opcionalmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo, o una función amino opcionalmente protegida con un grupo acetilo o benzoílo, u opcionalmente sustituida con al menos un alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono;
- 25 y que, cuando es un radical heteroarilo, está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, un alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, un radical arilo, una función nitro, un radical poliéter, un radical heteroarilo, un grupo benzoílo, un grupo éster alquílico, un ácido carboxílico, un hidroxilo opcionalmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo, o una función imino opcionalmente protegida con un grupo acetilo o benzoílo, u opcionalmente sustituida con al menos un alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono
- 30 - A representa un átomo de azufre o de oxígeno o un radical N-R9;
- R9 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

se entiende que, cuando Ar1 o Ar2 es un radical arilo, entonces Ar2 o Ar1 es necesariamente un radical heteroarilo, y los isómeros ópticos y geométricos de dichos compuestos de fórmula (I), y también las sales de los mismos.

En particular, cuando los compuestos de acuerdo con la invención están en forma de sales, son sales de un metal alcalino, en particular una sal de sodio o de potasio, o sales de metales alcalinotérreos o sales de aminas orgánicas, más particularmente de aminoácidos, tales como arginina o lisina. En el caso de compuestos que contienen heterociclos de nitrógeno, las sales pueden ser ácidos minerales u orgánicos.

5 De acuerdo con la presente invención, la expresión "radical hidroxilo" se refiere a un radical -OH.

La expresión "átomo de halógeno" se refiere un átomo de flúor, cloro o bromo.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "radical alquilo que contiene 1 a 12 átomos de carbono" se refiere a un radical, saturado o insaturado, lineal o cíclico, opcionalmente sustituido, hidrogenado o fluorado que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, que pueden estar interrumpidos con un heteroátomo, y los radicales alquilo que  
10 contienen de 1 a 12 átomos de carbono son preferiblemente radicales metilo, etilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, hexilo, heptilo, octilo, decilo, ciclopentilo, ciclohexilo o metilenciclopropilo.

Los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono serán preferiblemente radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, c-propilo, metilciclopropilo, n-butilo, i-butilo o t-butilo.

La expresión "radical alcoxi que contiene de 1 a 7 átomos de carbono" se refiere a un radical metoxi, etoxi, isopropiloxi, metilciclopropiloxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, benciloxi, ariloxi o fenoxi, que puede estar opcionalmente sustituido con un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono o un radical alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

La expresión "radical poliéter" se refiere a un radical poliéter que contiene de 1 a 6 átomos de carbono interrumpidos con al menos un átomo de oxígeno, tal como radicales metoximetoxi, etoximetoxi o metoxietoximetoxi.

La expresión "radical aralquilo" se refiere a un radical bencilo, fenetilo o 2-naftilmetilo, que puede estar mono o disustituido con un átomo de halógeno, un radical CF<sub>3</sub>, un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alcoxi que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, una función nitro, un radical poliéter, un radical arilo, un radical benzoilo, un grupo éster alquílico, un ácido carboxílico, un radical hidroxilo opcionalmente protegido con un grupo acetilo o benzoilo, o una función amino opcionalmente protegida con un grupo acetilo o benzoilo, u opcionalmente sustituida con un alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono.  
25

La expresión "radical arilo" se refiere a un radical fenilo, bifenilo, cinnamilo o naftilo, que puede estar mono o disustituido con un átomo de halógeno, un radical CF<sub>3</sub>, un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alcoxi que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, una función nitro, un radical poliéter, un radical arilo, un radical benzoilo, un grupo éster alquílico, un ácido carboxílico, un radical hidroxilo opcionalmente protegido con un grupo acetilo o benzoilo, o una función amino opcionalmente protegida con un grupo acetilo o benzoilo, u opcionalmente sustituida con al menos un alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono.  
30

La expresión "radical heteroarilo" se refiere a un radical arilo interrumpido con uno o más heteroátomos, tales como un radical piridilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, quinazolinilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, quinoxalilo, indolilo o benzofurilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, un alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, un radical arilo, una función nitro, un radical poliéter, un radical heteroarilo, un radical benzoilo, un grupo éster alquílico, un ácido carboxílico, un hidroxilo opcionalmente protegida con un grupo acetilo o benzoilo, o una función amino opcionalmente protegida con un grupo acetilo o benzoilo, u opcionalmente sustituida con al menos un alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono.  
35

La expresión "radical heterocíclico" se refiere preferiblemente a un radical morfolino, piperidino, piperazino, 2-oxo-1-piperidilo o 2-oxo-1-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con al menos un alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, un radical arilo, una función nitro, un radical poliéter, un radical heteroarilo, un radical benzoilo, un grupo éster alquílico, un ácido carboxílico, un hidroxilo opcionalmente protegido con un grupo acetilo o benzoilo, o una función amino opcionalmente protegida con un grupo acetilo o benzoilo, u opcionalmente sustituida con al menos un alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono.  
40  
45

Entre los compuestos de fórmula (I) anteriores incluidos dentro del contexto de la invención, puede hacerse mención especial a los siguientes compuestos solos o en forma de una mezcla:

1. Ácido 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}tiofen-2-il)acrílico
2. Ácido 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}tiofen-2-il)propanoico
- 50 3. Ácido 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}furan-2-il)-acrílico
4. Ácido 3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}-fenil)acrílico
5. Ácido 3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}-fenil)propanoico

6. Ácido 3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}-propanoico
7. Ácido 3-{6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il}-propanoico
8. Acetato de 2-[4-(2-carboxietil)fenil]-4-(3-heptil-1-metilureido)piridinio
9. Ácido 3-{5-[3-(3-pentil-1-metilureido)fenil]pirimidin-2-il}acrílico
- 5 10. Ácido 3-{5-[3-(3-pentil-1-metilureido)fenil]pirimidin-2-il}propanoico
11. Clorhidrato de 2-[2-butoxi-4-(2-carboxietil)fenil]-6-(1-metil-3-pentilureido)piridinio
12. Clorhidrato de 2-[2-butoxi-4-(2-carboxietil)fenil]-6-(1-metil-3-heptilureido)piridinio
13. Clorhidrato de 2-[4-(2-carboxietil)-2-etoxifenil]-6-(3-heptil-1-metilureido)piridinio
14. Ácido 3-(3-butoxi-4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
- 10 15. Ácido 3-(3-butoxi-4-(5-[(4-metoxibenzoil)metilamino]-metiltiofen-3-il)fenil)propanoico
16. Ácido 3-(3-butoxi-4-(5-[(3-metoxibenzoil)metilamino]-metil)tiofen-3-il)fenil)propanoico
17. Ácido 3-{5-[4-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]furan-2-il}propanoico
18. Ácido 3-{5-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)furan-2-il}propanoico
19. Ácido 3-(5-{3-[3-(3,5-dimetoxifenil)-1-etilureido]fenil}-3-metilfuran-2-il)propanoico
- 15 20. Ácido 3-(5-{6-[3-(4-etoxifenil)-1-etilureido]pirid-2-il}-furan-2-il)propanoico
21. Ácido 3-(2-metil-4-{6-[1-metil-3-(4-metilpentil)ureido]-pirid-2-il}fenil)propanoico
22. 3-{4-[6-(1-Etil-3-naftalen-2-ilureido)pirid-2-il]-2-fluorofenil}propanoato de metilo.
23. 3-(4-{6-[3-(4-Butoxifenil)-1-metilureido]pirid-2-il}fenil)-N-hidroxipropionamida
24. Ácido 3-{3-ciclopropilmetoxi-4-[6-(1-metil-3-pentilureido)-pirid-2-il]fenil}propanoico
- 20 25. Ácido 3-{4-[6-(1-etil-3-feniltioureido)pirid-2-il]-3-propoxifenil}propanoico
26. Ácido 3-{3-etoxi-4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]-fenil}propanoico
27. Ácido 3-{4-[6-(3-hexil-1-metilureido)pirid-2-il]-3-isopropoxifenil}propanoico
28. Ácido 3-[4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]-3-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]propanoico
29. Ácido 3-{3-(2-dimetilaminoetoxi)-4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
- 25 30. Ácido 3-{3-(3-hidroxipropoxi)-4-[6-(1-metil-3-pentilureido)-pirid-2-il]fenil}propanoico
31. Ácido 3-{4-[6-(1-etil-3-feniltioureido)pirid-2-il]-3-fluorofenil}acrílico
32. Ácido 3-{4-[6-(3-hexil-1-metilureido)pirid-2-il]-3-trifluorometilfenil}propanoico
33. Ácido 3-[6'-(1-metil-3-fenetilureido)[2,2']bipiridinil-5-il]propanoico
34. Ácido 3-{2-[6-(3-hexil-1-metilureido)pirid-2-il]tiazol-4-il}propanoico
- 30 35. 3-{2-[6-(3-Hexil-1-metilureido)pirid-2-il]-tiazol-5-il}propanoato de etilo
36. Ácido 3-(3-{6-[1-metil-3-(6-metilheptil)ureido]pirid-2-il}isoxazol-5-il)propanoico
37. Ácido 3-{4-[2-(3-heptil-1-metilureido)pirimidin-4-il]fenil}-propanoico
38. Ácido 3-{3-Ciclopropilmetoxi-4-[2-(3-heptil-1-metilureido)-pirimidin-4-il]fenil}propanoico
39. Ácido 3-(4-{2-[1-etil-3-(4-propoxifenil)ureido]pirimidin-4-il}-3-fluorofenil)propanoico
- 35 40. 3-{2-Fluoro-4-[2-(1-metil-3-naftalen-2-ilureido)-pirid-4-il]fenil}-N-hidroxipropionamida
41. Ácido 3-[2'-(3-hexil-1-metiltioureido)[2,4']bipiridinil-5-il]propanoico
42. Ácido 3-{4-[2-(3-hexil-1-metilureido)pirid-4-il]-3-propoxifenil}propanoico

43. Ácido 3-(3-benciloxi-4-{4-[1-metil-3-(5-metilhexil)ureido]-pirid-2-il}fenil)propanoico
44. Ácido 3-{2-[4-(3-hexil-1-metilureido)pirid-2-il]tiazol-5-il}acrílico
45. Ácido 3-{5-[3-(3-hexil-1-metilureido)fenil]pirid-2-il}-acrílico
46. Ácido 3-{5-[5-(3-heptil-1-metiltioureido)tiofen-3-il]-pirid-2-il}acrílico
- 5 47. Ácido 3-{4-[2-(3-heptil-1-metilureido)tiazol-4-il]-3-propoxifenil}propanoico
48. Ácido 3-(2-fluoro-4-{5-[(heptanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
49. Ácido 3-(4-{5-[(heptanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}-3-isobutoxifenil)acrílico
50. Ácido 3-(3-(2-ciclopentiletoxi)-4-{5-[(metiloctanoilamino)-metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
51. 3-(3-Isobutoxi-4-{5-[(metilnonanoilamino)-metil]tiofen-3-il}fenil)propanoato de metilo
- 10 52. Ácido 3-{6-[5-({etil-[2-(2-pentilfenil)acetil]amino}metil)-tiofen-3-il]pirid-3-il}propanoico
53. Ácido 3-(4-{4-[(metilnonanoilamino)metil]tiazol-2-il}-3-propoxifenil)propanoico
54. Ácido 3-(2-cloro-4-{4-[(metilnonanoilamino)metil]tiofen-2-il}fenil)propanoico
55. Ácido 3-(2-fluoro-4-{4-[(metilnonanoilamino)metil]tiofen-2-il}fenil)acrílico
56. Ácido 3-(4-{4-[(heptanoilmetilamino)metil]tiofen-2-il}-1-metil-1H-pirrol-2-il)propanoico
- 15 57. Ácido 3-(4-{4-[(heptanoilmetilamino)metil]tiofen-2-il}-furan-2-il)propanoico
58. Ácido 3-{5'-[(heptanoilmetilamino)metil][3,3']bitiofenil-5-il}propanoico
59. 3-{5'-[(Heptanoilmetilamino)metil]-3-propil-[2,3']bitiofenil-5-il}propanoato de fenilo
60. Ácido 3-(5-{5-[(heptanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}-4-propilfuran-2-il)acrílico
61. Ácido 3-{3-butoxi-4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
- 20 62. Ácido 3-(3-benciloxi-4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil)propanoico
63. Ácido 3-{3-benciloxi-4-[2-(3-heptil-1-metilureido)pirimidin-4-il]fenil}propanoico
64. Ácido 3-{3-butiloxi-4-[2-(3-heptil-1-metilureido)pirimidin-4-il]fenil}propanoico
65. Ácido 3-{3-butoxi-4-[4-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
66. Ácido 3-{3-benciloxi-4-[4-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
- 25 67. Ácido 3-{3-benciloxi-4-[5-(3-heptil-1-metilureido)pirid-3-il]fenil}propanoico
68. Ácido 3-{3-butoxi-4-[5-(3-heptil-1-metilureido)pirid-3-il]fenil}propanoico
69. Ácido 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}-4-propiltiofen-2-il)propanoico
70. Ácido 3-(3-benciloxi-4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
71. Ácido 3-(4-bencil-5-{3-[(hexanoilmetilamino)metil]fenil}-tiofen-2-il)propanoico
- 30 72. Ácido 3-{4ciclopropilmetil-5-[3-(1-metil-3-pentilureido)-fenil]tiofen-2-il}propanoico
73. Ácido 3-{5-[3-(1-metil-3-pentilureido)-4-trifluorometilfenil]tiofen-2-il}propanoico
74. Ácido 3-(5-{3-[3-(4-butoxifenil)-1-etilureido]fenil}-tiofen-2-il)propanoico
75. Ácido 3-{5-[3-(3-heptil-1-metilureido)-4-trifluorometilfenil]furan-2-il}propanoico
76. Ácido 3-{2-butoxi-4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
- 35 77. Ácido 3-{2-(4-metoxibenciloxi)-4-[6-(1-metil-3-pentil-ureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
78. Ácido 3-{2-(3-metoxibenciloxi)-4-[6-(1-metil-3-pentil-ureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
79. Ácido 3-{2-Ciclopropilmetoxi-4-(6-{3-[2-(4-metoxifenil)-etil]-1-metilureido}pirid-2-il}fenil)propanoico

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula (I) que se prefieren más particularmente son aquellos que tienen al menos una de las siguientes características:

- R3 es un radical alcoxi que tiene de 1 a 7 átomos de carbono;
- R5 corresponde a un radical hidroxilo;
- 5 - la secuencia  $-(CH_2)_m-NR_6-CQ(NH)_nR_7$  tiene  $m = 0$ ,  $n = 1$ ;
- Q es un átomo de oxígeno;
- R7 representa un radical alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;
- al menos Ar1 o Ar2 es un grupo de tipo piridina.

10 También son objeto de la presente invención procesos para preparar los compuestos de fórmula (I), en particular de acuerdo con los esquemas de reacción dados en las Figuras 1, 2, 3 y 4.

15 Figura 1: El ácido o éster borónico 2 puede obtenerse a partir del compuesto 1 usando condiciones convencionales, por ejemplo por reacción con *tert*-butil litio seguido de una adición al borato de trimetilo o reacción con pinacoldiborano en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo dicloruro de difenilfosfinoferrocenopaladio. El Compuesto 1 también puede acoplarse directamente con un isocianato, un tioisocianato o un cloruro de acilo (en este caso  $n = 0$ ) en condiciones convencionales para dar el compuesto 3.

El ácido o éster borónico 4 puede obtenerse a partir del compuesto 3 usando las condiciones convencionales, por ejemplo, por reacción con *tert*-butil litio seguido de una adición al borato de trimetilo, o reacción con pinacoldiborano en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, dicloruro de difenilfosfinoferrocenopaladio.

20 Los compuestos 5 también pueden adquirirse en el mercado o pueden sinterizarse a partir del aldehído correspondiente del mismo usando una reacción de Wittig.

