



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 076**

51 Int. Cl.:

C07C 217/18 (2006.01)	C07C 233/18 (2006.01)
C07D 295/08 (2006.01)	C07C 323/25 (2006.01)
C07C 219/14 (2006.01)	C07D 295/18 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01)	C07D 213/79 (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01)	C07D 307/68 (2006.01)
C07H 13/08 (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04804397 .0**

96 Fecha de presentación : **06.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1692093**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.08.2006**

54 Título: **Derivados bifenílicos útiles como ligandos que activan receptores RAR, procedimiento para prepararlos y su utilización en medicina humana y en cosméticos.**

30 Prioridad: **08.12.2003 FR 03 14334**
17.12.2003 US 529762 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

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

72 Inventor/es: **Biadatti, Thibaud y**
Roye, Olivier

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados bifenílicos útiles como ligandos que activan receptores RAR, procedimiento para prepararlos y su utilización en medicina humana y en cosméticos.

La invención se relaciona con nuevos compuestos como nuevos y útiles productos industriales, los cuales son ligandos que activan los receptores RAR. La invención se relaciona también con un procedimiento para prepararlos y con su utilización en composiciones farmacéuticas para uso en medicina humana o veterinaria, o alternativamente en composiciones cosméticas, y con el uso no terapéutico de estas composiciones.

Los compuestos con actividad de tipo retinoide (vitamina A y sus derivados) están ampliamente descritos en la literatura como poseedores de actividad en los procesos de proliferación y diferenciación celular. Estas propiedades dan a esta clase de compuestos un alto potencial en el tratamiento o la prevención de numerosas patologías, y más particularmente en dermatología y cáncer. Muchos efectos biológicos de los retinoides están mediados por la modulación de los receptores de ácido retinoico (RAR) nucleares.

Los receptores RAR activan la transcripción por unión a elementos de secuencia de ADN, conocidos como elementos de respuesta RAR (RARE), en forma de un heterodímero con los receptores de retinoide X (conocidos como RXR).

Se han identificado y descrito tres subtipos de RAR humanos: los RAR α , RAR β y RAR γ .

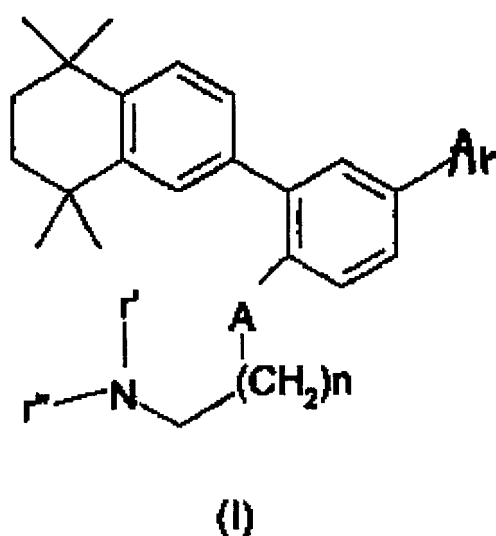
Se conocen por la técnica anterior compuestos químicos con actividad activante sobre los receptores de tipo RAR. Se pueden mencionar especialmente los compuestos biarílicos heterocíclicos aromáticos descritos en la patente EP 0.816.352 B1, que encuentran aplicaciones en el tratamiento de afecciones dermatológicas, reumáticas, respiratorias y oftalmológicas y también en el campo de la cosmética.

La propia patente EP 0.952.974 B1 describe derivados bifenílicos substituidos con un radical aromático o heteroaromático. Cuando estas moléculas contienen un aminoalquilo en el anillo de fenilo, son más difíciles de metabolizar en este enlace.

Parece, por lo tanto, ser ventajoso, más particularmente para uso tópico en el hombre, disponer de compuestos que se metabolicen más rápidamente para limitar el tiempo de permanencia del producto en el organismo.

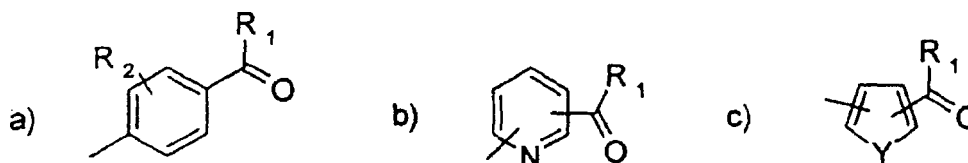
Sucede así que el Solicitante ha descubierto ahora, de manera sorprendente e inesperada, nuevos compuestos que son ligandos que activan los receptores del ácido retinoico que contienen un enlace que es metabólicamente escindible en el fenilo, haciendo posible satisfacer este importante criterio en el caso de uso humano. Estos compuestos hallan aplicaciones en medicina humana, especialmente en dermatología, y en el campo de la cosmética.

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



donde:

- Ar representa un radical seleccionado entre los radicales de las fórmulas (a) a (c) siguientes:



- R₁ representa un radical -OR₃ o -NR₄R₅, teniendo R₃, R₄ y R₅ los significados que se dan a continuación;

- R₂ representa un átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro, un radical metilo o un radical OR₆, teniendo R₆ los significados que se dan a continuación;

- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de hasta 20 átomos de carbono, un radical mono- o polihidroxialquilo de hasta 20 átomos de carbono, un radical monoaminoalquilo de hasta 20 átomos de carbono o un residuo de azúcar seleccionado entre el grupo consistente en el residuo derivado de glucosa, galactosa o manosa, o alternativamente de ácido glucurónico;

- R₄ y R₅, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un radical alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono o un radical mono- o polihidroxialquilo de hasta 20 átomos de carbono, o R₄ y R₅ forman, con el nitrógeno de la estructura general, un residuo de aminoácido seleccionado entre el grupo consistente en un residuo derivado de lisina, de glicina o de ácido aspártico o un residuo peptídico seleccionado entre el grupo consistente en un residuo de dipéptido o tripéptido resultante de la combinación de aminoácidos, o alternativamente R₄ y R₅, tomados conjuntamente, forman un heterociclo;

- R₆ representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo o un radical acetilo;

- R₇ representa un radical CF₃ o metilo;

- r' y r'', que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal, ramificado o cíclico de hasta 4 átomos de carbono, o un radical (C=O)R₇, o alternativamente r' y r'', tomados conjuntamente, forman un heterociclo de pirrolidina o piperidina;

teniendo R₇ los significados anteriores;

- A representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

- n es un número entero de entre 1 y 4;

- Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

y las sales de los compuestos de fórmula (I) cuando R₁ = OH, y también los isómeros ópticos y geométricos de los compuestos de fórmula (I).

Cuando los compuestos según la invención están en forma de sal, es preferiblemente una sal de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo, o alternativamente una sal de zinc o una sal de una amina orgánica.

Según la presente invención, el término "alquilo de hasta 4 átomos de carbono" preferiblemente significa radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, c-propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo o t-butilo.

Según la presente invención, el término "alquilo de hasta 6 átomos de carbono" preferiblemente significa radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, c-propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo o n-hexilo.

El término "alquilo lineal o ramificado de hasta 20 átomos de carbono" significa especialmente radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-etilhexilo, octilo, dodecilo, hexadecilo u octadecilo.

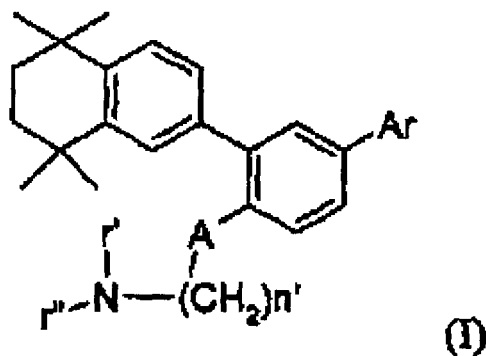
El término "monohidroxialquilo" significa un radical preferiblemente de hasta 20 átomos de carbono, especialmente un radical hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo o 3-hidroxipropilo.

El término "polihidroxialquilo" significa un radical preferiblemente de 3 a 20 átomos de carbono y con 2 a 5 grupos hidroxilo, tal como radicales 2,3-dihidroxi-propilo, 2,3,4-trihidroxi-butilo o 2,3,4,5-tetrahidroxipentilo o un residuo de pentaeritritol.

ES 2 317 076 T3

El término "monoaminoalquilo" significa un radical preferiblemente de hasta 20 átomos de carbono y con un grupo amino, especialmente un radical 2-aminoetilo, 3-aminopropilo o 4-aminobutilo.

Según la presente invención, considerando que W represente un radical $-\text{CH}_2-$, la fórmula general (I) puede ser simplificada como sigue:



donde:

- Ar, A, r' y r'' tienen los significados anteriores;
- n' es un número entero de entre 2 y 5.

Según la presente invención, los compuestos de fórmula (I) más particularmente preferidos son aquéllos para los cuales se satisfacen al menos una y preferiblemente todas de las condiciones siguientes:

A representa un átomo de oxígeno,

Ar representa un radical (a),

R_1 representa un radical $-\text{OR}_3$.

Entre los compuestos de fórmula (I) que entran en el contexto de la presente invención, se pueden mencionar especialmente los siguientes:

1. Ácido 4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
2. Ácido 4'-(4-etilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
3. Ácido 4'-(4-propilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
4. Ácido 4'-[4-(isopropilmetilamino)butoxi]-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
5. Ácido 4'-(4-dietilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
6. Ácido 4'-(4-acetilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
7. Ácido 4'-[4-(acetiletilamino)butoxi]-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
8. Ácido 4'-[4-(acetilisopropilamino)butoxi]-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
9. Ácido 4'-(4-acetilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
10. Ácido 4'-(4-pirrolidin-1-ilbutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

ES 2 317 076 T3

11. Ácido 4'-(4-isopropilaminobutilsulfanil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
12. Ácido 4'-(2-isopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
13. Ácido 4'-(3-isopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
14. Ácido 4'-(5-isopropilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
15. Ácido 4'-(5-etilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
16. 4'-(4-Isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
17. 4'-(4-Isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de propilo
18. 4'-(4-Isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de isopropilo
19. 4'-(4-Isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo
20. 4'-(4-Isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de 3-aminopropilo
21. 4'-(4-Isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de 6-glucosilo
22. 4'-(4-Isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de 6-manosilo
23. Etil-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxamida
24. Dietil-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxamida
25. [4'-(4-Isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-il]-pirrolidin-1-ilmetanona
26. Ácido {[4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carbonil]-amino}acético
27. Ácido 3-hidroxi-2-[[4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carbonil]amino}propiónico
28. Ácido 3-fluoro-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
29. Ácido 3-cloro-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
30. Ácido 3-cloro-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
31. Ácido 3-hidroxi-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
32. Ácido 4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3-metoxi-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
33. Ácido 3-acetoxi-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
34. Ácido 2-fluoro-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

ES 2 317 076 T3

35. Ácido 2-cloro-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 5 36. Ácido 2-hidroxi-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
37. Ácido 6-[4-(4-isopropilaminobutoxi)-3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)fenil]nicotínico
- 10 38. Ácido 5-[4-(4-isopropilaminobutoxi)-3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)fenil]piridina-2-carboxílico
39. Ácido 5-[4-(4-isopropilaminobutoxi)-3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)fenil]tiofeno-2-carboxílico
- 15 40. Ácido 5-[4-(4-isopropilaminobutoxi)-3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)fenil]furan-2-carboxílico
41. Ácido 4-[4-(4-isopropilaminobutoxi)-3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)fenil]furan-2-carboxílico
- 20 42. Ácido 4-[4-(4-isopropilaminobutoxi)-3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)fenil]tiofeno-2-carboxílico
43. Ácido 5-[4-(4-isopropilaminobutoxi)-3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)fenil]tiofeno-3-carboxílico
- 25 44. Ácido 5-[4-(4-isopropilaminobutoxi)-3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)fenil]furan-3-carboxílico
45. Ácido 4'-(4-etilaminobutoxi)-3-hidroxi-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 30 46. Ácido 3-hidroxi-4'-(4-propilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 35 47. Ácido 3-hidroxi-4'-(3-propilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
48. Ácido 4'-(4-piperidin-1-ilbutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 40 49. 4'-(3-Isopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
50. 4'-(3-Ciclopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
- 45 51. Ácido 4'-(3-ciclopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
52. 4'-(3-Butilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
53. Ácido 4'-(3-butilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 50 54. 4'-(3-Dimetilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
55. Ácido 4'-(3-dimetilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 55 56. 4'-(3-Propilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
57. Ácido 4'-(3-propilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 60 58. 4'-(4-Ciclopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
59. Ácido 4'-(4-ciclopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 65 60. 4'-(3-Metilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
61. Ácido 4'-(3-metilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

62. 4'-(3-Etilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
63. Ácido 4'-(3-etilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 5 64. 4'-(3-Aminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
65. Ácido 4'-(3-aminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 10 66. 4'-(2-Ciclopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
67. Ácido 4'-(2-ciclopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetra-metil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 15 68. 4'-(5-Ciclopropilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
69. Ácido 4'-(5-ciclopropilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 20 70. 4'-(2-Isopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
71. 4'-(5-Etilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
72. 4'-(5-Aminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
- 25 73. Ácido 4'-(5-aminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
74. 4'-(4-Aminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
- 30 75. Ácido 4'-(4-aminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico.

Son también un objeto de la presente invención los procedimientos para preparar los compuestos de fórmula (I), en particular según los esquemas de reacción dados en la Figura 1.

Los compuestos reivindicados pueden ser obtenidos a partir de materiales de partida de fórmula 1. Estos derivados de ácido borónico pueden copularse a correspondientes derivados haluro de arilo para obtener los intermediarios de fórmula 2 en condiciones de copulación de Suzuki. Se pueden obtener entonces los compuestos de fórmula 3 por bromación, por ejemplo en presencia de dibromo, y se pueden obtener entonces los precursores 5 tras una reacción de copulación, por ejemplo en las condiciones descritas por Suzuki, de 3 con el ácido borónico 4.

La sustitución nucleofílica del fenóxido o tiolato derivado de 5 sobre un compuesto de tipo 6, donde X es un grupo saliente del tipo tosilato, mesilato, triflato o haluro, hace posible obtener los compuestos de fórmula (I). Ciertos productos requieren una etapa de desprotección en esta fase, por ejemplo en el caso de que r' o r'' sea igual a H (P convertido en r' o r''). Se puede someter un producto de fórmula (I) en donde r' o r'' es igual a H a una etapa de sustitución nucleofílica o, si es aplicable, a una etapa de aminación reductora para obtener otro compuesto en donde r' y r'' son distintos de H.