Un acoplamiento de paladio de tipo Suzuki entre el boronato 4 ó 2 y el compuesto 5 (elegido entre un bromuro, yoduro, cloruro o triflato de arilo) permite que se obtengan los compuestos que tienen la secuencia aril-arilo 7 ó 9, respectivamente.

25 Un acoplamiento de paladio de tipo Suzuki entre el boronato 4 ó 2 y el compuesto 6 (elegido entre un bromuro, yoduro, cloruro o triflato de arilo) permite que se obtengan los compuestos que tienen la secuencia de aril-arilo 8 u 11, respectivamente.

Los Compuestos 10 y 12 pueden obtenerse a partir de los Compuestos 9 y 11 por desprotección en condiciones convencionales, por ejemplo por tratamiento con un ácido fuerte, por ejemplo ácido trifluoroacético si P es un grupo Boc.

30 Los Compuestos 10 y 12 pueden acoplarse con isocianatos, tioisocianatos o cloruros de acilo (en este caso  $n = 0$ ) en las condiciones convencionales para dar los compuestos 7 y 8, respectivamente.

Los Compuestos 8 y 11 pueden obtenerse mediante hidrogenación de los compuestos 7 y 9 en condiciones de hidrogenación convencionales, por ejemplo: hidrógeno catalizado con paladio sobre carbón.

35 Las funciones ácidas de los compuestos 13 y 14 pueden obtenerse a partir de los compuestos 7 y 8 respectivamente: por saponificación si R8 es una cadena de alquilo, usando una base, por ejemplo, hidróxido sódico.

El Compuesto 14 puede obtenerse mediante hidrogenación del compuesto 13 en condiciones de hidrogenación convencionales, por ejemplo: hidrógeno catalizado con paladio sobre carbón.

Los Compuestos 15 y 16 pueden obtenerse a partir de los ésteres 7 y 8, respectivamente, mediante tratamiento con hidroxilamina.

40 Figura 2: Un acoplamiento de paladio de tipo Suzuki entre un ácido arilborónico disponible en el mercado que contiene un grupo formilo y los compuestos 1 ó 3 (elegidos entre un bromuro, yoduro, cloruro o triflato de arilo) permite que se obtengan los compuestos que tienen la secuencia aril-arilo 18 ó 17, respectivamente.

El Compuesto 18 puede acoplarse con isocianatos, tioisocianatos o cloruros de acilo (en este caso  $n = 1$ ) en condiciones convencionales para dar el compuesto 17.

45 Los Compuestos 7 y 9 pueden obtenerse mediante una reacción de Wittig partiendo de los compuestos 17 y 18, respectivamente, por ejemplo mediante la acción de trifenilfosforanilideneacetato de metilo.

## Figura 3

Un acoplamiento de paladio de tipo Suzuki entre los ácidos o ésteres borónico 4 ó 2 y dihaluros de arilo elegidos entre bromuros, yoduros y cloruros permite que se obtengan los compuestos que tienen la secuencia aril-arilo 19 ó 20, respectivamente.

- 5 Los Compuestos 7 y 9 pueden obtenerse a partir de los compuestos 19 y 20, respectivamente, mediante un acoplamiento de paladio de tipo Heck con acrilatos de alquilo o arilo.

## Figura 4

Los boronatos 21 y 22 pueden obtenerse tratando los compuestos 5 y 6, respectivamente, con pinacoldiborano, en presencia de catalizador basado en paladio, por ejemplo dicloruro de difenilfosfinoferrocenopaladio.

- 10 Un acoplamiento de paladio de tipo Suzuki entre el compuesto y los compuestos 3 y 1 (elegidos entre un bromuro, yoduro, cloruro o triflato de arilo) permite que se obtengan los compuestos que tienen la secuencia aril-arilo 7 y 9, respectivamente.

- 15 Un acoplamiento de paladio de Suzuki entre el compuesto 22 y los compuestos 3 y 1 (elegidos entre bromuro, yoduro, cloruro o triflato de arilo) permite que se obtengan los compuestos que tienen la secuencia aril-arilo 8 y 11, respectivamente.

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran propiedades moduladoras sobre los receptores del tipo PPAR. Esta actividad sobre los receptores PPAR $\alpha$ ,  $\delta$  y  $\gamma$  se mide en un ensayo de transactivación y se cuantifica mediante la constante de disociación K<sub>dapp</sub> (aparente), como se describe en el ejemplo 6.

- 20 Los compuestos preferidos de la presente invención tienen en una constante de disociación menor que o igual a 5000 nM y ventajosamente menor que o igual a 1000 nM.

Preferiblemente, los compuestos son moduladores de receptores del tipo PPAR $\gamma$  específicos, es decir tienen una proporción entre la K<sub>dapp</sub> para los receptores PPAR $\alpha$  y PPAR $\delta$ , y la K<sub>dapp</sub> para los receptores PPAR $\gamma$  mayor que o igual a 10. Preferiblemente, esta proporción PPAR $\gamma$ /PPAR $\alpha$  o PPAR $\delta$ /PPAR $\gamma$  es mayor que o igual a 50 y más ventajosamente mayor que o igual a 100.

- 25 Un objeto de la presente invención también se refiere, como medicamentos, a los compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente.

Un objeto de la presente invención es el uso de compuestos de fórmula (I) para preparar una composición para regular y o renovar los lípidos del metabolismo en la piel.

- 30 Los compuestos de acuerdo con la invención también son particularmente adecuados en los siguientes campos de tratamiento:

1) para el tratamiento de dolencias dermatológicas asociadas con un trastorno de queratinización relacionado con diferenciación y proliferación, en particular para el tratamiento del acné común, comedones, acné polimorfo, rosácea, acné noduloquístico, acné conglobata, acné senil y acné secundario tal como acné solar, medicinal o laboral,

- 35 2) para el tratamiento de otros tipos de trastornos de queratinización, en particular ictiosis, afecciones ictiosiformes, enfermedad de Darier, queratoderma palmoplantar, leucoplaquia y afecciones leucoplaquiformes y liquen cutáneo o mucoso (oral),

- 40 3) para el tratamiento de otras dolencias dermatológicas con un componente inmuno-alérgico inflamatorio, con o sin trastorno de proliferación celular y en particular todas las formas de psoriasis, tanto psoriasis cutánea, mucosa o ungueal e incluso artritis psoriásica o de manera alternativa atopía cutánea tal como eccema o atopía respiratoria o hipertrofia gingival,

- 45 4) para el tratamiento de todas las proliferaciones dérmicas o epidérmicas, tanto benignas como malignas, ya sean o no de origen viral, tal como verrugas comunes, verrugas planas y epidermodisplasia verruciformis, papilomatosis oral o florida, linfoma T y proliferaciones que pueden inducirse por luz ultravioleta, en particular en el caso de epiteloma celular basal y espinocelular y también cualquier lesión dérmica precancerosa tal como queratoacantomas,

5) para el tratamiento de otros trastornos dermatológicos tales como dermatitis inmune, tal como lupus eritematoso, enfermedades inmunitarias vesiculares y enfermedades del colágeno, tal como esclerodermia,

6) en el tratamiento de dolencias dermatológicas o sistémicas con un componente inmunológico,

- 50 7) en el tratamiento de trastornos dérmicos debido a exposición a radiación UV, y también para reparar o



combatir el envejecimiento de la piel, tanto el envejecimiento inducido por la luz o cronológico o para reducir queratosis actínicas y pigmentaciones de cualquier patología asociada con envejecimiento cronológico o actínico, tal como xerosis,

5

8) para combatir los trastornos de la función sebácea tales como hiperseborrea de acné, seborrea simple o dermatitis seborreica,

9) para prevenir o tratar trastornos de cicatrización o para prevenir o reparar estrías,

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

10

11) en el tratamiento de dolencias relacionadas con el metabolismo lipídico, tales como obesidad, hiperlipidemia, diabetes no insulino- dependiente o síndrome X,

12) en el tratamiento de dolencias inflamatorias tales como artritis,

13) en el tratamiento o prevención de afecciones cancerosas o precancerosas,

14) en la prevención del tratamiento de alopecia de diversos orígenes, particular alopecia producida por quimioterapia o radiación,

15

15) en el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema inmunitario tales como asma, diabetes por azúcar de tipo 1, esclerosis múltiple u otras disfunciones selectivas del sistema inmunitario, o

16) en el tratamiento de dolencias del sistema cardiovascular, tales como arterioesclerosis o hipertensión.

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

20

La composición de acuerdo con la invención puede administrarse por vía enteral, parenteral, tópica u ocular. La composición farmacéutica se envasa preferiblemente de una forma que es adecuada para la aplicación tópica.

Mediante la vía enteral, la composición, más particularmente la composición farmacéutica, puede estar en forma de comprimidos, capsulas de gel, comprimidos recubiertos con azúcar, jarabes, suspensiones, soluciones, polvos, gránulos, emulsiones o vesículas poliméricas lipídicas o nanoesferas o microesferas para permitir la liberación prolongada. Mediante la vía parenteral, la composición puede estar en forma de soluciones o suspensiones para infusión o para inyección.

25

Los compuestos de acuerdo con la invención se administran generalmente a una dosis diaria de aproximadamente 0,001mg/kg a 100mg/kg de peso corporal de 1 a 3 tomas de dosificación.

30

Los compuestos se usan sistémicamente a una concentración generalmente de entre 0,001% y 10% en peso y preferiblemente entre 0,01% y 1% en peso con respecto al peso de la composición.

Mediante la vía tópica, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención está más particularmente destinada para el tratamiento de las membranas dérmicas y mucosas y puede estar en forma de pomadas, cremas, leches, pomadas balsámicas, polvos, compresas impregnadas, detergentes sintéticos, soluciones, geles, pulverizaciones, espumas, suspensiones, lociones en barra, champús o bases de lavado. También pueden estar en forma de suspensiones de lípidos o vesículas poliméricas o nanoesferas o microesferas o parches poliméricos e hidrogeles para permitir la liberación prolongada. Esta composición de vía tópica puede estar en forma anhidra, en forma acuosa o en forma de una emulsión.

35

Los compuestos se usan tópicamente a una concentración generalmente de entre el 0,001% y el 10% en peso, preferiblemente entre el 0,01% y el 1% en peso con respecto al peso total de la composición.

40

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención también encuentran una aplicación en el campo de la cosmética, en particular en la higiene corporal y capilar y más particularmente para regular y o restaurar el metabolismo de lípidos en la piel.

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

45

La composición cosmética de acuerdo con la invención incluida, en un soporte cosméticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) o un isómero óptico o geométrico del mismo o una sal del mismo, puede estar normalmente en forma de una crema, una leche, una loción, un gel suspensiones de lípidos o vesículas poliméricas o nanoesferas o microesferas, gasas impregnadas, soluciones, pulverizaciones, espumas, barras, jabones, champús o bases de lavado.

50

La concentración del compuesto de fórmula (I) en la composición cosmética es de entre el 0,0001% y el 2% en

peso con respecto al peso total de la composición.

Las composiciones farmacéuticas y cosméticas, como se han descrito anteriormente, también pueden contener aditivos inertes o incluso farmacodinámicamente activos en lo que se refiere a las composiciones farmacéuticas o combinaciones de otros aditivos y especialmente:

- 5 - agentes humectantes;
- potenciadores del sabor;
- agentes conservantes tales como ésteres del ácido para-hidroxibenzoico;
- estabilizantes;
- reguladores de humedad;
- 10 - reguladores del pH;
- modificadores de la presión osmótica;
- emulsionantes;
- agentes filtradores de UV-A y UV-B;
- 15 - antioxidantes, tales como  $\alpha$ -tocoferol, butilhidroxianisol o butilhidroxitolueno, superóxido dismutasa, ubiquinol o determinados agentes quelantes metálicos;
- agentes despigmentantes tales como hidroquinona, ácido acelaico, ácido cafeico o ácido córico;
- emolientes;
- hidratantes, por ejemplo glicerol, PEG 400, tiaminomorfolinona y derivados de los mismos, o urea;
- 20 - agentes antiseborreicos o antiacné, tales como S-carboximetilcisteína, S-bencilcisteamina, sales de los mismos o derivados de los mismos o peróxido de benzoilo;
- antibióticos, por ejemplo eritromicina y sus ésteres, neomicina, clindamicina y sus ésteres y tetraciclinas;
- agentes antifúngicos tales como quetoconazol o polimetileno-4,5-isotiazolidonas-3;
- agentes para estimular el crecimiento de pelo, por ejemplo Minoxidil (3-óxido 2,4-diamina-6-piperidinopirimidina) y sus derivados, Diazoxida (7-cloro-3 metil-2, 4-benzotiadiazina 1,4-dioxida) y Fenitoina (5,4-difenilimidazolidina-2,4-diona);
- 25 - agente antiinflamatorios no esteroideos;
- carotenoides y especialmente  $\beta$ -caroteno;
- agentes antipsoriásicos tales como antralina y sus derivados;
- ácido eicosa-5,8,11,14-tetranoico y ácido eicosa-5,8,11-triionico y ésteres y amidas de los mismos;
- retinoides, es decir ligandos de receptores RAR o RXR, que pueden ser naturales o sintéticos;
- 30 - corticosteroides o estrógenos;
- $\alpha$ -hidroxi ácidos y  $\alpha$ -queto ácidos o derivados de los mismos, tales ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido glicérico o ácido ascórbico también las sales, amidas o ésteres de los mismos o  $\beta$ -hidroxi ácidos o derivados de los mismos, tales como ácido salicílico y las sales, amidas o ésteres de los mismos;
- 35 - bloqueadores del canal de iones tales como bloqueadores del canal de potasio;
- o como alternativa, más particularmente para las composiciones farmacéuticas, en combinación con productos medicinales que se sabe que interfieren con el sistema inmunitario ( por ejemplo ciclosporina, FK 506, glucocorticoides, anticuerpos monoclonales, citocinas o factores de crecimiento, etc.).

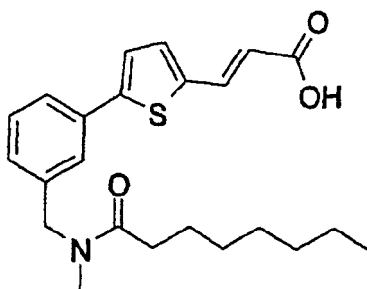
40 No es preciso indicar, que un experto en la materia seleccionará cuidadosamente el compuesto (o compuestos) opcional a añadir a estas composiciones de manera que las propiedades ventajosas intrínsecamente asociadas con la presente invención no estén, o no estén sustancialmente, afectadas de manera adversa por la adicción considerada.

Otro objeto de la invención se refiere a un procedimiento cosmético para el cuidado de la piel, caracterizado

por que la composición comprende al menos un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente que se aplica a la piel. La regulación y/o restauración del metabolismo de los lípidos en la piel hace posible obtener una piel cuyo aspecto superficial resulte más bello.

5 A continuación, como ilustración y sin carácter limitante, se proporcionarán diversos ejemplos de la producción de los compuestos activos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, y también la actividad biológica que resulta de dichos compuestos y diversas formulaciones concretas basadas en estos compuestos.