Los compuestos según la invención tienen propiedades activantes sobre los receptores de tipo RAR. Se mide esta actividad activadora de los receptores RAR en una prueba de transactivación por medio de la constante de disociación K_{dapp} (aparente).

Según la invención, la expresión “activador de los receptores de tipo RAR” significa cualquier compuesto que, para al menos uno de los subtipos RAR, tenga una constante de disociación K_{dapp} inferior o igual a 1 μM, en una prueba de transactivación según se describe en el Ejemplo 32.

Los compuestos preferidos de la presente invención tienen, para al menos uno de los subtipos RAR, una constante de disociación K_{dapp} inferior o igual a 500 nM y ventajosamente inferior o igual a 100 nM.

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

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

1) para tratar afecciones dermatológicas asociadas a un trastorno de la queratinización relacionado con la diferenciación y la proliferación celular, especialmente para tratar el acné común, los comedones, los polimorfos, el acné rosácea, el acné nodulolístico, el acné conglobata, el acné senil y los acnés secundarios, tales como el acné solar, el acné relacionado con la medicación o el acné ocupacional;

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

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

4) para tratar todas las proliferaciones dérmicas o epidérmicas, ya sean benignas o malignas y ya sean de origen vírico u otro, tales como las verrugas comunes, las verrugas planas y la epidermodisplasia verruciforme, las papilomatosis orales o floridas, el linfoma T y proliferaciones que puedan estar inducidas por radiación ultravioleta, especialmente en el caso del epiteloma basocelular y espinocelular, y también cualquier lesión cutánea precancerosa, tal como los queratoacantomas;

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

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

7) para tratar ciertos trastornos oftalmológicos, especialmente las corneopatías;

8) para prevenir o curar los estigmas de la atrofia epidérmica y/o dérmica inducida por corticosteroides locales o sistémicos, o cualquier otra forma de atrofia cutánea;

9) en el tratamiento de cualquier afección cutánea o general de origen vírico;

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

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

12) para prevenir o tratar los trastornos de la cicatrización, o para prevenir o reparar las marcas de estiramiento, o alternativamente para promover la cicatrización;

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

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

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

16) en el tratamiento o la prevención de condiciones cancerosas o precancerosas;

17) en la prevención o el tratamiento de la alopecia de diversos orígenes, especialmente de la alopecia causada por quimioterapia o radiación;

18) en el tratamiento de trastornos del sistema inmune, tales como el asma, la diabetes mellitus de tipo I, la esclerosis múltiple u otras disfunciones selectivas del sistema inmune; y

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

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

Es también un objeto de la presente invención una nueva composición medicinal destinada especialmente al tratamiento de las afecciones antes mencionadas, que se caracteriza por contener, en un soporte farmacéuticamente aceptable compatible con el modo de administración seleccionado para esta composición, al menos un compuesto de fórmula I), un isómero óptico del mismo o una sal del mismo.

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

ES 2 317 076 T3

Por vía oral, la composición puede estar en forma de tabletas, de cápsulas de gel, de grageas, de jarabes, de suspensiones, de soluciones, de polvos, de gránulos, de emulsiones o de suspensiones de microesferas o de nanoesferas o de vesículas lipídicas o poliméricas que permiten una liberación controlada. Por vía parenteral, la composición puede estar en forma de soluciones o suspensiones para infusión o para inyección.

Los compuestos según la invención son generalmente administrados a una dosis diaria de aproximadamente 0,01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, en 1 a 3 tomas de dosificación.

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

Por vía tópica, la composición farmacéutica según la invención está más particularmente destinada al tratamiento de la piel y de las membranas mucosas y puede estar en forma líquida, pastosa o sólida, y más particularmente en forma de ungüentos, cremas, leches, pomadas, polvos, almohadillas impregnadas, syndets, soluciones, geles, sprays, espumas, suspensiones, barras, champúes o bases de lavado. También puede estar en forma de suspensiones de microesferas o nanoesferas o de vesículas lipídicas o poliméricas, o de parches gelificados o poliméricos, que permiten una liberación controlada.

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

Los compuestos de fórmula (I) según la invención hallan también una aplicación en cosmética, en particular en la higiene corporal y capilar y especialmente para tratar la piel de tendencia acnéica, para promover el rebrote del cabello o para limitar la pérdida del cabello, para combatir el aspecto grasiento de la piel o del cabello, en la protección frente a los aspectos perjudiciales de la luz del sol o en el tratamiento de la piel fisiológicamente seca, y para prevenir y/o combatir el envejecimiento fotoinducido o cronológico.

Es también un objeto de la invención, por lo tanto, una composición que contiene, en un soporte cosméticamente aceptable, al menos uno de los compuestos de fórmula (I).

Es también un objeto de la invención el uso cosmético de una composición que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento y/o de la piel seca.

También es un objeto de la invención el uso cosmético de una composición que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) para la higiene corporal o capilar.

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

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

El término “medio fisiológicamente aceptable” significa un medio compatible con la piel y eventualmente con sus integumentos (pestañas, uñas o pelo) y/o las membranas mucosas.

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

- agentes humectantes;
- potenciadores del sabor;
- agentes conservantes, tales como ésteres del ácido parahidroxibenzoico:
- estabilizadores;
- reguladores de la humedad;
- reguladores del pH;
- modificadores de la presión osmótica;
- emulsores;

ES 2 317 076 T3

- agentes filtrantes del UV-A y del UV-B;

- antioxidantes, tales como α -tocoferol, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, superóxido dismutasa, ubiquinol o ciertos agentes quelantes de metales;

- agentes despigmentantes, tales como hidroquinona, ácido azelaico, ácido cafeico o ácido cójico;

- emolientes;

- humectantes, por ejemplo glicerol, PEG 400, tiamorfolinona y sus derivados o urea;

- agentes antiseborreicos o antiacné, tales como S-carboximetilcisteína, S-bencilcisteamina, sus sales o sus derivados, o peróxido de benzoílo;

- antibióticos, por ejemplo eritromicina y sus ésteres, neomicina, clindamicina y sus ésteres y tetraciclinas;

- agentes antifúngicos, tales como ketoconazol o poli-4,5-metilen-3-isotiazolidonas;

- agentes para promover el rebrote del cabello, por ejemplo Minoxidil (3-óxido de 2,4-diamino-6-piperidinopirimi-dina) y sus derivados, Diazóxido (1,1-dióxido de 7-cloro-3-metil-1,2,4-benzotiadiazina) y Fenitoína (5,4-difenilimidazolidina-2,4-diona);

- agentes antiinflamatorios no esteroideos;

- carotenoides y especialmente β -caroteno;

- agentes antipsoriásicos, tales como antralina y sus derivados;

- ácido eicosa-5,8,11,14-tetraenoico y ácido eicosa-5,8,11-trienoico, y sus ésteres y amidas;

- retinoides, es decir, ligandos de receptores RXR naturales o sintéticos;

- corticosteroides o estrógenos;

- α -hidroxiácidos y α -cetoácidos o sus derivados, tales como ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido glicérico o ácido ascórbico, y también sus sales, amidas o ésteres, o β -hidroxiácidos o sus derivados, tales como ácido salicílico y sus sales, amidas o ésteres;

- bloqueadores de canales iónicos, tales como bloqueadores de los canales de potasio;

- o alternativamente, más en particular para composiciones farmacéuticas, en combinación con productos medicinales que se sabe interfieren con el sistema inmune (por ejemplo, ciclosporina, FK 506, glucocorticoides, anticuerpos monoclonales, citokinas o factores de crecimiento, etc.).