Ejemplo 1: Ácido 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]-fenil}tiofen-2-il)acrilico



a. *N*-Metiloctanamida

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

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

20 Se añaden 5 g (31,8 mmol) de *N*-metiloctanamida (1a), a 0°C, a una suspensión de 1,4 g (35 mmol) de hidruro sódico (60% en grasa) en 60 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se añade una solución de 8,9 g (35 mmol) de bromuro de 3-bromobencilo en 15 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 100 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (75/25 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 7,4 g de *N*-metil-*N*-(3-bromobencil)octanamida. Rendimiento = 71%.

c. Octanoilmetil-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]amida

25 Se añade 1,0 g (3,98 mmol, 1,3 equiv.) de pinacoldiborano a una mezcla de 1,0 g (3,06 mmol, 1 equiv.) de *N*-metil-*N*-(3-bromobencil)octanamida y 900 mg (9,18 mmol, 3 equiv.) de acetato potásico, en presencia de 111 mg (0,15 mmol, 5% en mol) de dicloruro de difenilfosfinoferrocenopaladio (PdCl<sub>2</sub>dppf) en 10 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita durante 2 horas a 80°C. La reacción se detiene añadiendo 20 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (80/20 de heptano/acetato de etilo). Se obtiene 1,0 g de octanoilmetil-[3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]amida en forma de un aceite. Rendimiento = 88%.

f. 3-(5-Bromotiofen-2-il)acrilato de metilo

35 Se añaden 4,2 g (12,5 mmol, 1,2 equiv.) de trifenilfosforanilideneacetato de metilo a una solución de 2,0 g (10,4 mmol, 1,0 equiv.) de 5-bromotiofeno-2-carbaldehído en 15 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 80°C. La reacción se detiene añadiendo 20 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (80/20 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 2,1 g de 3-(5-bromotiofen-2-il)acrilato de metilo. Rendimiento = 82%.

g. 3-(5-{3-[(Metiloctanoilamino)metil]fenil}-tiofen-2-il)acrilato de metilo

40 Se disuelven 200 mg (0,81 mmol, 1,0 equiv.) de 3-(5-bromotiofen-2-il)acrilato de metilo y 334 mg (0,89 mmol, 1,1 equiv.) de octanoilmetil-[3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]amida en 5 ml de una mezcla 5/1 de dimetilformamida y de una solución 2 M de fosfato potásico. Se añaden 93 mg (0,08 mmol, 10% en mol) de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio y después la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 80°C. La reacción se detiene añadiendo 30 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de

sílice (de 80/20 a 60/40 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 220 mg de 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}tiofen-2-il)acrilato de metilo. Rendimiento = 65%.

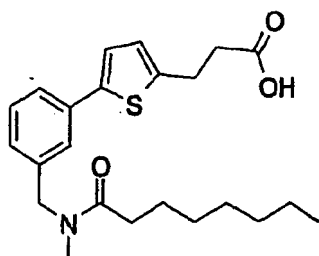
*h. Ácido 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}tiofen-2-il)acrílico*

5 Se añaden 212 mg (5,3 mmol, 10 equiv.) de hidróxido sódico a una solución de 220 mg (0,53 mmol, 1 equiv.) de 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}tiofen-2-il)acrilato de metilo en 4 ml de 9/1 de tetrahidrofurano/metanol. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 20 ml de agua y 3 ml de ácido acético y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (90/10 de diclorometano/metanol). El aceite que se obtiene se cristaliza en pentano. Se obtienen 155 mg de  
10 ácido 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}tiofen-2-il)acrílico. Rendimiento = 73%. p.f. = 102-104°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,88 (m, 3H); 1,31 (m, 8H); 1,72 (m, 2H); 2,42 (m, 2H); 2,98 y 3,00 (2s(rotámeros), 3H); 4,60 y 4,66 (2s(rotámeros), 2H); 6,24 y 6,26 (2d(rotámeros), J = 15,6 Hz, 1H); 7,16-7,56 (m, 6H); 7,86 (2d(rotámeros), J = 15,6 Hz, 1H).

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

15

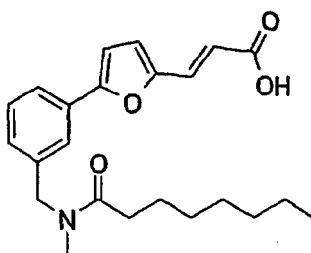


Una solución de 80 mg (0,20 mmol, 1 equiv.) de ácido 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}tiofen-2-il)acrílico (preparado como en 1h) en 2 ml de metanol se agita durante 2 horas a temperatura ambiente en presencia de 50 mg de Pd al 10%/C en una atmósfera de hidrógeno. El paladio se retira por filtración y después los disolventes se retiran por evaporación. El residuo se cristaliza en pentano/diclorometano. Se obtienen 71 mg de ácido 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}tiofen-2-il)propanoico. Rendimiento = 89%. p.f. = 67-68°C.

20 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,88 (m, 3H); 1,28 (m, 8H); 1,70 (m, 2H); 2,41 (m, 2H); 2,78 (m, 2H); 2,96 y 2,98 (2s(rotámeros), 3H); 3,18 (m, 2H); 4,57 y 4,63 (2s(rotámeros), 2H); 6,82 (m, 1H); 7,05-7,14 (m, 2H); 7,28-7,48 (m, 3H).

Ejemplo 3: Ácido 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}furan-2-il)acrílico

25



*a. 3-(5-Bromofuran-2-il)acrilato de metilo*

30 Se añaden 4,58 g (13,7 mmol, 1,2 equiv.) de trifenilfosforanilidenacetato de metilo a una solución de 2,0 g (11,4 mmol, 1,0 equiv.) de 5-bromofuran-2-carbaldehído en 15 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 80°C. La reacción se detiene añadiendo 20 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (80/20 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 2,0 g de 3-(5-bromofuran-2-il)acrilato de metilo. Rendimiento = 77%.

*b. 3-(5-{3-[(Metiloctanoilamino)metil]fenil}furan-2-il)acrilato de metilo*

35 Se disuelven 278 mg (1,20 mmol, 1,5 equiv.) de 3-(5-bromofuran-2-il)acrilato de metilo y 300 mg (0,80 mmol,

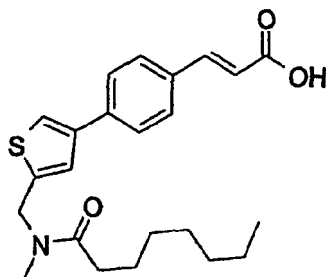
1,0 equiv.) de octanoilmetil-[3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)encil]amida (preparado como en 1e) en 5 ml de una mezcla 5/1 de dimetilformamida y de una solución 2 M de fosfato potásico. Se añaden 46 mg (0,04 mmol, 5% en mol) de *tetraquis* (trifenilfosfina)paladio y después la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 80°C. La reacción se detiene añadiendo 30 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (de 80/20 a 60/40 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 250 mg de 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}furan-2-il)acrilato de metilo. Rendimiento = 78%.

c. *Ácido 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}furan-2-il)acrilico*

Se añaden 300 mg (7,5 mmol, 12 equiv.) de hidróxido sódico a una solución de 250 mg (0,63 mmol, 1 equiv.) de 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}furan-2-il)acrilato en 4 ml de 9/1 de tetrahidrofurano/metanol. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 20 ml de agua y 3 ml de ácido acético y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (90/10 de diclorometano/metanol). El aceite que se obtiene se cristaliza en pentano. Se obtienen 140 mg de 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}furan-2-il)acrilico. Rendimiento = 58%. p.f. = 96-98°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,88 (m, 3H); 1,28 (m, 8H); 1,71 (m, 2H); 2,42 (m, 2H); 2,98 y 3,00 (2s(rotámeros), 3H); 4,61 y 4,67 (2s(rotámeros), 2H); 6,43 (2d(rotámeros), J = 15,6 Hz, 1H); 6,76 (m, 2H); 7,18 (2d(rotámeros), J = 7,6 Hz, 1H); 7,37-7,69 (m, 4H).

Ejemplo 4: *Ácido 3-(4-(5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il)fenil)acrilico*



a. *Octanoil(4-bromotiofen-2-ilmetil)metilamida*

Se disuelven 880 mg (13 mmol, 5 equiv.) de clorhidrato de metilamina y 500 mg (2,61 mmol, 1 equiv.) de 4-bromotiofeno-2-carbaldehído en 5 ml de metanol en presencia de 2 g de sulfato de magnesio anhidro. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añaden 327 mg (5,2 mmol, 2 equiv.) de cianoborohidruro sódico y la mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 20 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se disuelve en 4 ml de tetrahidrofurano en presencia de 0,5 ml de trietilamina. Se añaden 0,45 ml (2,6 mmol, 1 equiv.) de cloruro de octanoílo y después la mezcla de reacción se agita durante 0,5 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 20 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (80/20 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 300 mg de octanoil(4-bromotiofen-2-ilmetil)metilamida. Rendimiento = 35%.

b. *3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]acrilato de etilo*

Se añaden 1,1 g (4,3 mmol, 1,1 equiv.) de pinacoldiborano a una mezcla de 1,0 g (3,9 mmol, 1 equiv.) de 4-bromocinnamato de etilo y 1,1 g (11,7 mmol, 3 equiv.) de acetato potásico en presencia de 142 mg (0,19 mmol, 5% en mol) de dicloruro de difenilfosfinoferrocenopaladio (PdCl<sub>2</sub>dppf) en 10 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita durante 2 horas a 70°C. La reacción se detiene añadiendo 20 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (90/10 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 1,15 g de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]acrilato de etilo en forma de un aceite. Rendimiento = 98%.

c. *3-(4-{5-[(Metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)acrilato de etilo*

Se disuelven 300 mg (0,90 mmol, 1, 0 equiv.) de octanoil(4-bromotiofen-2-ilmetil)metilamida y 326 mg (1,08 mmol, 1,2 equiv.) de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]acrilato de etilo en 4 ml de una mezcla 5/1 de dimetilformamida y de una solución 2 M de fosfato potásico. Se añaden 52 mg (0,04 mmol, 5% en mol) de *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio y la mezcla de reacción se agita después durante 2 horas a 80°C. La reacción se detiene

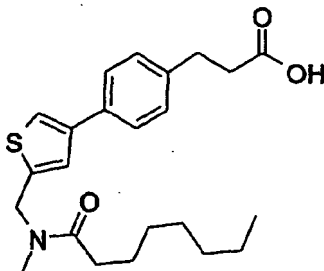
añadiendo 30 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (80/20 a 60/40 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 250 mg de 3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)acrilato de etilo. Rendimiento = 65%.

5 d. Ácido 3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)acrílico

Se añaden 230 mg (5,8 mmol, 10 equiv.) de hidróxido sódico a una solución de 250 mg (0,58 mmol, 1 equiv.) de 3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)acrilato de etilo en 4 ml de 9/1 de tetrahidrofurano/metanol. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 20 ml de agua y 3 ml de ácido acético y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (90/10 de diclorometano/metanol). El aceite que se obtiene se cristaliza en pentano. Se obtienen 80 mg de ácido 3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)acrílico. Rendimiento = 35%. p.f. = 175°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,88 (m, 3H); 1,33 (m, 8H); 1,70 (m, 2H); 2,38 y 2,48 (2t(rotámeros), J = 7,6 Hz, 2H); 3,05 y 3,06 (2s(rotámeros), 3H); 4,71 y 4,76 (2s(rotámeros), 2H); 6,47 y 6,49 (2d(rotámeros), J = 15,9 Hz, 1H); 6,76 (m, 2H); 7,28 (m, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,60 (m, 4H); 7,80 (2d(rotámeros), J = 15,9 Hz, 1H).

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



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

20 Una solución de 8 g (26,4 mmol) de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]acrilato de etilo en 30 ml de metanol se agita durante una hora a temperatura ambiente en presencia de 400 mg de paladio al 10% sobre carbón en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retira por filtración y los disolventes se retiran después por evaporación. Se obtienen 7,8 g de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de etilo. Rendimiento = 96%.

25 b. 3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoato de etilo

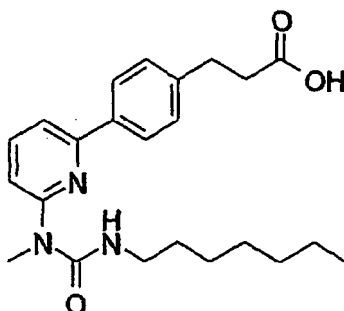
30 Se disuelven 430 mg (1,29 mmol, 1 equiv.) de octanoil(4-bromotiofen-2-ilmetil)metilamida y 470 mg (1,55 mmol, 1,2 equiv.) de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de etilo en 4 ml de una mezcla 6/1 de dimetilformamida y de una solución 2 M de fosfato potásico. Se añaden 15 mg (0,064 mmol, 5% en mol) de acetato de paladio y 45 mg (0,129 mmol, 10% en mol) de dicitlohexil-2-bifenilfosfina. La mezcla se agita durante 2 horas a 90°C. La reacción se detiene añadiendo 30 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (de 80/20 a 70/30 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 245 mg de 3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoato de etilo. Rendimiento = 44%.

c. Ácido 3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico

35 Se añaden 100 mg (2,5 mmol, 4 equiv.) de hidróxido sódico a una solución de 245 mg (0,57 mmol, 1 equiv.) de 3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoato de etilo en 4 ml de 9/1 de tetrahidrofurano/metanol. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 20 ml de agua y 3 ml de ácido acético y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (90/10 de diclorometano/metanol). El aceite que se obtiene se cristaliza en pentano. Se obtienen 85 mg de ácido 3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico. Rendimiento = 37%.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,89 (m, 3H); 1,32 (m, 8H); 1,70 (m, 2H); 2,37 y 2,48 (2t(rotámeros), J = 7,2 Hz, 2H); 2,71 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 2,99 (m, 2H); 3,02 (s, 3H); 4,74 y 4,69 (2s(rotámeros), 2H); 7,18-7,34 (m, 4H); 7,50 (d, J = 3,2 Hz, 2H).

Ejemplo 6: Ácido 3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico



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

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

b. 6-Bromopirid-2-il-N-metilcarbamato de *terc*-butilo

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

c. 3-{4-[6-(*terc*-butoxicarbonilmetilamino)pirid-2-il]fenil}acrilato de etilo

20 Se disuelven 1,25 g (4,13 mmol, 1,2 equiv.) de 3-{4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil}acrilato de etilo y 1,0 g (3,48 mmol, 1 equiv.) de (6-bromopirid-2-il)-metilcarbamato de *terc*-butilo en 15 ml de una mezcla 6/1 de dimetilformamida y de una solución 2 M de fosfato potásico. Se añaden 200 mg (0,173 mmol, 5% en mol) de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio. La mezcla se agita durante 3 horas a 90°C. La reacción se detiene añadiendo 30 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (80/20 a  
25 70/30 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 850 mg de 3-{4-[6-(*terc*-butoxicarbonilmetilamino)pirid-2-il]fenil}acrilato de etilo. Rendimiento = 64%.

d. 3-{4-[6-(3-Heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}acrilato de etilo

30 Se disuelven 300 mg (0,78 mmol) de 3-{4-[6-(*terc*-butoxicarbonilmetilamino)pirid-2-il]fenil}acrilato de etilo en 5 ml de diclorometano. Se añaden 2 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 30 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el aceite obtenido se disuelve en 5 ml de diclorometano en presencia de 1 ml de trietilamina. Se añaden 630  $\mu$ l (3,9 mmol, 5 equiv.) de isocianato de heptilo junto con 100 mg de dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a reflujo. La reacción se detiene añadiendo 30 ml  
35 de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (de 80/20 a 70/30 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 170 mg de 3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}acrilato de etilo. Rendimiento = 51%.

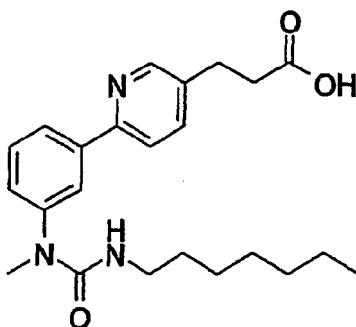
e. Ácido 3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}-propanoico

40 Se disuelven 170 mg (0,4 mmol) de 3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}acrilato de etilo en 5 ml de metanol. Se añaden 50 mg de paladio al 10% sobre carbón. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retira por filtración, después los disolventes se retiran por evaporación y el aceite obtenido se usa directamente en la siguiente reacción. Se añaden 170 mg de hidróxido sódico a la solución de 3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoato de etilo en 5 ml de 9/1 de tetrahidrofurano/metanol. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a temperatura ambiente. La reacción se  
45

detiene añadiendo 20 ml de agua y 3 ml de ácido acético y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (de 7/3 a 1/1 de heptano/EtOAc). Se obtienen 110 mg de ácido 3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico. Rendimiento = 69% en dos etapas. p.f. = 108°C.