Ni qué decir tiene que un experto en la técnica velará por seleccionar el/los eventual(es) compuesto(s) que se ha(n) de añadir a estas composiciones de tal forma que las propiedades ventajosas intrínsecamente ligadas a la presente invención no resulten afectadas de manera adversa, o no lo sean substancialmente, por la adición contemplada.

Otro objeto de la invención se relaciona con un procedimiento cosmético para aumentar el aspecto de la piel, caracterizado por aplicar una composición que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente a la piel.

La activación de los receptores del ácido retinoico con los compuestos de fórmula (I) según la invención hace posible obtener piel de mayor aspecto superficial.

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

Ejemplo 1

Síntesis del compuesto 1

5 *Ácido 4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico*a. *2,2,2-Trifluoro-N-isopropilacetamida*

10 Se disuelven 15 g (260 mmol) de isopropilamina en 450 ml de THF anhidro bajo una atmósfera inerte. Se añaden 21 ml (260 mmol) de piridina y 50 mg (cat.) de dimetilaminopiridina. Se añaden entonces lentamente 40 ml (280 mmol) de anhídrido trifluoroacético gota a gota al medio de reacción. Se agita la solución durante 15 horas a temperatura ambiente y se vierte después en 500 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca y se concentra a presión reducida. Se obtiene un aceite espeso, que cristaliza en forma de cristales rosas (m = 40,5 g, rendimiento = 100%).

15

b. *N-(4-Bromobutil)-2,2,2-trifluoro-N-isopropilacetamida*

20 Se suspenden 21 g (520 mmol) de hidruro de sodio al 60% en 700 ml de DMF anhidra bajo una atmósfera inerte y se enfría la mezcla hasta 0°C. Se añaden lentamente 40,5 g (260 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-isopropilacetamida por porciones. Después de 15 minutos, se añaden 62 ml (520 mmol) de 1,4-dibromobutano. Se calienta entonces el medio de reacción a 60°C durante 3 horas y se enfría luego hasta la temperatura ambiente, se vierte en 1 L de agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y se seca y se purifica el residuo obtenido por destilación. Se obtiene un aceite incoloro (m = 18 g, rendimiento = 24%).

25

c. *4'-{4-[Isopropil-(2,2,2-trifluoroacetil)-amino]butoxi}-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo*

30 Se suspenden 1,6 g (39 mmol) de hidruro de sodio al 60% en 200 ml de DMF anhidra bajo una atmósfera inerte y se enfría la mezcla a 0°C. Se añaden lentamente 13,9 g (32 mmol) de 4'-hidroxi-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo disueltos en 20 ml de DMF. Al cabo de 20 minutos, se añaden 11,3 g (39 mmol) de N-(4-bromobutil)-2,2,2-trifluoro-N-isopropilacetamida. Se calienta entonces el medio de reacción a 60°C durante 3 horas y se enfría luego hasta la temperatura ambiente y se vierte en 500 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y se seca y se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 9/1). Se obtiene un aceite blanco pastoso (m = 21,2 g, rendimiento = 100%).

35

40 d. *Ácido 4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico*

Se disuelve 1 g (1,5 mmol) de 4'-{4-[isopropil-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]butoxi}-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en 20 ml de THF. Se añaden 5 ml de una solución 1N de hidróxido de sodio y se somete el medio de reacción a reflujo durante 5 horas y se trata luego con una solución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Se tritura el residuo obtenido con una mezcla de heptano/éter isopropílico. Se obtiene un sólido blanco, p.f. = 235°C (m = 520 mg, rendimiento = 60%).

45

¹H RMN/DMSO D6: 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 1,29 (m, 12H); 1,68 (m, 4H); 1,72 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,87 (m, 2H); 3,19 (m, 1H); 4,11 (m, 2H); 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,57 (d, J = 1,25, 1H); 7,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,69 (dd, J1 = 2,4 Hz, J2 = 8,7 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 8,25 (s amplio, 1H); 12,8 (s amplio, 1H).

50

Ejemplo 2

55

Síntesis del compuesto 12

*Ácido 4'-(5-isopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico*60 a) *Ácido 4'-(5-isopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico*

De un modo similar al del Ejemplo 2^a, por reacción de 200 mg (5 mmol) de hidróxido de sodio con 250 mg (0,48 mmol) de 4'-(3-isopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 23a) en 30 ml de tetrahidrofurano, se obtienen 180 g de ácido 4'-(3-isopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (p.f. = 255°C, rendimiento = 76%).

65

Ejemplo 3

Síntesis del compuesto 13

5 *Ácido 4'-(3-isopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico*

a) *Ácido 4'-(3-isopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico*

10 Se añaden 150 mg (3,6 mmol) de hidróxido de sodio a una solución de 190 mg (0,36 mmol) de 4'-(3-isopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo (obtenido en el Ejemplo 1c) en 20 ml de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla de reacción durante un día a temperatura ambiente y luego durante la noche a reflujo. Se detiene la reacción añadiendo agua y ácido clorhídrico 1N hasta pH 5 y se extrae después con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes y se purifica
15 de ácido 4'-(3-isopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4,4,4-carboxílico en forma de un sólido blanco (p.f. = 233°C, rendimiento = 33%).

Ejemplo 4

20 *Síntesis del compuesto 15*
Ácido 4'-(5-etilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

25 a) *Ácido 4'-(5-etilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico*

De un modo similar al del Ejemplo 2a, por reacción de 250 mg (6,25 mmol) de hidróxido de sodio con 340 mg (0,63 mmol) de 4'-(3-etilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 21b) en 30 ml de tetrahidrofurano, se obtienen 290 mg de ácido 4'-(3-etilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (p.f. = 195°C, rendimiento =
30 90%).

Ejemplo 5

35 *Síntesis del compuesto 49*

4'-(3-Isopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

40 a) *4'-(3-Bromopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo*

Se añaden 320 µl (3,14 mmol) de 1,3-dibromo-propano y 440 mg (3,18 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 900 mg (2,1 mmol, 1 eq.) de 4'-hidroxi-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en 30 ml de metiletilcetona. Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente y luego
45 durante 1 día a reflujo. Se enfría el medio a temperatura ambiente y se filtra después. Se evapora el filtrado y se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 90/10). Se obtienen 640 mg de 4'-(3-bromopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (rendimiento = 55%).

50 b) *4'-(3-Yodopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo*

Se añaden 260 mg (1,73 mmol) de yoduro de sodio a una solución de 640 mg (1,16 mmol) de 4'-(3-bromopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en 40 ml de acetona. Se agita la mezcla
55 de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se filtra el precipitado formado y se evapora el filtrado. Se obtienen 608 mg de 4'-(3-yodopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (p.f. = 118°C, rendimiento = 71%).