- 5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,20-1,36 (m, 8H); 1,61 (m, 2H); 2,76 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 3,06 (t, 2H, J = 7,7 Hz) 3,38 (c, J = 5,5 Hz, 2H); 3,47 (s, 3H); 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,35 (m, 3H); 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 10,48 (s, 1H).

Ejemplo 7: Ácido 3-{6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]-pirid-2-il}propanoico



10

a. (3-Bromofenil)carbamato de *terc*-butilo

A una mezcla de 94 g (549 mmol) de 3-bromoanilina y 1 l de diclorometano se le añaden en porciones, a temperatura ambiente, 120 g (549 mmol) de dicarbonato di-*terc*-butilo. Después de agitar durante 18 horas, el medio de reacción se vierte en hielo-agua y después se extrae con diclorometano. La fase orgánica se retira por separación decantando las fases, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. Se obtienen 138 g de (3-bromofenil)carbamato de *terc*-butilo con un rendimiento de 98%.

15

b. (3-Bromofenil)-N-metilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución de 114 g (447 mmol) de (3-bromofenil)carbamato de *terc*-butilo en 800 ml de DMF se le añaden en porciones 19 g (475 mmol) de hidruro sódico (al 60% en aceite) y el medio de reacción se agita hasta que cesa el desprendimiento de gas. Se añaden gota a gota 29,3 ml (470 mmol) de yoduro de metilo y la agitación continúa durante 18 horas. El medio de reacción se vierte en hielo-agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se retira por separación decantando las fases, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. Se obtienen 115 g de (3-bromofenil)-N-metilcarbamato de *terc*-butilo con un rendimiento del 95%.

20

c. (3-Bromofenil)metilamina

Se añaden 5 ml de ácido trifluorometanosulfónico a una solución de 3,6 g (12,7 mmol) de (3-bromofenil)-N-metilcarbamato de *terc*-butilo en 15 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente (TA). La reacción se detiene añadiendo 50 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se extrae con acetato de etilo. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 1/1 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 2,14 g de aceite. Rendimiento del 90%.

25

30

d. Ácido N-metil-3-aminofenilborónico

Se disuelven 37,6 g (202 mmol, 1 equiv.) de (3-bromofenil)metilamina (obtenido como en 1c) en 300 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se enfría a  $-70^\circ\text{C}$  y después se añaden lentamente 166 ml (242 mmol, 1,2 equiv.) de metil litio 1,5 M, mientras se mantiene a  $-70^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a  $-70^\circ\text{C}$ . Se añaden 306 ml (444 mmol, 2,2 equiv.) de *terc*-butil litio 1,46 M, mientras se mantiene la temperatura a  $-70^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos a  $-70^\circ\text{C}$ . Se añaden 103,5 ml (808 mmol, 4 equiv.) de borato de trimetilo a  $-65^\circ\text{C}$  y después la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 1 l de ácido clorhídrico 1 N. El pH se ajusta a pH 5 y después el medio de reacción se extrae con n-butanol. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (70/30 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 11,3 g de ácido N-metil-3-aminofenilborónico. Rendimiento = 40%.

35

40

e. [3-(5-Bromopirid-2-il)fenil]metilamina



Se disuelven 2,2 g (9,5 mmol, 1,2 equiv.) de 2,5-dibromopiridina en 3 ml de una mezcla 8/2 de dimetilformamida/fosfato potásico 2 M. Se añaden 1,2 g (7,9 mmol, 1 equiv.) de ácido N-metil-3-aminofenilborónico con 456 mg (0,39 mmol, 5% en mol) de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio. La mezcla se agita durante 3 horas a 90°C. La reacción se detiene añadiendo 30 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se evaporan y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (de 80/20 a 70/30 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 1,07 g de [3-(5-bromopirid-2-il)fenil]metilamina. Rendimiento = 52%.

*f. [3-(5-Bromopirid-2-il)fenil]metil-carbamato terc-butilo*

Se disuelven 1,07 g (4 mmol, 1 equiv.) de [3-(5-bromopirid-2-il)fenil]metilamina en 10 ml de diclorometano en presencia de 1 ml de trietilamina y 200 mg de dimetilaminopiridina. Se añaden 1,7 g (8 mmol, 2 equiv.) de dicarbonato de *terc*-butilo y la mezcla de reacción se agita durante una noche a 40°C. La reacción se detiene añadiendo 30 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (70/30 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 1,18 g de [3-(5-bromopirid-2-il)fenil]metilcarbamato de *terc*-butilo. Rendimiento = 81%.

*g. 3-{6-[3-(terc-Butoxicarbonilmetilamino)-fenil]pirid-3-il}acrilato de etilo*

Se disuelven 1,18 g de [3-(5-bromopirid-2-il)fenil]metilcarbamato de *terc*-butilo (3,25 mmol, 1 equiv.) en 10 ml de dimetilformamida y 1 ml de trietilamina. Se añaden 110 mg (0,48 mmol, 15%) de acetato de paladio y 296 mg (0,96 mmol, 30%) de *o*-tolilfosfina, junto con 1 ml de acrilato de etilo. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 80°C. La reacción se detiene añadiendo 30 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (70/30 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 852 mg de 3-{6-[3-(*terc*-butoxicarbonilmetilamino)fenil]pirid-3-il}acrilato de etilo. Rendimiento = 68%.

*h. 3-[6-(3-Metilaminofenil)pirid-3-il]propanoato de etilo*

Una solución de 852 mg (2,23 mmol) de 3-{6-[3-(*terc*-butoxicarbonilmetilamino)fenil]pirid-3-il}acrilato de etilo en 10 ml de metanol se agita durante 4 horas a temperatura ambiente en presencia de 100 mg de paladio al 10% sobre carbón en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retira por filtración y después los disolventes se retiran por evaporación. El aceite obtenido se disuelve en 15 ml de diclorometano. Se añaden 2 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 100 ml de una solución saturada hidrogenocarbonato sódico y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (70/30 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 710 mg de 3-[6-(3-metilaminofenil)pirid-3-il]propanoato de etilo. Rendimiento = 68%.

*i. 3-{6-[3-(3-Heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il}propanoato de etilo*

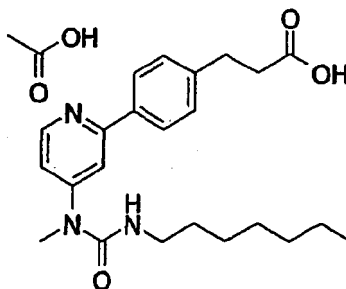
Se añaden 572 µl (3,5 mmol, 2 equiv.) de isocianato de heptilo a una solución de 500 mg (1,76 mmol, 1 equiv.) de 3-[6-(3-metilaminofenil)pirid-3-il]propanoato de etilo en 10 ml de una mezcla 4/1 de tetrahidrofurano/trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a 40°C. La reacción se detiene añadiendo 30 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (70/30 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 488 mg de 3-[6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il]propanoato de etilo. Rendimiento = 65%.

*j. Ácido 3-{6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il}propanoico*

Se añaden 200 mg (5 mmol, 4 equiv.) de hidróxido sódico a una solución de 488 mg (1,14 mmol, 1 equiv.) de 3-[6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il]propanoato de etilo en 6 ml de 9/1 de tetrahidrofurano/metanol. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 20 ml de agua y 3 ml de ácido acético y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (de 70/30 a 50/50 de heptano/acetato de etilo). El aceite que se obtiene se cristaliza en pentano. Se obtienen 442 mg de ácido 3-[6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il]propanoico. Rendimiento = 94%. p.f. = 118°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 3H); 1,25 (m, 8H); 1,40 (m, 2H); 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 3,05 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 3,17 (c, J = 6,0 Hz, 2H); 3,32 (s, 3H); 4,42 (m, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,66 (m, 2H); 7,86 (m, 2H); 8,63 (m, 1H).

Ejemplo 8: Acetato de 2-[4-(2-carboxietil)fenil]-4-(3-heptil-1-metilureido)piridinio



a. (2-Cloropirid-4-il)carbamato de *terc*-butilo

5 Se añaden 1,69 g (7,78 mmol, 1 equiv.) de dicarbonato de *terc*-butilo disueltos en 50 ml de diclorometano, en presencia de 95 mg de dimetilaminopiridina, a una solución de 1 g (7,78 mmol, 1 equiv.) de 4-amino-2-cloropiridina en 30 ml de diclorometano en presencia de 1,19 ml (1,19 mmol, 1,1 equiv.) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 100 ml de agua y después se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (de 70/30 a 50/50 de heptano/acetato de etilo). El aceite que se obtiene se cristaliza en pentano. Se obtienen 1,40 g de (2-cloropirid-4-il)carbamato de *terc*-butilo. Rendimiento = 80%.

b. (2-Cloropirid-4-il)metilcarbamato de *terc*-butilo

15 Una solución de 17,5 g (76,7 mmol, 1 equiv.) disuelta en 100 ml de dimetilformamida se añade a una suspensión de 3,57 g (92 mmol, 1,2 equiv.) de hidruro sódico en 100 ml de dimetilformamida a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 9,26 ml (148 mmol, 2 equiv.) de yoduro de metilo a la mezcla de reacción y después el medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 100 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación. Se obtienen 18 g de (2-cloropirid-4-il)metilcarbamato de *terc*-butilo. Rendimiento = 97%.

c. 3-[4-[4-(*terc*-butoxicarbonilmetilamino)pirid-2-il]fenil]propanoato de etilo

25 Se disuelven 500 mg (2,06 mmol, 1 equiv.) de (2-cloropirid-4-il)metilcarbamato de *terc*-butilo y 750 mg (2,47 mmol, 1,2 equiv.) de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]propanoato de etilo (obtenida como en 5a) en 10 ml de una mezcla 8/2 de dimetilformamida/fosfato potásico 2 M. Se añaden 23 mg (0,123 mmol, 5% en mol) de acetato de paladio y 71 mg (0,24 mmol, 10% en mol) de dicitclohexildifenilfosfina. La mezcla se agita durante 4 horas a 90°C. La reacción se detiene añadiendo 30 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (de 80/20 a 70/30 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 415 mg de 3-[4-[4-(*terc*-butoxicarbonilmetilamino)pirid-2-il]fenil]propanoato de etilo. Rendimiento = 52%.

30 d. 3-[4-(4-Metilaminopirid-2-il)fenil]propanoato de etilo

35 Se disuelven 415 mg (1,08 mmol, 1 equiv.) de 3-[4-[4-(*terc*-butoxicarbonilmetilamino)pirid-2-il]fenil]propanoato de etilo en 10 ml de diclorometano. Se añaden 3 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 100 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación. Se obtienen 270 mg de 3-[4-(4-metilaminopirid-2-il)fenil]propanoato de etilo. Rendimiento = 88%.

e. 3-[4-[4-(3-Heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil]propanoato de etilo

40 Se mezclan 270 mg (0,63 mmol, 1 equiv.) de 3-[4-(4-metilaminopirid-2-il)fenil]propanoato de etilo con 0,6 ml (3,7 mmol, 6 equiv.) de isocianato de heptilo y después se irradia 2 veces en una máquina microondas durante 30 minutos, mientras se mantiene la temperatura constante a 100°C. La mezcla de reacción se somete a cromatografía sobre gel de sílice (90/10 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 260 mg de 3-[4-[4-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil]propanoato de etilo. Rendimiento = 64%.

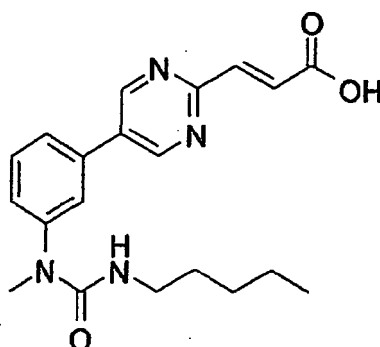
f. Acetato de 2-[4-(2-carboxietil)fenil]-4-(3-heptil-1-metilureido)piridinio

Se añaden 100 mg (2,5 mmol, 4 equiv.) de hidróxido sódico a una solución de 260 mg (0,61 mmol, 1 equiv.) de

3-[4-[4-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil]propanoato de etilo en 5 ml de 9/1 de tetrahidrofurano/metanol. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 20 ml de agua y 3 ml de ácido acético y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se cristaliza en pentano. Se obtienen 143 mg de acetato de 2-[4-(2-carboxietil)fenil]-4-(3-heptil-1-metilureido)piridinio. Rendimiento = 59%. p.f. = 71-73°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,32 (m, 8H); 1,58 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 2,70 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 3,00 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 3,29 (c, J = 6,3 Hz, 2H); 3,38 (s, 3H); 6,14 (m, 1H); 7,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,51 (s, 1H); 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 8,43 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Ejemplo 9: Ácido 3-[5-[3-(1-metil-3-pentilureido)fenil]-pirimidin-2-il]acrílico



a. Ácido 3-(N-metil-N-terc-butoxicarbonil)fenilborónico

Se añaden 18,5 ml (46,2 mmol, 1,3 equiv.) de butil litio 2,5 M en hexano a una solución de 10 g (34,9 mmol, 1 equiv.) de (3-bromofenil)metilcarbamato de *terc*-butilo (se obtiene como en 7b) en 25 ml de tetrahidrofurano enfriado a -78°C. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a -78°C y después se añaden gota a gota 10 ml (41,9 mmol, 1,2 equiv.) de borato de diisopropilo. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 2 horas. La reacción se detiene añadiendo 70 ml de ácido clorhídrico 1 N a -10°C y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación. Se obtienen 9,17 g de ácido 3-(N-metil-N-terc-butoxicarbonil)fenilborónico con un rendimiento en bruto del 100%.

b. [3-(2-Bromopirimidin-5-il)fenil]metil-carbamato *terc*-butilo

Se añaden gota a gota 22 ml de carbonato potásico 2 M (43,9 mmol, 2,5 equiv.) a una solución de ácido 3-(N-metil-N-terc-butoxicarbonil)fenilborónico (5,3 g, 21,06 mmol, 1,2 equiv.) y 5-bromo-2-yodopirimidina (5 g, 17,6 mmol, 1 equiv.) en 50 ml de éter dietílico. El medio de reacción se desgasifica con nitrógeno durante 30 minutos y después se añade *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (1,01 g, 0,88 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante una noche a 100°C. La reacción se detiene añadiendo agua y después se extrae con acetato de etilo. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (90/10 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 1,87 g de [3-(2-bromopirimidin-5-il)fenil]metilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color beige con un rendimiento del 30%.

c. 3-[5-[3-(terc-butoxicarbonilmetilamino)-fenil]pirimidin-2-il]acrilato de metilo

Se añaden 0,25 ml (2,75 mmol, 2 equiv.) de acrilato de metilo, 9,3 mg (0,04 mmol, 0,3 equiv.) de acetato de paladio y 25 mg (0,08 mmol, 0,06 equiv.) de tri-orto-tolilfosfina a una solución de 0,5 g (1,37 mmol, 1 equiv.) de [3-(2-bromopirimidin-5-il)fenil]metilcarbamato de *terc*-butilo en 0,5 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante una noche. La reacción se detiene añadiendo 20 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (95/5 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 377,7 mg de 3-[5-[3-(terc-butoxicarbonilmetilamino)-fenil]pirimidin-2-il]acrilato de metilo en forma de un sólido de color beige. Rendimiento = 75%.

d. 3-(3'-Metilaminobifenil-4-il)acrilato de metilo

Se añaden 0,16 ml (2,04 mmol, 5 equiv.) de ácido trifluoroacético a una solución 151 mg (0,4 mmol, 1 equiv.) de 3-[5'-[3-(terc-butoxicarbonilmetilamino)-fenil]pirimidin-2-il]acrilato de metilo en 3 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante ocho horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo una solución acuosa de amoníaco y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se recoge en heptano. Se obtienen 71,6 mg de

3-(3'-metilaminobifenil-4-il)acrilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento = 65%.

e. 3-{5-[3-(1-Metil-3-pentilureido)fenil]pirimidina-2-il}acrilato de metilo

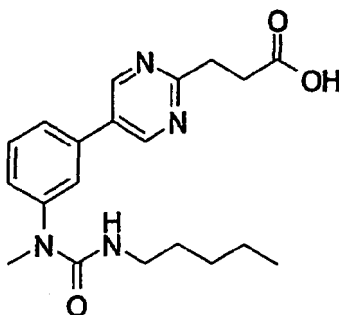
Se añaden gota a gota 22  $\mu$ l (0,53 mmol, 1 equiv.) de isocianato de pentilo a una solución de 71,6 mg (0,27 mmol, 1 equiv.) de 3-{5-[3-(3-metilaminofenil)pirimidin-2-il]acrilato de metilo y 22  $\mu$ l de trietilamina en 2 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 2 días a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 10 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (70/30 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 37,6 mg de 3-{5-[3-(1-metil-3-pentilureido)fenil]pirimidina-2-il}acrilato de metilo en forma de cristales de color blanco. Rendimiento = 38%.

f. Ácido 3-{5-[3-(1-metil-3-pentilureido)fenil]pirimidin-2-il}acrílico

Se añaden 10 mg (242,5  $\mu$ mol, 2,5 equiv.) de granúlos de hidróxido sódico a una solución de 37,6 mg (97  $\mu$ mol, 1 equiv.) de 3-{5-[3-(1-metil-3-pentilureido)fenil]pirimidina-2-il}acrilato en 2 ml de tetrahidrofurano y 4 gotas de agua. La mezcla de reacción se agita durante 8 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se concentra, después se diluye con 10 ml de agua y se lava con dos veces 10 ml de diclorometano. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre una placa de sílice preparativa (95/5/0,5% de diclorometano/metanol/amoniaco acuoso). Se obtienen 7,9 mg de ácido 3-{5-[3-(1-metil-3-pentilureido)fenil]pirimidin-2-il}acrílico en forma en forma de cristales de color beige. Rendimiento = 22%.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H); 1,27 (m, 4H); 1,42 (m, 2H); 3,18 (c, J = 6,8 Hz, 2H); 3,37 (s, 3H); 4,41 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 6,67 (6,J= 16,2 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,76 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 8,42 (m,2H); 8,99 (s,2H).

EJEMPLO 10: Ácido 3-{5-[3-(1-metil-3-pentilureido)fenil]pirimidin-2-il}propanoico



a. 3-{5-[3-(terc-butoxicarbonilmetilamino)-fenil]pirimidin-2-il}propanoato de metilo

Se añaden 30 mg de Pd al 10%/C a una solución de 0,3 g (0,81 mmol, 1 equiv.) de 3-{5-[3-(terc-butoxicarbonilmetilamino)fenil]pirimidin-2-il}acrilato de metilo (obtenido como en 9c) en 3 ml de metanol, en una bomba PARR. La mezcla de reacción se pone a una presión de hidrógeno de 3 bares y después se calienta a 50°C durante 12 horas. El medio de reacción se enfría a temperatura ambiente, después se desgasifica con nitrógeno y se filtra a través de Celite. Después retirar por evaporación los disolventes, el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (90/10 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 118,2 mg de 3-{5-[3-(terc-butoxicarbonilmetilamino)fenil]pirimidin-2-il}propanoato de metilo en forma de aceite incoloro. Rendimiento = 40%.

b. 3-{5-[3-Metilaminofenil]pirimidin-2-il}propanoato de metilo

Se añaden 0,12 ml (1,6 mmol, 5 equiv.) de ácido trifluoroacético a una solución de 118 mg (0,32 mmol, 1 equiv.) de 3-{5-[3-(terc-butoxicarbonilmetilamino)-fenil]pirimidin-2-il}propanoato de metilo en 4 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 20 ml de una solución 1 N hidróxido sódico y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (99/1 de diclorometano/metanol). Se obtienen 163 mg de 3-{5-[3-metilaminofenil]pirimidin-2-il}propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento = 99%.

c. 3-{5-[3-(1-Metil-3-pentilureido)fenil]pirimidin-2-il}propanoato de metilo

Se añaden 133 mg (0,66 mmol, 1,1 equiv.) de clorofornio de 4-nitrofenilo a una solución, enfiada a 0°C, de

163 mg (0,6 mmol, 1 equiv.) de 3-[5-(3-metilaminofenil)pirimidin-2-il]propanoato y 0,1 ml (0,72 mmol, 1,2 equiv.) en 5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 20 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y los disolventes se retiran por evaporación. El residuo se recoge en 3 ml de dimetilformamida y después se añaden 69  $\mu$ l (0,6 mmol, 1 equiv.) de N-amilamina. El medio de reacción se calienta a 80°C durante 4 horas, después se vierte sobre hielo y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato sódico, los disolventes se concentran y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (60/40 de heptano/acetato de etilo).

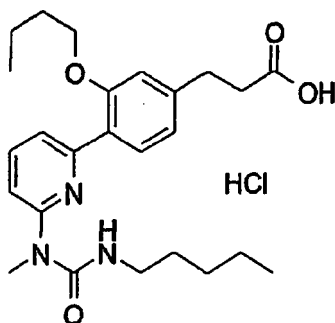
Se obtienen 111,9 mg de 3-[5-[3-(1-metil-3-pentilureido)fenil]pirimidin-2-il]propanoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento = 48%.

10 *d. ácido 3-[5-[3-(1-metil-3-pentilureido)fenil]pirimidin-2-il]propanoico*

Se añaden 1,44 ml (1,45 mmol, 5 equiv.) de hidróxido de litio a una solución de 111 mg (0,29 mmol, 1 equiv.) de 3-[5-[3-(1-metil-3-pentilureido)fenil]pirimidin-2-il]propanoato de metilo en 3 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante cuatro horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 10 ml de agua, se lava con éter, después se acidifica con una solución 1 N de ácido clorhídrico y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se cristaliza en éter. Se obtienen 66,7 mg de ácido 3-[5-[3-(1-metil-3-pentilureido)fenil]pirimidin-2-il]propanoico en forma de cristales de color blanco. Rendimiento = 48%.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,84 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,25 (m, 4H); 1,39 (m, 2H); 2,78 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 3,03 (t, J = 7,2, 2H); 3,17(c, J = 7,2 Hz, 2H); 3,19 (s, 3H); 4,41 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,55 (t, J = 8 Hz, 1H); 8,35 (m, 2H); 8,75 (s, 2H).

EJEMPLO 11: Clorhidrato de 2-[2-butoxi-4-(2-carboxietil)fenil]-6-(1-metil-3-pentilureido)piridinio



a. 6-Metilamino-2-bromopiridina

Se añaden 30 g (0,13 mol) de 2,6-dibromopiridina a una solución de 225 ml (2,39 mol) de metilamina en etanol (33% en peso, Aldrich) enfriado previamente a 0°C. La reacción se calienta a 80°C con agitación durante 20 horas, en un sistema de vidrio equipado con un manómetro. La reacción se controla con control por TLC. El medio de reacción se enfría a 0°C y el conjunto se abre. La solución de color ligeramente marrón obtenida de esta manera se concentra al vacío para dar un volumen de 60 ml y después se añade agua (240 ml) seguido de la adición de una solución acuosa de carbonato sódico (2 N, 240 ml). El precipitado de color beige que se forma se retira por filtración, se lava con agua y se disuelve en diclorometano (200 ml). La solución se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retira por evaporación. La adición de heptano permite la precipitación de 17,5 g (74%) de 6-metilamino-2-bromopiridina en forma de un polvo de color beige.

b. 1-(6-Bromopirid-2-il)-1-metil-3-pentilurea

Se mezclan 2 g de 6-metilamino-2-bromopiridina con 3,0 ml de isocianato de pentilo. La mezcla se calienta durante 12 horas a 100°C. El residuo se somete a cromatografía sobre sílice (9/1 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 1,8 g de 1-(6-bromopirid-2-il)-1-metil-3-pentilurea. Rendimiento = 56%.

c. 3-Butoxi-4-yodobenzoato de metilo

Se añaden 21,5 ml (0,189 mol, 1,5 equiv.) de 1-yodobutano a una solución de 35,03 g (0,126 mol, 1 equiv.) de 3-hidroxi-3-yodobenzoato de metilo en 350 ml de metil etil cetona en presencia de 52,24 g (0,378 mol, 3 equiv.) de carbonato potásico. El medio de reacción se calienta a 85°C durante 2 horas. El sólido se retira por filtración y el disolvente se retira por evaporación. El sólido obtenido se lava con heptano para dar 41,78 g de 3-butoxi-4-yodobenzoato de metilo en forma de cristales de color blanco. Rendimiento = 99%.

*d. (3-butoxi-4-yodofenil)metanol*

Se añaden 8,17 g (0,375 mol, 3 equiv.) de borohidruro de litio a una solución de 41,78 g (0,125 mol, 1 equiv.) de 3-butoxi-4-yodobenzoato de metilo en 210 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción se calienta a 60°C durante 2 horas y después se hidroliza cuidadosamente con una solución saturada de cloruro de amonio enfriada con hielo. El medio de reacción se neutraliza con ácido clorhídrico concentrado y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retira por evaporación para dar 38,31 g de (3-butoxi-4-yodofenil)metanol en forma de un aceite de color blanquecino. Rendimiento = 100%.

*e. 3-butoxi-4-yodobenzaldehído*

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

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

Se añaden 65,08 g (0,195 mol, 2 equiv.) de (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo a una solución de 29,60 g (0,097 mol, 1 equiv.) de 3-butoxi-4-yodobenzaldehído en 360 ml de tolueno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. El disolvente se retira por evaporación y el aceite obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (50/50 de heptano/diclorometano). Se obtienen 30,47 g de (E)-3-(3-butoxi-4-yodofenil)acrilato de metilo en forma de cristales de color amarillo pálido. Rendimiento = 87%.

*g. (E)-3-[3-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]acrilato de metilo*

Se disuelven 2,0 g de (E)-3-(3-butoxi-4-yodofenil)acrilato de metilo en 10 ml de dimetilformamida y se añaden 1,8 g de pinacoldiborano, junto con 226 mg de dicloruro de difenilfosfinoferrocenopaladio y 1,6 g de acetato potásico. La mezcla se agita durante 3 horas a 90°C. La reacción se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Después de la evaporación de los disolventes y la cromatografía sobre gel de sílice (eluyente = 7/3 de heptano/acetato de etilo), se obtienen 1,10 g de (E)-3-[3-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]acrilato de metilo. Rendimiento = 55%.

*h. (E)-3-[3-butoxi-4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil]acrilato de metilo*

Se disuelven 496 mg de (E)-3-[3-butoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]acrilato de metilo en 5 ml de dimetilformamida y 1 ml de una solución 2 N de fosfato potásico. Se añaden 350 mg de 1-(6-bromopirid-2-il)-1-metil-3-fenilurea, junto con 5 mg de acetato de paladio y 16 mg de dicitclohexilbifenilfosfina. La mezcla se agita durante 3 horas a 90°C y después se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Después de la evaporación de los disolventes y de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente = 7/3 de heptano/acetato de etilo), se obtienen 430 mg de (E)-3-[3-butoxi-4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil]acrilato de metilo. Rendimiento = 82%.

*i. 3-[3-Butoxi-4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil]propionato de metilo*

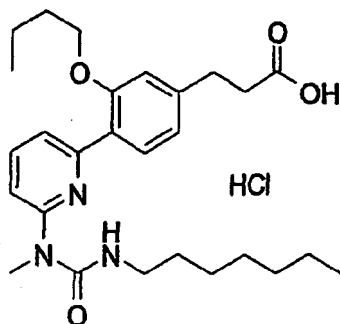
Una solución de 430 mg de (E)-3-[3-butoxi-4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil]acrilato de metilo en 5 ml de metanol se agita durante 3 horas a temperatura ambiente en presencia de 100 mg de paladio sobre carbón, en una atmósfera de hidrógeno. Después de retirar el paladio por filtración y de retirar los disolventes por evaporación, se obtienen 370 mg de 3-[3-butoxi-4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil]propionato de metilo. Rendimiento = 86%.

*j. clorhidrato de 2-[2-butoxi-4-(2-carboxietil)fenil]-6-(1-metil-3-pentilureido)piridinio*

Se añaden 300 mg de hidróxido sódico a una solución de 370 mg de 3-[3-butoxi-4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil]propionato de metilo disueltos en 15 ml de una mezcla 8/2 de tetrahidrofurano/metanol. Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, la reacción se detiene con agua y ácido acético y después se extrae con acetato de etilo. Los disolventes se retiran por evaporación. El aceite residual se somete a cromatografía sobre gel de sílice (7/3 de heptano/acetato de etilo). Se añaden 5 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo y el clorhidrato se precipita mediante la adición de éter isopropílico. Después de filtrar, se obtienen 205 mg de clorhidrato de 2-[2-butoxi-4-(2-carboxietil)fenil]-6-(1-metil-3-pentilureido)piridinio. Rendimiento = 53%.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, 400 MHz): 0,80 (m, 3H); 0,93 (m, 3H); 1,24 (m, 4H); 1,44 (m, 4H); 1,74 (m, 2H); 2,64 (m, 2H); 2,92 (m, 2H); 3,39 (s, 3H); 4,10 (m, 2H); 6,98 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,24 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,56 (m, 2H); 7,97 (m, 1H); 9,70 (s, 1H).

## EJEMPLO 12: Clorhidrato de 2-[2-butoxi-4-(2-carboxietil)fenil]-6-(1-metil-3-heptilureido)piridinio



## a. (6-Bromopirid-2-il)-1-metil-3-heptilurea

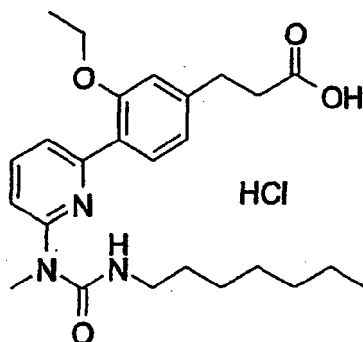
5 Se mezclan 2 g de 6-metilamino-2-bromopiridina (*preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11, etapa a*) con 3,0 ml de isocianato de heptilo. La mezcla se calienta durante 12 horas a 100°C. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (9/1 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 2,45 g de 1-(6-bromopirid-2-il)-1-metil-3-heptilurea. Rendimiento = 71%.

## b. Clorhidrato de 2-[2-butoxi-4-(2-carboxietil)fenil]-6-(1-metil-3-heptilureido)piridinio

10 Se añaden 300 mg de hidróxido sódico a una solución de 377 mg de 3-{3-butoxi-4-[6-(1-metil-3-heptilureido)pirid-2-il]fenil}propionato de metilo (*preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11, etapas c a i, reemplazando 1-(6-bromopirid-2-il)-1-metil-3-pentilurea con 1-(6-bromopirid-2-il)-1-metil-3-heptilurea en la etapa h*) disueltos en 15 ml de una mezcla 8/2 de tetrahidrofurano/metanol. Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, la reacción se detiene con agua y ácido acético y después se extrae con acetato de etilo. Los disolventes se retiran por evaporación. El aceite residual se somete a cromatografía sobre gel de sílice (7/3 de heptano/acetato de etilo). Se añaden 5 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, y el clorhidrato se precipita mediante la adición de éter isopropílico. Después de la filtración, se obtienen 220 mg de clorhidrato de 2-[2-butoxi-4-(2-carboxietil)fenil]-6-(1-metil-3-heptilureido)piridinio. Rendimiento = 55%.