60 c) *4'-(3-Isopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo*

Se añaden 430 µl (5 mmol) de isopropilamina y 420 mg (3 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 600 mg (1 mmol) de 4'-(3-yodopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo en 50 ml de acetonitrilo. Se agita la mezcla de reacción a reflujo durante la noche. Se detiene la reacción añadiendo
65 agua y se extrae después con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes y se purifica entonces el residuo por cromatografía en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 50/50). Se obtienen 160 mg de 4'-(3-isopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido amarillento (p.f. = 171°C, rendimiento = 30%).

Ejemplo 6

Síntesis del compuesto 50

5 4'-(3-Ciclopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

a) 4'-(3-Ciclopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo

10 De un modo similar al del Ejemplo 1c, mediante reacción de 1,7 ml (24,5 mmol) de ciclopropilamina con 670 mg (1,12 mmol) de 4'-(3-yodopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo (obtenido en el Ejemplo 1b) en 50 ml de etanol, se obtienen 350 mg de 4'-(3-ciclopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (p.f. = 141°C, rendimiento = 59%).

15 Ejemplo 7

Síntesis del compuesto 51

20 Ácido 4'-(3-ciclopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

a) Ácido 4'-(3-ciclopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

25 De un modo similar al del Ejemplo 2a, mediante reacción de 260 mg (6,5 mmol) de hidróxido de sodio con 340 mg (0,65 mmol) de 4'-(3-ciclopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 3a) en 30 ml de tetrahidrofurano, se obtienen 160 mg de ácido 4'-(3-ciclo-propilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (p.f. = 192°C, rendimiento = 50%).

Ejemplo 8

30

Síntesis del compuesto 52

4'-(3-Butilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

35 a) 4'-(3-Butilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

40 De un modo similar al del Ejemplo 1c, mediante reacción de 1,9 ml (19,3 mmol) de n-butilamina y 750 mg (1,29 mmol) de 4'-(3-yodopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo (obtenido en el Ejemplo 1b) en 50 ml de etanol, se obtienen 380 mg de 4'-(3-butilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (p.f. = 175°C, rendimiento = 59%).

Ejemplo 9

45 *Síntesis del compuesto 53*

Ácido 4'-(3-butilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

a) Ácido 4'-(3-butilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

50

55 De un modo similar al del Ejemplo 2a, mediante reacción de 410 mg (10 mmol) de hidróxido de sodio con 360 mg (0,7 mmol) de 4'-(3-butilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 5a) en 30 ml de tetrahidrofurano, se obtienen 70 mg de ácido 4'-(3-butilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (p.f. = 238°C, rendimiento = 20%).

Ejemplo 10

Síntesis del compuesto 54

60

4'-(3-Dimetilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

a) 4'-(3-Dimetilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo

65 Se añaden 440 mg (2,78 mmol) de clorhidrato de cloruro de 3-dimetilaminopropilo y 970 mg (7 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 1 g (2,33 mmol) de 4'-hidroxi-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en 50 ml de acetona. Se agita la mezcla de reacción durante 48 horas a reflujo. Se detiene la reacción añadiendo agua y se extrae después con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre

sulfato de sodio. Se evaporan los solventes y se purifica luego el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol 90/10). Se obtienen 980 mg de 4'-(3-dimetilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 82%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1,30 (s, 12H); 1,44 (t, J = 7,1, 3H); 1,75 (s, 4H); 1,96 (m, 2H); 2,22 (s, 6H); 2,40 (t, J = 7 Hz, 2H); 4,10 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 4,42 (c, J = 7,2 Hz, 2H); 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,36-7,38 (m, 2H); 7,55-7,58 (m, 2H); 7,63-7,69 (m, 2H); 8,10-8,12 (m, 2H).

Ejemplo 11

Síntesis del compuesto 5

Ácido 4'-(3-dimetilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

a) Ácido 4'-(3-dimetilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

De un modo similar al del Ejemplo 2a, mediante reacción de 1,12 g (28 mmol) de hidróxido de sodio con 960 mg (1,87 mmol) de 4'-(3-dimetilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 7a) en 30 ml de tetrahidrofurano, se obtienen 820 mg de ácido 4'-(3-dimetilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (p.f. = 199°C, rendimiento = 90%).

Ejemplo 12

Síntesis del compuesto 56

4'-(3-Propilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

a) 4'-(3-Propilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo

De un modo similar al del Ejemplo 1c, mediante reacción de 1,3 ml (15,8 mmol) de n-propilamina y 960 mg (1,6 mmol) de 4'-(3-yodopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo (obtenido en el Ejemplo 1b) en 50 ml de etanol, se obtienen 790 mg de 4'-(3-propilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (p.f. = 120°C, rendimiento = 56%).

Ejemplo 13

Síntesis del compuesto 57

Ácido 4'-(3-propilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

a) Ácido 4'-(3-propilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

De un modo similar al del Ejemplo 2a, mediante reacción de 584 mg (14,6 mmol) de hidróxido de sodio con 770 mg (1,46 mmol) de 4'-(3-propilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 9a) en 30 ml de tetrahidrofurano, se obtienen 470 mg de ácido 4'-(3-propilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (p.f. = 226°C, rendimiento = 64%).

Ejemplo 14

Síntesis del compuesto 58

4'-(4-Ciclopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

a) 4'-(4-Clorobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

Se disuelven 10 g (23 mmol) de 4'-hidroxi-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en 400 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 9,2 g (35 mmol) de trifetilfosfina y 6,9 ml (35 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añaden entonces 2,8 ml (28 mmol) de 4-clorobutanol y se mantiene el medio en agitación durante 12 horas y se vierte después en 500 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 80/20). Se obtienen 8,9 g de 4'-(4-clorobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 73%).

ES 2 317 076 T3

b) 4'-(2-Ciclopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo

De un modo similar al del Ejemplo 1c, mediante reacción de 700 mg (1,3 mmol) de 4'-(4-clorobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo con 800 μ l (11,5 mmol) de ciclopropilamina en 100 ml de etanol, se obtienen 180 mg de 4'-(2-ciclopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (rendimiento = 26%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,31-0,33 (m, 2H); 0,41-0,44 (m, 2H); 1,42 (s, 12H); 1,43 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 1,60-1,64 (m, 2H); 1,75 (s, 4H); 1,82-1,86 (m, 2H); 2,07-2,10 (m, 1H); 2,72 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 4,06 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 4,42 (c, J = 7,5 Hz, 2H); 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,28-7,39 (m, 2H); 7,55-7,60 (m, 2H); 7,64-7,69 (m, 3H); 8,10-8,12 (m, 2H).

Ejemplo 15

Síntesis del compuesto 59

Ácido 4'-(4-ciclopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

De un modo similar al del Ejemplo 2a, mediante reacción de 130 mg (3 mmol) de hidróxido de sodio con 180 mg (0,3 mmol) de 4'-(4-ciclopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 11) en 30 ml de tetrahidrofurano, se obtienen 95 mg de ácido 4'-(4-ciclopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (p.f. = 160°C, rendimiento = 62%).

Ejemplo 16

Síntesis del compuesto 60

4'-(3-Metilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

a) 4'-(3-Metilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo

De un modo similar al del Ejemplo 1c, mediante reacción de 905 mg (13,4 mmol) de clorhidrato de metilamina, 1,85 g (13,4 mmol) de carbonato de potasio y 800 mg (1,34 mmol) de 4'-(3-yodopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo (obtenido en el Ejemplo 1b) en 50 ml de etanol, se obtienen 511 mg de 4'-(3-metilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (p.f. = 141°C, rendimiento = 76%).

Ejemplo 17

Síntesis del compuesto 61

Ácido 4'-(3-metilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

a) Ácido 4'-(3-metilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

De un modo similar al del Ejemplo 2a, mediante reacción de 400 mg (10 mmol) de hidróxido de sodio con 500 mg (1 mmol) de 4'-(3-metilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 13a) en 30 ml de tetrahidrofurano, se obtienen 310 mg de ácido 4'-(3-metilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (p.f. = 242°C, rendimiento = 66%).

Ejemplo 18

Síntesis del compuesto 62

4'-(3-Etilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

De un modo similar al del Ejemplo 1c, mediante reacción de 1,1 g (13,4 mmol) de clorhidrato de etilamina, 1,85 g (13,4 mmol) de carbonato de potasio y 800 mg (1,34 mmol) de 4'-(3-yodopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo (obtenido en el Ejemplo 1b) en 50 ml de etanol, se obtienen 511 mg de 4'-(3-etilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (p.f. = 148°C, rendimiento = 74%).

Ejemplo 19

*Síntesis del compuesto 63*5 *Ácido 4'-(3-etilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico*a) *Ácido 4'-(3-etilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico*

De un modo similar al del Ejemplo 2a, mediante reacción de 380 mg (9,5 mmol) de hidróxido de sodio con 490
 10 mg (0,95 mmol) de 4'-(3-etilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 15a) en 30 ml de tetrahidrofurano, se obtienen 395 mg de ácido 4'-(3-etilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (p.f. = 233°C, rendimiento = 85%).

15 Ejemplo 20

*Síntesis del compuesto 64*20 *4'-(3-Aminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo*a) *4'-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)propoxi]-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo*

Se añaden 600 mg (2,24 mmol) de N-(3-bromopropil)ftalimida y 310 mg (2,24 mmol) de carbonato de potasio a
 25 una solución de 800 mg (1,86 mmol) de 4'-hidroxi-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en 50 ml de acetona. Se agita la mezcla de reacción durante la noche a reflujo. Se detiene la reacción añadiendo agua y se extrae después con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes. Se precipita el residuo con una pequeña cantidad de acetato de etilo. Se filtra y se obtienen 700 mg de 4'-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)propoxi]-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (rendimiento = 61%).

b) *4'-(3-Aminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo*

Se añaden 100 µl de hidrazina monohidrato (2,05 mmol) a una solución de 650 mg (1 mmol) de 4'-[3-(1,3-dioxo-
 35 1,3-dihidroisoindol-2-il)propoxi]-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo en 50 ml de etanol. Se agita la mezcla de reacción durante la noche a reflujo. Se detiene la reacción añadiendo agua y ácido clorhídrico hasta pH 4 y se extrae después con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los solventes. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol 70/30). Se obtienen 180 mg de 4'-(3-aminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanquecino (p.f. = 155°C, rendimiento = 35%).

Ejemplo 21

*Síntesis del compuesto 65*45 *Ácido 4'-(3-aminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico*a) *Ácido 4'-(3-aminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico*

De un modo similar al del Ejemplo 2a, mediante reacción de 140 mg (3,5 mmol) de hidróxido de sodio con
 50 170 mg (0,35 mmol) de 4'-(3-aminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 17b) en 30 ml de tetrahidrofurano, se obtienen 95 mg de ácido 4'-(3-aminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (p.f. = 243°C, rendimiento = 49%).

55 Ejemplo 22

*Síntesis del compuesto 66*60 *4'-(2-Ciclopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo*a) *4'-(2-Bromoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo*

De un modo similar al del Ejemplo 1a, mediante reacción de 6 g (14 mmol) de 4'-hidroxi-3'-(5,5,8,8-tetrametil-
 65 5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo con 4 ml (46,2 mmol) de 1,2-dibromoetano, se obtienen 2,12 g de 4'-(2-bromoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (rendimiento = 28%).

ES 2 317 076 T3

b) 4'-(2-Ciclopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo

De un modo similar al del Ejemplo 1c, mediante reacción de 600 mg (1,15 mmol) de 4'-(2-bromoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo con 800 μ l (11,5 mmol) de ciclopropilamina en 100 ml de etanol, se obtienen 360 mg de 4'-(2-ciclopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (p.f. = 141°C, rendimiento = 63%).

Ejemplo 23

Síntesis del compuesto 67

Ácido 4'-(2-ciclopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

a) Ácido 4'-(2-ciclopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

De un modo similar al del Ejemplo 2a, mediante reacción de 270 mg (6,75 mmol) de hidróxido de sodio con 340 mg (0,66 mmol) de 4'-(3-ciclopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 19b) en 30 ml de tetrahidrofurano, se obtienen 240 mg de ácido 4'-(3-ciclopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (p.f. = 233°C, rendimiento = 75%).

Ejemplo 24

Síntesis del compuesto 68

4'-(5-Ciclopropilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

a) 4'-(5-Bromopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

De un modo similar al del Ejemplo 1a, mediante reacción de 5 g (11,6 mmol) de 4'-hidroxi-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo con 5,2 ml (38,5 mmol) de 1,5-dibromopentano, se obtienen 4,7 g de 4'-(5-bromopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (rendimiento = 70%).

b) 4'-(5-Ciclopropilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo

De un modo similar al del Ejemplo 1b, mediante reacción de 600 mg (1 mmol) de 4'-(5-bromopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo con 720 μ l (11,5 mmol) de ciclopropilamina en 50 ml de etanol, se obtienen 420 mg de 4'-(5-ciclopropilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de una pasta blanca (rendimiento = 73%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,72-0,75 (m, 2H); 1,02-1,04 (m, 2H); 1,35 (s, 12H); 1,43 (t, J = 7,6 Hz, 3H); 1,50-1,54 (m, 2H); 1,75 (s, 4H); 1,80-1,87 (m, 4H); 2,41-2,45 (m, 1H); 2,93 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 4,15 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 4,41 (c, J = 7,6 Hz, 2H); 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,31-7,39 (m, 2H); 7,51-7,58 (m, 2H); 7,62-7,67 (m, 3H); 8,09-8,11 (m, 2H).

Ejemplo 25

Síntesis del compuesto 69

Ácido 4'-(5-ciclopropilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

a) Ácido 4'-(5-ciclopropilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

De un modo similar al del Ejemplo 2a, mediante reacción de 300 mg (7,5 mmol) de hidróxido de sodio con 410 mg (0,74 mmol) de 4'-(3-ciclopropilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 21b) en 30 ml de tetrahidrofurano, se obtienen 290 mg de ácido 4'-(3-ciclopropilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (p.f. = 161°C, rendimiento = 75%).

Ejemplo 26

Síntesis del compuesto 70

5 4'-(2-Isopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

a) 4'-(2-Isopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

10 De un modo similar al del Ejemplo 1b, mediante reacción de 420 mg (0,78 mmol) de 4'-(5-bromoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 19^a) con 670 μ l (7,86 mmol) de isopropilamina en 50 ml de etanol, se obtienen 250 mg de 4'-(5-isopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (p.f. = 104°C, rendimiento = 62%).