20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO, 400 MHz): 0,80 (m, 3H); 0,88 (m, 3H); 1,16 (m, 8H); 1,37 (m, 4H); 1,67 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 2,85 (m, 2H); 3,16 (m, 2H); 3,33 (s, 3H); 4,04 (m, 2H); 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,17 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,91 (m, 1H); 9,70 (s, 1H).

## EJEMPLO 13: Clorhidrato 2-[4-(2-carboxietil)-2-etoxifenil]-6-(3-heptil-1-metilureido)piridinio



## a. 3-Etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzaldehído

25 Se disuelven 2,0 g de vanilina de etilo en 10 ml de diclorometano y después se añaden 3 ml de trietilamina. Se añaden lentamente 2,36 ml de anhídrido tríflico a 0°C. Después de agitar durante 1 hora a 0°C, la reacción se hidroliza con una solución de hidrogenocarbonato sódico y después se extrae con acetato de etilo. Después de retirar los disolventes por evaporación, el aceite obtenido se disuelve en 20 ml de dimetilformamida y se añaden 3,96 g de pinacoldiborano, junto con 489 mg de dicloruro de difenilfosfinoferrocenopaladio y 3,53 g de acetato potásico. La mezcla se agita durante 3 horas a 90°C. La reacción se hidroliza y después se extrae con acetato de etilo. Los disolventes se retiran por evaporación y el residuo que se obtiene se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente = 7/3 de

heptano/acetato de etilo). Se obtienen 1,62 g de 3-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzaldehído. Rendimiento = 49%.

*b. 6-(2-Etoxi-4-formilfenil)pirid-2-il]metilcarbamato de terc-butilo*

5 Se disuelven 1,62 g de 3-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzaldehído en 15 ml de dimetilformamida, se añaden 3 ml de una solución 2 M de fosfato potásico y se añaden 2,52 g de (6-bromopirid-2-il)metil-carbamato de *terc*-butilo, junto con 64 mg de acetato de paladio y 200 mg de dicitclohexilbifenilfosfina. La mezcla se agita durante 3 horas a 90°C. La reacción se hidroliza y después se extrae con acetato de etilo. Los disolventes se retiran por evaporación y el residuo obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente = 7/3 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 1,1 g de 6-(2-etoxi-4-formilfenil)pirid-2-il]metilcarbamato de *terc*-butilo. Rendimiento = 53%.

*c. (E)-3-{4-[6-(terc-butoxicarbonilmetilamino)-pirid-2-il]-3-etoxifenil}acrilato de metilo*

15 Se disuelven 1,1 g de 6-(2-etoxi-4-formilfenil)pirid-2-il]metilcarbamato *terc*-butilo en 10 ml de tolueno y después se añaden 1,55 g de trifenilfosforanilideneacetato de metilo. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 90°C. Después de retirar por evaporación el disolvente, el aceite residual que se obtiene se somete a cromatografía sobre gel de sílice (8/2 de heptano/acetato de etilo). Se obtiene 1,0 g de (E)-3-{4-[6-(terc-butoxicarbonilmetilamino)pirid-2-il]-3-etoxifenil}acrilato de metilo. Rendimiento = 78%.

*d. 3-{4-[6-(terc-butoxicarbonilmetilamino)-pirid-2-il]-3-etoxifenil}propionato de metilo*

20 Una solución de 1,0 g de (E)-3-{4-[6-(terc-butoxicarbonilmetilamino)pirid-2-il]-3-etoxifenil}acrilato de metilo en 10 ml de metanol se agita durante 3 horas a temperatura ambiente en presencia de 200 mg de paladio al 10% sobre carbón en una atmósfera de hidrógeno. Después de retirar por filtración el paladio y de retirar los disolventes por evaporación, se obtiene 1,0 g de 3-{4-[6-(terc-butoxicarbonilmetilamino)pirid-2-il]-3-etoxifenil}propionato de metilo. Rendimiento = 100%.

*e. 3-[3-Etoxi-4-(6-metilaminopirid-2-il)fenil]propionato de metilo*

25 Se disuelve 1,0 g de 3-{4-[6-(terc-butoxicarbonilmetilamino)pirid-2-il]-3-etoxifenil}propionato de metilo se disuelve en 10 ml de diclorometano y después se añaden 4 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. Después de la hidrólisis de la reacción con una solución de hidrogenocarbonato sódico y después de la extracción con acetato de etilo, los disolventes se retiran por evaporación. Se obtienen 615 mg de 3-[3-etoxi-4-(6-metilaminopirid-2-il)fenil]propionato de metilo. Rendimiento = 81%.

*f. 3-{3-Etoxi-4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propionato de metilo*

30 Se mezcla 615 mg de 3-[3-etoxi-4-(6-metilaminopirid-2-il)fenil]propionato de metilo con 1,0 ml de isocianato de heptilo. Después de irradiación con microondas durante una hora (T = 100°C), la mezcla se somete a cromatografía sobre gel de sílice (9/1 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 735 mg de 3-{3-etoxi-4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propionato de metilo. Rendimiento = 82%.

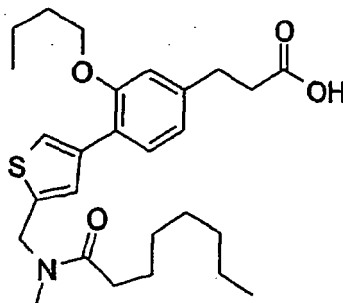
*g. Clorhidrato de 2-[4-(2-carboxietil)-2-etoxifenil]-6-(3-heptil-1-metilureido)piridinio*

35 Se añaden 500 mg de hidróxido sódico a una solución de 735 mg de 3-[3-etoxi-4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil]propionato de metilo disueltos en 15 ml de una mezcla 8/2 tetrahidrofurano/metanol. Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, la reacción se detiene con agua y ácido acético y después se extrae con acetato de etilo. Los disolventes se retiran por evaporación. El aceite residual se somete a cromatografía sobre gel de sílice (7/3 de heptano/acetato de etilo). Se añaden 5 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo al producto cromatografiado y el clorhidrato se precipita mediante la adición de éter isopropílico. Después de la filtración, se obtienen 441 mg de clorhidrato de 2-[4-(2-carboxietil)-2-etoxifenil]-6-(3-heptil-1-metilureido)piridinio. Rendimiento = 57%.

45 <sup>1</sup>H RMN (DMSO, 400 MHz): 0,85 (m, 3H); 1,18 (m, 8H); 1,37 (m, 3H); 1,48 (m, 2H); 2,64 (m, 2H); 2,92 (m, 2H); 3,25 (s, 3H); 4,20 (m, 2H); 6,98 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,25 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,99 (m, 1H); 9,70 (s, 1H).



EJEMPLO 14: Ácido 3-(3-butoxi-4-{5-[(metiloctanoilamino)-metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico



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

5 Se disuelven 10,6 g de 4-bromotiofeno-2-carbaldehído en 100 ml de acetonitrilo y 11,8 g de clorhidrato de metilamina y se añaden 6,28 g de cianoborohidruro sódico. La mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se detiene con una solución de hidróxido sódico 1 M. Después de retirar los disolventes por evaporación, el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (7/3 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 8,19 g de (4-bromotiofen-2-ilmetil)metilamina. Rendimiento = 79%.

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

Se disuelven 8,18 g de (4-bromotiofen-2-ilmetil)metilamina en 80 ml de diclorometano en presencia de 6,65 ml de trietilamina. A 0°C, se añade lentamente una solución de 9,53 g de dicarbonato de di-*terc*-butilo en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene con agua y después se extrae con acetato de etilo. Después de retirar los disolventes por evaporación, el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (7/3 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 5,93 g de (4-bromotiofen-2-ilmetil)metilcarbamato de *terc*-butilo. Rendimiento = 49%.

c. metil-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-ilmetil]carbamato de *terc*-butilo

20 Se disuelven 5,92 g de (4-bromotiofen-2-ilmetil)metilcarbamato de *terc*-butilo en 70 ml de dimetilformamida y se añaden 5,89 g de pinacoldiborano junto con 776 mg de dicloruro de difenilfosfinoferrocenopaladio y 5,59 g de acetato potásico. La mezcla se agita durante 3 horas a 90°C. La reacción se detiene con agua y después se extrae con acetato de etilo. Los disolventes se retiran por evaporación. El residuo se somete a cromatografía sobre sílice (eluyente = 7/3 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 4,57 g de metil-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)tiofen-2-ilmetil]carbamato de *terc*-butilo. Rendimiento = 63%.

d. (E)-3-(3-butoxi-4-{5-[(*terc*-butoxicarbonil-metilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)acrilato de metilo

25 Se disuelven 2,50 g de metil-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)tiofen-2-ilmetil]carbamato de *terc*-butilo en 27 ml de dimetilformamida y se añaden 5,5 ml de una solución 2 M de fosfato potásico y 1,96 g de (E)-3-(3-butoxi-4-yodofenil)acrilato de metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11, etapa f), junto con 12 mg de acetato de paladio y 38 mg de dicitclohexilbifenilfosfina. La mezcla se agita durante 1 hora a 90°C. La reacción se detiene con agua y después se extrae con acetato de etilo. Los disolventes se retiran por evaporación. El residuo se somete a cromatografía sobre sílice (eluyente = 7/3 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 1,98 g de (E)-3-(3-butoxi-4-{5-[(*terc*-butoxicarbonil-metilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)acrilato de metilo. Rendimiento = 79%.

e. (E)-3-(3-Butoxi-4-{5-[(*terc*-butoxicarbonil-metilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propionato de metilo

35 Se disuelven 1,98 g de (E)-3-(3-butoxi-4-{5-[(*terc*-butoxicarbonilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)acrilato en 20 ml de metanol y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente en presencia de 1,0 g de paladio sobre carbón en una atmósfera de hidrógeno. Después de retirar el paladio por filtración y de retirar los disolventes por evaporación, se obtienen 1,37 g de (E)-3-(3-butoxi-4-{5-[(*terc*-butoxicarbonil-metilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propionato de metilo. Rendimiento = 69%.

f. 3-[3-Butoxi-4-(5-metilaminometiltiofen-3-il)fenil]propionato de metilo

40 Se disuelven 1,36 g de (E)-3-(3-butoxi-4-{5-[(*terc*-butoxicarbonilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propionato de metilo en 15 ml de diclorometano y después se añaden 2,2 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se hidroliza la reacción con una solución de hidrogenocarbonato sódico, después se extrae con acetato de etilo y los disolventes se retiran por evaporación, se obtienen 1,15 g de 3-[3-butoxi-4-(5-metilaminometiltiofen-3-il)fenil]propionato de metilo. Rendimiento = 100%.

## g. 3-(3-butoxi-4-{5-[(metiloctanoilamino)-metil]tiofen-3-il}fenil)propionato de metilo

Se disuelven 1,07 g de 3-[3-butoxi-4-(5-metilaminometiltiofen-3-il)fenil]propionato de metilo en 20 ml de diclorometano y se añaden 1,25 ml de trietilamina, junto con 36 mg de dimetilaminopiridina. Se añaden 318 mg de cloruro octanoílico. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Después se hidroliza la reacción con una solución de hidrogenocarbonato sódico, después se extrae con acetato de etilo y los disolventes se retiran por evaporación, se obtiene un producto en bruto, que se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente = 7/3 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 432 mg de 3-(3-butoxi-4-{5-[(metiloctanoilamino)-metil]tiofen-3-il}fenil)propionato de metilo. Rendimiento = 81%.

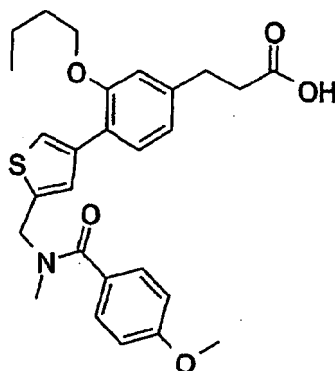
## h. ácido 3-(3-butoxi-4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico

Se añaden 350 mg de hidróxido sódico a una solución de 427 mg de 3-(3-butoxi-4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propionato de metilo disueltos en 10 ml de metanol. Después de agitar durante 2 horas a 40°C, la reacción se hidroliza con una solución de ácido clorhídrico y después se extrae con acetato de etilo. Los disolventes se retiran por evaporación. El aceite residual se cristaliza en una mezcla de heptano/éter etílico.

Se obtienen 318 mg de ácido 3-(3-butoxi-4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico. Rendimiento = 77%.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,85 (m, 3H); 1,28 (m, 8H); 1,49 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 2,33 y 2,48 (2m(rotámeros), 2H); 2,65 (m, 2H); 2,95 (m, 2H); 2,99 (s, 3H); 4,00 (m, 2H); 4,65 y 4,72 (2s(rotámeros), 2H); 6,80 (m, 2H); 7,27 (m, 2H); 7,37 (m, 1H); 7,49 (m, 1H).

EJEMPLO 15: Ácido 3-[3-butoxi-4-(5-[(4-metoxibenzoil)-metilamino]metil]tiofen-3-il)fenil]propanoico



## a. 3-[3-Butoxi-4-(5-[(4-metoxibenzoil)-metilamino]metil]tiofen-3-il)fenil]propionato de metilo

Se disuelven 1,07 g de 3-[3-butoxi-4-(5-metilaminometiltiofen-3-il)fenil]propionato de metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14, etapas a a f) en 20 ml de diclorometano y se añaden 1,25 ml de trietilamina, junto con 36 mg de dimetilaminopiridina. Se añaden 270 mg de cloruro de 4-metoxibenzoilo. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene con una solución de hidrogenocarbonato sódico y después se extrae con acetato de etilo. Los disolventes se retiran por evaporación. El residuo se somete a cromatografía sobre sílice (eluyente = 7/3 de heptano/acetato de etilo).

Se añaden 388 mg de 3-[3-butoxi-4-(5-[(4-metoxibenzoil)metilamino]metil]tiofen-3-il)fenil]propionato de metilo. Rendimiento = 71%.

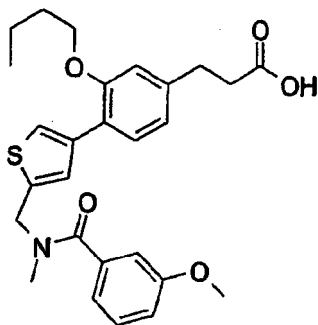
## b. Ácido 3-[3-butoxi-4-(5-[(4-metoxibenzoil)metilamino]-metil]tiofen-3-il)fenil]propanoico

Se añadieron 308 mg de hidróxido sódico a una solución de 382 mg de 3-[3-butoxi-4-(5-[(4-metoxibenzoil)metilamino]metil]tiofen-3-il)fenil]propionato de metilo disueltos en 10 ml de metanol. Después de agitar durante 2 horas a 40°C, la reacción se hidroliza con una solución de ácido clorhídrico y después se extrae con acetato de etilo. Los disolventes se retiran por evaporación. El aceite residual se cristaliza en una mezcla de heptano/éter etílico.

Se obtienen 300 mg de ácido 3-[3-butoxi-4-(5-[(4-metoxibenzoil)metilamino]metil]tiofen-3-il)fenil]propanoico. Rendimiento = 81%.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,95 (m, 3H); 1,47 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 2,70 (m, 2H); 2,96 (m, 2H); 3,09 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,00 (m, 2H); 4,79 (s, 2H); 6,81 (m, 2H); 6,88 (m, 3H); 7,24-7,52 (m, 4H).

EJEMPLO 16: Ácido 3-[3-butoxi-4-(5-[(3-metoxibenzoil)-metilamino]metil)tiofen-3-il]fenil]propanoico



a. 3-[3-Butoxi-4-(5-[(3-metoxibenzoil)metil-amino]metil)tiofen-3-il]fenil]propionato de metilo

5 Se disuelven 1,07 g de 3-[3-butoxi-4-(5-metilaminometiltiofen-3-il)fenil]propionato de metilo (*preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14, etapas a a f*) en 20 ml de diclorometano y se añaden 1,25 ml de trietilamina, junto con 36 mg de dimetilaminopiridina. Se añaden 270 mg de cloruro de 3-metoxibenzoilo. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene con una solución de hidrogenocarbonato sódico y después se extrae con acetato de etilo. Los disolventes se retiran por evaporación. El residuo se somete a cromatografía sobre sílice (eluyente = 7/3 de heptano/acetato de etilo).

Se obtienen 380 mg de 3-[3-butoxi-4-(5-[(3-metoxibenzoil)metilamino]metil)tiofen-3-il]fenil]propionato de metilo. Rendimiento = 70%.

b. Ácido 3-[3-butoxi-4-(5-[(3-metoxibenzoil)metilamino]-metil)tiofen-3-il]fenil]propanoico

15 Se añaden 302 mg de hidróxido sódico a una solución de 374 mg de 3-[3-butoxi-4-(5-[(3-metoxibenzoil)metilamino]metil)tiofen-3-il]fenil]propionato de metilo disueltos en 10 ml de metanol. Después de agitar durante 2 horas a 40°C, la reacción se hidroliza con una solución de ácido clorhídrico y después se extrae con acetato de etilo. Los disolventes se retiran por evaporación. El aceite residual se cristaliza en una mezcla de heptano/éter etílico.

Se obtienen 307 mg de ácido 3-[3-butoxi-4-(5-[(3-metoxibenzoil)metilamino]metil)tiofen-3-il]fenil]propanoico. Rendimiento = 84%.

20 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,95 (m, 3H); 1,47 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 2,69 (m, 2H); 2,96 (m, 2H); 3,10 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,00 (m, 2H); 4,62 y 4,88 (2s(rotámeros), 2H); 6,81 (m, 2H); 6,96 (m, 3H); 7,26-7,52 (m, 4H).

EJEMPLO 17 - ENSAYOS DE TRANSACTIVACIÓN DE PPAR MEDIANTE CURVAS DE TRANSICIÓN

25 La activación de los receptores de PPAR con un agonista (activador) en células HeLN conduce a la expresión de un gen indicador, luciferasa, que, en presencia de un sustrato, genera luz. La modulación de los receptores de PPAR se mide cuantificando la luminiscencia producida después incubar las células en presencia de un agonista de referencia. Los ligandos desplazan al agonista de su sitio. La medición de la actividad se realiza cuantificando la luz producida. Esta medición hace posible determinar la actividad moduladora de los compuestos de acuerdo con la invención determinando la constante que representa la afinidad de la molécula para el receptor de PPAR. Dado que este valor puede fluctuar dependiendo de la actividad basal y de la expresión del receptor, este se denomina Kd aparente (KdApp en nM).

30 Para determinar esta constante, se realizaron "curvas de transición" del producto a ensayar contra un agonista de referencia en una placa de 96 pocillos: 10 concentraciones del producto de ensayo más 1 concentración 0 se dispusieron en una línea y 7 concentraciones del agonista más una concentración 0 se dispusieron en una columna. Esto representa 88 puntos de medición para 1 producto y 1 receptor. Los 8 pocillos restantes se usaron para controles de repetibilidad.

35 En cada pocillo, las células se pusieron en contacto con una concentración del producto del ensayo y a una concentración del agonista de referencia, ácido 2-(4-{2-[3-(2,4-difluorofenil)-1-heptilureido]etil}fenil)sulfanil)-2-metilpropiónico para PPAR $\alpha$ , ácido {2-metil-4-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi} acético para PPAR $\delta$  y 5-{4-[2-(metilpirid-2-ilamino)epoxi]benzil}tiazolidina-2,4-diona para PPAR $\gamma$ . También se tomaron mediciones para controles de agonistas totales con los mismos productos.

40 Las líneas de células HeLN usadas son transfectantes estables que contienen los plásmidos ERE- $\beta$ Glob-Luc-SV-Neo (gen indicador) y PPAR ( $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ) Gal-hPPAR. Estas células se inocularon en placas de 96 pocillos a una proporción de 10.000 células por pocillo en 100 $\mu$ l de medio DMEM sin rojo fenol y complementado con 10% de suero de ternero desgrasado. Después, se incubaron las placas a 37°C y con CO<sub>2</sub> al 7% durante 16 horas.

Las diversas diluciones de los productos del ensayo y del ligando de referencia se añadieron a una proporción de 5µl por pocillo. Después las placas se incubaron durante 18 horas a 37°C y con CO<sub>2</sub> al 7%. El medio de cultivo se eliminó volteando y a cada pocillo se añadió una mezcla de PBS/luciferina 1:1. Después de 5 minutos, las placas se leyeron mediante el detector de luminiscencia.

- 5 Estas curvas de transición hacen posible determinar los valores de CA50 (concentración a la cual se observa el 50% de activación) del ligando de referencia a diversas concentraciones del producto del ensayo. Estos valores de CA50 se usaron para calcular la regresión de Schild representando gráficamente una línea recta correspondiente a la ecuación de Schild ("cuantificación en farmacología de receptor" Terry P. Kenakin, Receptors and Channels, 2001, 7, 371-385) que permiten obtener los valores K<sub>d</sub> app (en nM) que permite obtener los valores K<sub>d</sub> app (en nM).

10 Resultados de transactivación:

Compuestos	Kd app de PPAR $\alpha$ (nM)	Kd app de PPAR $\delta$ (nM)	Kd app de PPAR $\gamma$ (nM)
Referencia 1: ácido 2-(4-{2-[3-(2,4-difluorofenil)-1-heptilureido]-etil}fenilsulfanil)-2-metilpropanoico	200	n.a.	n.a.
Referencia 2: ácido {2-metil-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)tiazol-5-ilmetilsulfanil]fenoxi}acético	n.a.	10	n.a.
Referencia 3: 5-{4-[2-(metilpirid-2-ilamino)etoxi]benzil}tiazolidina-2,4-diona	n.a.	n.a.	30
Compuesto del Ejemplo 1	n.a.	n.a.	1000
Compuesto del Ejemplo 6	n.a.	4000	250
Compuesto del Ejemplo 2	n.a.	n.a.	500
Compuesto del Ejemplo 7	n.a.	n.a.	60
Compuesto del Ejemplo 8	n.a.	n.a.	1000
Compuesto del Ejemplo 11	2000	n.a.	120
Compuesto del Ejemplo 12	4000	n.a.	15
Compuesto del Ejemplo 13	4000	8000	120
Compuesto del Ejemplo 14	n.a.	n.a.	2
Compuesto del Ejemplo 15	n.a.	n.a.	30
Compuesto del Ejemplo 16	n.a.	n.a.	30
n.a. significa no activo			

Estos resultados muestran la afinidad de los compuestos para PPAR $\gamma$  y más particularmente la especificidad de la afinidad de los compuestos de la invención para el subtipo PPAR $\gamma$ , en comparación con la afinidad de los compuestos para el subtipo PPAR $\alpha$  o para el subtipo PPAR $\delta$ .

15 EJEMPLO 18 - COMPOSICIONES

En este ejemplo se ilustran diversas formulaciones concretas basadas en los compuestos de acuerdo con la invención.

# ES 2 360 584 T3

## A – VÍA ORAL

### (a) Comprimido de 0,2g

-Compuesto del Ejemplo 1	0,001g
-Almidón	0,114g
-Fosfato dicálcico	0,020g
-Sílice	0,020g
-Lactosa	0,030g
-Talco	0,010g
-Estearato de magnesio	0,005g

### (b) Suspensión bebible en ampollas de 5 ml

-Compuesto del Ejemplo 5	0,001g
-Glicerol	0,500g
-Sorbitol al 70%	0,500g
-Sacarinato sódico	0,010g
-Metil para –hidroxibenzoato	0,040g
-Saporífero	cs
-Agua purificada	cs 5 ml

### (c) Comprimido de 0,8g

-Compuesto del Ejemplo 2	0,500g
-Almidón pregelatinizado	0,100g
-Microcristalina celulosa	0,115g
-Lactosa	00,075g
-Estearato de magnesio	0,010g

### (d) Suspensión bebible en ampollas de 10ml

-Compuesto del Ejemplo 4	0,200g	
-Glicerol	1,000g	
-Sorbitol al 70%	1,000g	
-Sacarinato sódico	0,010g	
-Metil para –hidroxibenzoato	0,080g	
-Saporífero	cs	
-Agua purificada	cs	10ml

## B – VÍA TÓPICA

### (a) Pomada

-Compuesto del Ejemplo 6	0,020g
--------------------------	--------

## ES 2 360 584 T3

- Miristato de isopropilo	81,700g
-Vaselina líquida	9,100g
-Sílice ("Aerosil 200" comercializado por Degussa)	9,180g

### (b) Pomada

-Compuesto del Ejemplo 2	0,150g
-Compuesto del Ejemplo 4	0,150g
-Vaselina líquida blanca codex	100g

### (c) Crema de agua en aceite no iónica

-Compuesto del Ejemplo 1	0,100g
-Mezcla de alcoholes de lanolina emulsionantes, ceras y aceites ("Eucerina anhidra" comercializada por BDF)	39,900g
-Metil para-hidroxibenzoato	0,075g
-Propil para-hidroxibenzoato	0,075g

### (c) Crema de agua en aceite no iónica

-Agua estéril desmineralizada	cs	100g
-------------------------------	----	------

### (d) loción

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

### (e) Pomada hidrófoba

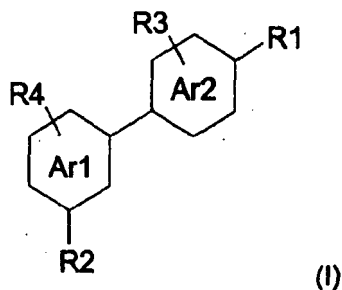
-Compuesto del Ejemplo 5	0,300g
-miristato de isopropilo	36,400g
-Aceite de silicona ("Rhodorsil 47 V 300" comercializado por Rhone-Poulenc)	36,400g
-Cera de abeja	13,600g
-Aceite de silicona ("Abil 300.000 cst" comercializado por Goldschmidt)	100g

### (f) Crema de aceite en agua no iónica

-Compuesto del Ejemplo 2	1,000g
-Alcohol cetílico	4,000g
-Gliceril monoestearato	2,500g
-PEG-50 estearato	2,500g
-Mantequilla de karité	9,200g
-Propilen glicol	2,000g
-Metil para-hidroxibenzoato	0,075g
-Propil para-hidroxibenzoato	0,075g
-Agua estéril desmineralizada	100g

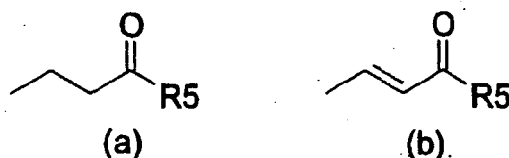
REIVINDICACIONES

1. Compuestos caracterizados por que se corresponden con la siguiente fórmula (I):



en la que:

5 - R1 representa un radical de fórmula (a) o (b) a continuación:



El significado de R5 se indica a continuación,

- R2 representa un radical de fórmula  $(CH_2)_m-NR_6-CQ-(NH)_nR_7$ ; Q, R6, R7, teniendo m y n los significados que se dan a continuación,

10 - R3 y R4, que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo lineal o cíclico de 1 a 12 átomos de carbono que puede estar interrumpido con átomos de oxígeno, flúor o nitrógeno, un radical hidroxilo, un radical alcoxi que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, un radical poliéter, un radical aralquilo o un radical ariloxi;

- R5 representa un radical hidroxilo, un radical OR8 o un radical hidroxilamina; definiéndose R8 a continuación,

15 - R6 representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono;

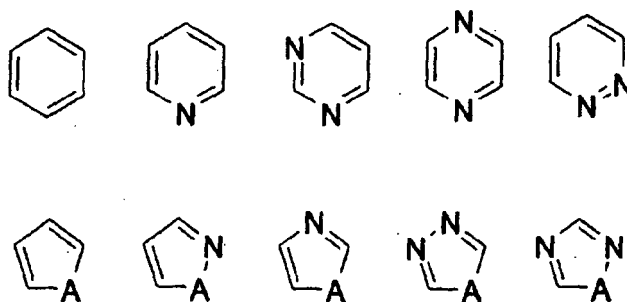
- R7 representa un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, un radical arilo, un radical aralquilo, un radical heteroarilo o un radical heterocíclico;

- R8 representa un radical alquilo, arilo o aralquilo;

- m y n pueden tomar los valores de 0 ó 1;

20 - Q representan un átomo de oxígeno o azufre;

- Ar1 y Ar2 pueden ser idénticos o diferentes y representan un radical aromático de fórmula:



25 que, cuando es un radical arilo, puede estar mono o disustituido con un átomo de halógeno, un radical  $CF_3$ , un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alcoxi que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, una función nitro, un radical poliéter, un radical arilo, un radical benzoílo, un grupo de éster alquílico, un ácido carboxílico, un

radical hidroxilo opcionalmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo, o una función amino opcionalmente protegida con un grupo acetilo o benzoílo, u opcionalmente sustituida con al menos un alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

5 y que, cuando es un radical heteroarilo, está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, un alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, un radical arilo, una función nitro, un radical poliéter, un radical heteroarilo, un radical benzoílo, un grupo éster alquílico, un ácido carboxílico, un hidroxilo opcionalmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo, o una función amino opcionalmente protegida con un grupo acetilo o benzoílo, u opcionalmente sustituida con al menos un alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono

- A representa un átomo de azufre u oxígeno o un radical N-R9;

10 - R9 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

entendiéndose que cuando Ar1 o Ar2 es un radical arilo, entonces Ar2 o Ar1 es necesariamente un radical heteroarilo y los isómeros ópticos y geométricos de dichos compuesto de fórmula (I).

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados por que están en forma de sales de un metal alcalino o alcalinotérreo, o una amina orgánica.

15 3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por que el átomo de halógeno se selecciona entre átomos de flúor, cloro y bromo.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por que el radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono se selecciona entre radicales metilo, etilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, hexilo, heptilo, octilo, decilo, ciclopentilo, ciclohexilo y metilenciclopropilo.

20 5. Compuestos de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por que el radical alquilo inferior que contiene de 1 a 4 átomos de carbono se selecciona entre radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, c-propilo, metilciclopropilo, n-butilo, i-butilo y t-butilo.

25 6. Compuestos de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por que el radical alcoxi que contiene 1 a 7 átomos de carbono se selecciona entre radicales metoxi, etoxi, isopropiloxi, metilciclopropiloxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, benciloxi, ariloxi o fenoxi, que pueden estar opcionalmente sustituidos con un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono o un radical alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

7. Compuestos de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por que el radical poliéter se selecciona entre radicales metoximetoxi, etoximetoxi y metoxietoximetoxi.

30 8. Compuestos de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por que el radical aralquilo se selecciona entre radicales bencilo, fenetilo o 2-naftilmetilo, que pueden estar mono o disustituidos con un átomo de halógeno, un radical CF<sub>3</sub> radical, un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alcoxi que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, una función nitro, un radical poliéter, un radical arilo, un radical benzoílo, un grupo éster alquílico, un ácido carboxílico, un radical hidroxilo opcionalmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo, o una función amino opcionalmente protegida con un grupo acetilo o benzoílo, u opcionalmente sustituida con al menos un alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono.