15 Ejemplo 27

Síntesis del compuesto 71

20 4'-(5-Etilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

a) 4'-(5-Etilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

25 De un modo similar al del Ejemplo 1b, mediante reacción de 600 mg (1 mmol) de 4'-(5-bromopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo con 850 mg (10,4 mmol) de clorhidrato de etilamina y 1,44 g (10,4 mmol) de carbonato de potasio en 50 ml de etanol, se obtienen 350 mg de 4'-(5-etilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 62%).

30 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1,14 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 1,35 (s, 12H); 1,43 (t, J = 7,6 Hz, 3H); 1,50-1,56 (m, 4H); 1,75 (s, 4H); 1,79-1,85 (m, 2H); 2,61-2,71 (m, 4H); 4,05 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 4,42 (c, J = 7,6 Hz, 2H); 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,33-7,39 (m, 2H); 7,54-7,68 (m, 5H); 8,09-8,12 (m, 2H).

Ejemplo 28

35

Síntesis del compuesto 72

4'-(5-Aminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

40 a) 4'-[5-(1,3-Dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)pentiloxi]-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

45 De un modo similar al del Ejemplo 17a, mediante reacción de 600 mg (1,4 mmol) de 4'-hidroxi-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo con 500 mg (1,7 mmol) de N-(5-bromopentil)ftalimida y 230 mg (1,66 mmol) de carbonato de potasio en 50 ml de acetona, se obtienen 770 mg de 4'-[5-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)pentiloxi]-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color beis (rendimiento = 85%).

50 b) 4'-(5-Aminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

55 De un modo similar al del Ejemplo 17b, mediante reacción de 760 mg (1,18 mmol) de 4'-[5-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)pentiloxi]-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo con 230 μ l (4,72 mmol) de hidrazina monohidrato en 50 ml de etanol, se obtienen 280 mg de 4'-(5-aminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanquecino (rendimiento = 46%).

60 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1,32 (s, 6H); 1,33 (s, 6H); 1,43 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,53-1,58 (m, 2H); 1,73 (s, 4H); 1,77-1,81 (m, 4H); 2,97 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 4,00 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 4,41 (c, J = 7,6 Hz, 2H); 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,31-7,38 (m, 2H); 7,51-7,55 (m, 2H); 7,61-7,65 (m, 3H); 8,08-8,11 (m, 2H).

65

Ejemplo 29

Síntesis del compuesto 73

5 *Ácido 4'-(5-aminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico*

a) *Ácido 4'-(5-aminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico*

10 De un modo similar al del Ejemplo 2a, mediante reacción de 210 mg (5,2 mmol) de hidróxido de sodio con 270 mg (0,52 mmol) de 4'-(5-aminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 27b) en 30 ml de tetrahidrofurano, se obtienen 165 mg de ácido 4'-(3-etilamino-pentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (p.f. = 252°C, rendimiento = 65%).

15 Ejemplo 30

Síntesis del compuesto 74

20 *4'-(4-Aminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo*

a) *4'-[4-(1,3-Dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)butoxi]-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo*

25 De un modo similar al del Ejemplo 17a, mediante reacción de 600 mg (1,4 mmol) de 4'-hidroxi-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo con 475 mg (1,68 mmol) de N-(4-bromobutoxi)ftalimida y 230 mg (1,66 mmol) de carbonato de potasio en 50 ml de acetona, se obtienen 790 mg de 4'-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)butoxi]-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (rendimiento = 90%).

30

b) *4'-(4-Aminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo*

35 De un modo similar al del Ejemplo 17b, mediante reacción de 750 mg (1,19 mmol) de 4'-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)butoxi]-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo con 230 µl (4,72 mmol) de hidrazina monohidrato en 50 ml de etanol, se obtienen 300 mg de 4'-(4-aminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato en forma de un sólido amarillo-marrón (rendimiento = 50%).

40 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1,33 (s, 6H); 1,34 (s, 6H); 1,43 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,73 (s, 4H); 1,73-1,75 (m, 2H); 1,85-1,89 (m, 2H); 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 3,30 (s amplio, 2H); 4,04 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 4,41 (c, J = 7,6 Hz, 2H); 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,31-7,40 (m, 2H); 7,52-7,55 (m, 2H); 7,61-7,66 (m, 3H); 8,09-8,11 (m, 2H).

Ejemplo 31

45

Síntesis del compuesto 75

Ácido 4'-(4-aminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

50 a) *Ácido 4'-(4-aminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico*

55 De un modo similar al del Ejemplo 2a, mediante reacción de 300 mg (0,6 mmol) de 4'-(4-aminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo con 240 mg (6 mmol) de hidróxido de sodio, se obtienen 245 mg de ácido 4'-(4-aminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (p.f. = 250°C, rendimiento = 86%).

Ejemplo 32

60 *Prueba de transactivación*

65 La activación de receptores con agonista (activador) en células HeLa conduce a la expresión de un gen informador, la luciferasa, que, en presencia de un sustrato, genera luz. La activación de los receptores puede ser, por lo tanto, medida cuantificando la luminiscencia producida tras incubar las células en presencia de un agonista de referencia. Los productos activantes desplazan el agonista de su sitio, evitando así la activación del receptor. Se mide la actividad cuantificando la disminución en la luz producida. Esta medición hace posible determinar la actividad activante de los compuestos según la invención.

ES 2 317 076 T3

En este estudio, se determina una constante que representa la afinidad de la molécula por el receptor. Como este valor puede fluctuar dependiendo de la actividad basal y la expresión del receptor, se hace referencia al mismo como la Kd aparente (KdApp).

Para determinar esta constante, se pone a las células en contacto con una concentración del producto de ensayo y una concentración del antagonista de referencia, el ácido 4-(5,5-dimetil-8-p-tolil-5,6-dihidro-2-naftalen-2-iletinil)benzoico. También se realizan mediciones para los controles del agonista total (ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico) y del agonista inverso, el ácido 4-[(E)-3-[4-(4-terc-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico.

Estas curvas cruzadas hacen posible determinar los valores de CA₅₀ (concentración a la cual se observa un 50% de activación) para el ligando de referencia a varias concentraciones del producto de ensayo. Estos valores de CA₅₀ son usados para calcular la regresión de Schild representando una línea recta correspondiente a la ecuación de Schild ("Quantitation in Receptor Pharmacology" Terry P. Kenakin, Receptors and Channels, 2001, 7, 371-385).

En el caso de un agonista, se calcula un valor de CA₅₀ (concentración que da un 50% de la actividad) representando la curva del producto a la concentración del ligando de referencia que da un 80% de activación.

Las líneas celulares HeLa usadas son transfectantes estables que contienen los plásmidos ERE-βGlob-Luc-SV-Neo (gen informador) y RAR (α, β, γ) ER-DBD-puro. Se inoculan estas células en placas de 96 pocillos a razón de 10.000 células por pocillo en 100 μl de medio DMEM sin rojo de fenol y suplementado con un 10% de suero de ternera desgrasado. Se incuban entonces las placas a 37°C y con un 7% de CO₂ durante 4 horas.

Se añaden las diferentes diluciones de los productos de ensayo, del ligando de referencia (ácido 4-(5,5-dimetil-8-p-tolil-5,6-dihidro-2-naftalen-2-iletinil)benzoico), del control del 100% (ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico 100 nM) y del control del 0% (ácido 4-[(E)-3-[4-(4-terc-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico 500 nM) a razón de 5 μl por pocillo. Se incuban entonces las placas durante 18 horas a 37°C y con un 7% CO₂.