35 9. Compuestos de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por que el radical arilo se selecciona entre radicales fenilo, bifenilo, cinnamilo o naftilo, que pueden estar mono o disustituidos con un átomo de halógeno, un radical CF<sub>3</sub>, un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, un radical alcoxi que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, una función nitro, un radical poliéter, un radical arilo, un radical benzoílo, un grupo éster alquílico, un ácido carboxílico, un radical hidroxilo opcionalmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo, o una función amino opcionalmente protegida con un grupo acetilo o benzoílo, u opcionalmente sustituida con al menos un alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono.

40 10. Compuestos de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por que el radical heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en un radical piridilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, quinazolinilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, quinoxalilo, indolilo o benzofurilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, un alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, un radical arilo, una función nitro, un radical poliéter, a heteroarilo radical, un radical benzoílo, un grupo éster alquílico, un ácido carboxílico, un hidroxilo opcionalmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo, o una función amino opcionalmente protegida con un grupo acetilo o benzoílo, u opcionalmente sustituida con al menos un alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono.

50 11. Compuestos de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por que el radical heterocíclico se selecciona entre un radical morfolino, piperidino, piperazino, 2-oxo-1-piperidilo o 2-oxo-1-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con al menos un alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi que contiene de 1 a 7 átomos



de carbono, un radical arilo, una función nitro, un radical poliéter, un radical heteroarilo, un radical benzoílo, un grupo éster alquílico, un ácido carboxílico, un hidroxilo opcionalmente protegido con un grupo acetilo o benzoílo, o una función amino opcionalmente protegida con un grupo acetilo o benzoílo, u opcionalmente sustituida con al menos un alquilo, que contiene 1 a 12 átomos de carbono.

- 5 12. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados por que se toman, solos o en forma de mezclas, entre el grupo que consiste en:
1. Ácido 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}tiofen-2-il)acrílico
  2. Ácido 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}tiofen-2-il)propanoico
  3. Ácido 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}furan-2-il)-acrílico
  - 10 4. Ácido 3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}-fenil)acrílico
  5. Ácido 3-(4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}-fenil)propanoico
  6. Ácido 3-{4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}-propanoico
  7. Ácido 3-{6-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]pirid-3-il}-propanoico
  8. Acetato de 2-[4-(2-carboxietil)fenil]-4-(3-heptil-1-metilureido)piridinio
  - 15 9. Ácido 3-{5-[3-(3-pentil-1-metilureido)fenil]pirimidin-2-il}acrílico
  10. Ácido 3-{5-[3-(3-pentil-1-metilureido)fenil]pirimidin-2-il}propanoico
  11. Clorhidrato de 2-[2-butoxi-4-(2-carboxietil)fenil]-6-(1-metil-3-pentilureido)piridinio
  12. Clorhidrato de 2-[2-butoxi-4-(2-carboxietil)fenil]-6-(1-metil-3-heptilureido)piridinio
  13. Clorhidrato de 2-[4-(2-carboxietil)-2-etoxifenil]-6-(3-heptil-1-metilureido)piridinio
  - 20 14. Ácido 3-(3-butoxi-4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
  15. Ácido 3-(3-butoxi-4-(5-[(4-metoxibenzoil)metilamino]-metiltiofen-3-il)fenil)propanoico
  16. Ácido 3-(3-butoxi-4-(5-[(3-metoxibenzoil)metilamino]-metil]tiofen-3-il)fenil)propanoico
  17. Ácido 3-{5-[4-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]furan-2-il}propanoico
  18. Ácido 3-{5-[3-(3-heptil-1-metilureido)fenil]-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)furan-2-il}propanoico
  - 25 19. Ácido 3-(5-{3-[3-(3,5-dimetoxifenil)-1-etilureido]fenil}-3-metilfuran-2-il)propanoico
  20. Ácido 3-(5-{6-[3-(4-etoxifenil)-1-etilureido]pirid-2-il}-furan-2-il)propanoico
  21. Ácido 3-(2-metil-4-{6-[1-metil-3-(4-metilpentil)ureido]-pirid-2-il}fenil)propanoico
  22. 3-{4-[6-(1-Etil-3-naftalen-2-ilureido)pirid-2-il]-2-fluorofenil}propanoato de metilo.
  23. 3-(4-{6-[3-(4-Butoxifenil)-1-metilureido]pirid-2-il}fenil)-N-hidroxipropionamida
  - 30 24. Ácido 3-{3-ciclopropilmetoxi-4-[6-(1-metil-3-pentilureido)-pirid-2-il]fenil}propanoico
  25. Ácido 3-{4-[6-(1-etil-3-feniltioureido)pirid-2-il]-3-propoxifenil}propanoico
  26. Ácido 3-{3-etoxi-4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]-fenil}propanoico
  27. Ácido 3-{4-[6-(3-hexil-1-metilureido)pirid-2-il]-3-isopropoxifenil}propanoico
  28. Ácido 3-[4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]-3-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]propanoico
  - 35 29. Ácido 3-{3-(2-dimetilaminoetoxi)-4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
  30. Ácido 3-{3-(3-hidroxipropoxi)-4-[6-(1-metil-3-pentilureido)-pirid-2-il]fenil}propanoico
  31. Ácido 3-{4-[6-(1-etil-3-feniltioureido)pirid-2-il]-3-fluorofenil}acrílico
  32. Ácido 3-{4-[6-(3-hexil-1-metilureido)pirid-2-il]-3-trifluorometilfenil}propanoico

33. Ácido 3-[6'-(1-metil-3-fenetilureido)[2,2']bipiridinil-5-il]propanoico
34. Ácido 3-{2-[6-(3-hexil-1-metilureido)pirid-2-il]tiazol-4-il}propanoico
35. 3-{2-[6-(3-Hexil-1-metilureido)pirid-2-il]-tiazol-5-il}propanoato de etilo
36. Ácido 3-(3-{6-[1-metil-3-(6-metilheptil)ureido]pirid-2-il}isoxazol-5-il)propanoico
- 5 37. Ácido 3-{4-[2-(3-heptil-1-metilureido)pirimidin-4-il]fenil}-propanoico
38. Ácido 3-{3-Ciclopropilmetoxi-4-[2-(3-heptil-1-metilureido)-pirimidin-4-il]fenil}propanoico
39. Ácido 3-(4-{2-[1-etil-3-(4-propoxifenil)ureido]pirimidin-4-il}-3-fluorofenil)propanoico
40. 3-{2-Fluoro-4-[2-(1-metil-3-naftalen-2-ilureido)-pirid-4-il]fenil}-N-hidroxiopropionamida
41. Ácido 3-[2'-(3-hexil-1-metiltioureido)[2,4']bipiridinil-5-il]propanoico
- 10 42. Ácido 3-{4-[2-(3-hexil-1-metilureido)pirid-4-il]-3-propoxifenil}propanoico
43. Ácido 3-(3-benciloxi-4-{4-[1-metil-3-(5-metilhexil)ureido]-pirid-2-il}fenil)propanoico
44. Ácido 3-{2-[4-(3-hexil-1-metilureido)pirid-2-il]tiazol-5-il}acrílico
45. Ácido 3-{5-[3-(3-hexil-1-metilureido)fenil]pirid-2-il}-acrílico
46. Ácido 3-{5-[5-(3-heptil-1-metiltioureido)tiofen-3-il]-pirid-2-il}acrílico
- 15 47. Ácido 3-{4-[2-(3-heptil-1-metilureido)tiazol-4-il]-3-propoxifenil}propanoico
48. Ácido 3-(2-fluoro-4-{5-[(heptanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
49. Ácido 3-(4-{5-[(heptanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}-3-isobutoxifenil)acrílico
50. Ácido 3-(3-(2-ciclopentiletoxi)-4-{5-[(metiloctanoilamino)-metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
51. 3-(3-Isobutoxi-4-{5-[(metilnonanoilamino)-metil]tiofen-3-il}fenil)propanoato de metilo
- 20 52. Ácido 3-{6-[5-({etil-[2-(2-pentilfenil)acetil]amino)metil]-tiofen-3-il]pirid-3-il}propanoico
53. Ácido 3-(4-{4-[(metilnonanoilamino)metil]tiazol-2-il}-3-propoxifenil)propanoico
54. Ácido 3-(2-cloro-4-{4-[(metilnonanoilamino)metil]tiofen-2-il}fenil)propanoico
55. Ácido 3-(2-fluoro-4-{4-[(metilnonanoilamino)metil]tiofen-2-il}fenil)acrílico
56. Ácido 3-(4-{4-[(heptanoilmetilamino)metil]tiofen-2-il}-1-metil-1H-pirrol-2-il)propanoico
- 25 57. Ácido 3-(4-{4-[(heptanoilmetilamino)metil]tiofen-2-il}-furan-2-il)propanoico
58. Ácido 3-{5'-[(heptanoilmetilamino)metil][3,3']bitiofenil-5-il}propanoico
59. 3-{5'-[(Heptanoilmetilamino)metil]-3-propil-[2,3']bitiofenil-5-il}propanoato de fenilo
60. Ácido 3-(5-{5-[(heptanoilmetilamino)metil]tiofen-3-il}-4-propilfuran-2-il)acrílico
61. Ácido 3-{3-butoxi-4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
- 30 62. Ácido 3-(3-benciloxi-4-[6-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil)propanoico
63. Ácido 3-{3-benciloxi-4-[2-(3-heptil-1-metilureido)pirimidin-4-il]fenil}propanoico
64. Ácido 3-{3-butiloxi-4-[2-(3-heptil-1-metilureido)pirimidin-4-il]fenil}propanoico
65. Ácido 3-{3-butoxi-4-[4-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
66. Ácido 3-{3-benciloxi-4-[4-(3-heptil-1-metilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
- 35 67. Ácido 3-{3-benciloxi-4-[5-(3-heptil-1-metilureido)pirid-3-il]fenil}propanoico
68. Ácido 3-{3-butoxi-4-[5-(3-heptil-1-metilureido)pirid-3-il]fenil}propanoico
69. Ácido 3-(5-{3-[(metiloctanoilamino)metil]fenil}-4-propiltiofen-2-il)propanoico

70. Ácido 3-(3-benciloxi-4-{5-[(metiloctanoilamino)metil]tiofen-3-il}fenil)propanoico
71. Ácido 3-(4-bencil-5-{3-[(hexanoilmetilamino)metil]fenil}-tiofen-2-il)propanoico
72. Ácido 3-{4ciclopropilmetil-5-[3-(1-metil-3-pentilureido)-fenil]tiofen-2-il}propanoico
73. Ácido 3-{5-[3-(1-metil-3-pentilureido)-4-trifluorometilfenil]tiofen-2-il}propanoico
- 5 74. Ácido 3-(5-{3-[3-(4-butoxifenil)-1-etilureido]fenil}-tiofen-2-il)propanoico
75. Ácido 3-{5-[3-(3-heptil-1-metilureido)-4-trifluorometilfenil]furan-2-il}propanoico
76. Ácido 3-{2-butoxi-4-[6-(1-metil-3-pentilureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
77. Ácido 3-{2-(4-metoxibenciloxi)-4-[6-(1-metil-3-pentil-ureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
78. Ácido 3-{2-(3-metoxibenciloxi)-4-[6-(1-metil-3-pentil-ureido)pirid-2-il]fenil}propanoico
- 10 79. Ácido 3-[2-ciclopropilmetoxi-4-(6-{3-[2-(4-metoxifenil)-etil]-1-metilureido}pirid-2-il)fenil]propanoico
13. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizados por que tienen al menos una de las siguientes características:
- R3 es un radical alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono;
  - R5 corresponde a un radical hidroxilo;
- 15
- la secuencia  $-(CH_2)_m-NR_6-CQ(NH)_nR_7$  tiene  $m = 0$ ,  $n = 1$ ;
  - Q es un átomo de oxígeno;
  - R7 representa un radical alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;
  - al menos Ar1 o Ar2 es un grupo de tipo piridina.
14. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizados por que todos tienen las siguientes características:
- 20
- R3 es un radical alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono;
  - R5 se corresponde con un radical hidroxilo;
  - la secuencia  $-(CH_2)_m-NR_6-CQ(NH)_nR_7$  tiene  $m = 0$ ,  $n = 1$ ;
  - Q es un átomo de oxígeno;
- 25
- R7 representa un radical alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;
  - al menos Ar1 o Ar2 es un grupo de tipo piridina.
15. Composición cosmética, caracterizada por que, en un soporte farmacéuticamente aceptable, comprende al menos uno de los compuestos que se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
16. Composición de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizada por que la concentración del compuesto (o compuestos) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 está entre el 0,0001% y el 2% en peso en relación al peso total de la composición.
- 30 17. Uso cosmético de una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 15 y 16 para la higiene corporal o capilar.
18. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, como medicamentos.
- 35 19. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la preparación de una composición para la regulación y/o restauración del metabolismo de lípidos en la piel.
20. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la preparación de una composición para tratar
- 40
- dolencias dermatológicas asociadas con un trastorno de queratinización relacionado con diferenciación y proliferación, en particular para el tratamiento del acné común, comedones, acné polimorfo, rosácea, acné noduloquístico, acné conglobata, acné senil y acné secundario tal como acné solar, medicinal o laboral,

- ictiosis, afecciones ictiosiformes, enfermedad de Darier, queratoderma palmoplantar, leucoplaquia y afecciones leucoplaquiformes y liquen cutáneo o mucoso (oral),
  - dolencias dermatológicas con un componente inmuno-alérgico inflamatorio, con o sin trastorno de proliferación celular y en particular psoriasis cutánea, mucosa o ungueal, artritis psoriásica, atopia cutánea tal como eccema o atopia respiratoria o hipertrofia gingival,
  - proliferaciones dérmicas o epidérmicas, benignas o malignas, de origen viral o no viral, en particular verrugas comunes, verrugas planas y epidermodisplasia verruciformis, papilomatosis oral o florida, linfoma T
  - proliferaciones que pueden inducirse por luz ultravioleta, en particular epiteloma celular basal y espinocelular
  - lesiones dérmica precancerosas, especialmente queratoacantomas,
  - dermatitis inmune, especialmente lupus eritematoso,
  - enfermedades inmunitarias vesiculares,
  - enfermedades del colágeno, especialmente esclerodermia,
  - dolencias dermatológicas o sistémicas con un componente inmunológico,
  - trastornos dérmicos debido a exposición a radiación UV, envejecimiento de la piel, tanto el envejecimiento inducido por luz o cronológico o queratosis y pigmentaciones actínicas, o cualquier patología asociada con el envejecimiento cronológico o actínico, especialmente xerosis,
  - trastornos de la función sebácea, especialmente la hiperseborrea de acné o seborrea simple,
  - trastornos de cicatrización o estrías,
  - trastornos de pigmentación, tales como hiperpigmentación, melasma, hipopigmentación o vitíligo,
  - dolencias relacionadas con el metabolismo de lípidos, tales como obesidad, hiperlipidemia, diabetes no insulino- dependiente,
  - dolencias inflamatorias tales como artritis,
  - afecciones cancerosas o precancerosas,
  - alopecia de diversos orígenes, especialmente la alopecia producida por quimioterapia o radiación,
  - trastornos relacionados con el sistema inmunitario, tales como asma, diabetes por azúcar de tipo 1, esclerosis múltiple u otras disfunciones selectivas del sistema inmunitario,
  - dolencias del sistema cardiovascular, tales como arterioesclerosis o hipertensión.
21. Una composición farmacéutica, caracterizada por que comprende, en un sustrato fisiológicamente aceptable, al menos uno de los compuestos como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
22. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que la concentración del compuesto (o compuestos) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 es entre el 0,001% y el 10% en peso con respecto al peso total de la composición.
23. Una composición de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizada por que la concentración del compuesto (o compuestos) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 es entre el 0,01% y 1% en peso con respecto al peso total de la composición.