Se elimina el medio de cultivo volcando y se añaden 100 μl de una mezcla 1:1 de PBS/Luciferina a cada pocillo. Después de 5 minutos, se leen las placas usando el lector de luminiscencia.

Compuesto	RAR alfa	RAR beta	RAR gamma
	Kd app (nM)	Kd app (nM)	Kd app (nM)
1	1.000	500	15
59	8.000	4.000	1.000
61	9.999	9.999	30
63	nd	nd	250
65	nd	nd	8
67	1.000	60	4
69	2.000	500	250
12	9.999	4.000	120
73	2.000	2.000	120
75	8.000	2.000	60

Nd: no determinado.

Los resultados obtenidos con los compuestos según la invención muestran claramente valores de Kd app ≤ 100 nM para al menos uno de los subtipos de receptores, lo cual demuestra claramente un aumento en la señal y en la luminiscencia en presencia del antagonista de referencia. Los compuestos según la invención son, por lo tanto, claramente activadores de los receptores del ácido retinoico (RAR).

ES 2 317 076 T3

Ejemplo 33

Ejemplos de formulación

5 Este ejemplo ilustra diversas formulaciones concretas basadas en los compuestos según la invención.

A - Vía oral

10

(a) Tableta de 0,2 g

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

25

(b) Suspensión bebible en ampollas de 5 ml

	- Compuesto del Ejemplo 1	0,001 g
	- Glicerol	0,500 g
30	- Sorbitol al 70%	0,500 g
	- Sacarinato de sodio	0,010 g
	- Parahidroxibenzoato de metilo	0,040 g
35	- Saborizante	cs
	- Agua purificada	cs 5 ml

40

(c) Tableta de 0,8 g

	- Compuesto del Ejemplo 1	0,500 g
	- Almidón pregelatinizado	0,100 g
45	- Celulosa microcristalina	0,115 g
	- Lactosa	0,075 g
	- Estearato de magnesio	0,010 g

50

(d) Suspensión bebible en ampollas de 10 ml

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

65

ES 2 317 076 T3

B - Vía parenteral

(a) Composición

- | | | |
|---|---------------------------|---------|
| 5 | - Compuesto del Ejemplo 1 | 0,002 g |
| | - Oleato de etilo | cs 10 g |

(b) Composición

- | | | |
|----|----------------------------|--------|
| 10 | - Compuesto del Ejemplo 1 | 0,05% |
| | - Polietilenglicol | 20% |
| | - Solución de NaCl al 0,9% | cs 100 |

(c) Composición

- | | | |
|----|----------------------------|--------|
| 15 | - Compuesto del Ejemplo 1 | 2,5% |
| | - Polietilenglicol 400 | 20% |
| 20 | - Solución de NaCl al 0,9% | cs 100 |

(d) Composición inyectable de ciclodextrina

- | | | |
|----|---------------------------|-----------|
| 25 | - Compuesto del Ejemplo 1 | 0,1 mg |
| | - β -Ciclodextrina | 0,10 g |
| | - Agua para inyección | cs 10,0 g |

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 317 076 T3

C - Vía tópica

(a) Ungüento

5	- Compuesto del Ejemplo 1	0,020 g
	- Miristato de isopropilo	81,700 g
	- Aceite líquido de gelatina de petróleo	9,100 g
10	- Sílice ("Aerosil 200", vendida por Degussa)	9,180 g

(b) Ungüento

15	- Compuesto del Ejemplo 1	0,300 g
	- Gelatina blanca de petróleo codex	cs 100 g

(c) Crema agua-en-aceite no iónica

20	- Compuesto del Ejemplo 4	0,100 g
	- Mezcla de alcoholes de lanolina emulsores, ceras y aceites ("Anhydrous Eucerin", vendida por BDF)	39,900 g
25	- Parahidroxibenzoato de metilo	0,075 g
	- Parahidroxibenzoato de propilo	0,075 g
30	- Agua desmineralizada estéril	cs 100 g

(d) Loción

	- Compuesto del Ejemplo 1	0,100 g
35	- Polietilenglicol (PEG 400)	69,900 g
	- Etanol al 95%	30,000 g

(e) Ungüento hidrofóbico

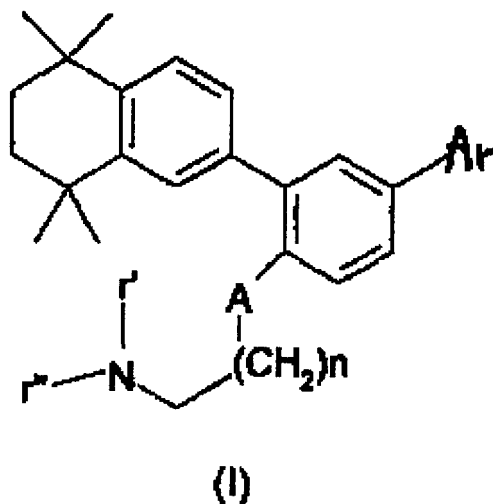
40	- Compuesto del Ejemplo 1	0,300 g
	- Miristato de isopropilo	36,400 g
45	- Aceite de silicona ("Rhodorsil 47 V 300", vendido por Rhône-Poulenc)	36,400 g
	- Cera de abejas	13,600 g
50	- Aceite de silicona ("Abil 300 000 cst", vendido por Goldschmidt)	cs 100 g

(f) Crema aceite-en-agua no iónica

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

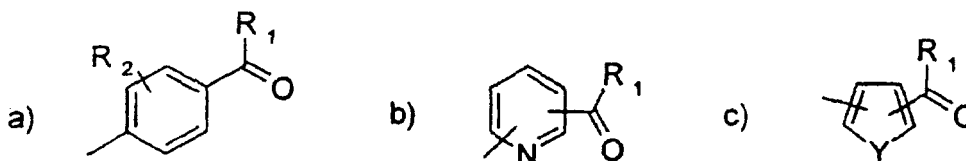
REIVINDICACIONES

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



donde:

- Ar representa un radical seleccionado entre los radicales de las fórmulas (a) a (c) siguientes:



- R₁ representa un radical -OR₃ o -NR₄R₅, teniendo R₃, R₄ y R₅ los significados que se dan a continuación;

- R₂ representa un átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro, un radical metilo o un radical OR₆, teniendo R₆ los significados que se dan a continuación;

- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de hasta 20 átomos de carbono, un radical mono- o polihidroxialquilo de hasta 20 átomos de carbono, un radical monoaminoalquilo de hasta 20 átomos de carbono o un residuo de azúcar seleccionado entre el grupo consistente en el residuo derivado de glucosa, galactosa o manosa, o alternativamente de ácido glucurónico;

- R₄ y R₅, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un radical alquilo lineal o ramificado de hasta 6 átomos de carbono o un radical mono- o polihidroxialquilo de hasta 20 átomos de carbono, o R₄ y R₅ forman, con el nitrógeno de la estructura general, un residuo de aminoácido seleccionado entre el grupo consistente en un residuo derivado de lisina, de glicina o de ácido aspártico o un residuo peptídico seleccionado entre el grupo consistente en un residuo de dipéptido o tripéptido resultante de la combinación de aminoácidos, o alternativamente R₄ y R₅, tomados conjuntamente, forman un heterociclo;

- R₆ representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo o un radical acetilo;

- R₇ representa un radical CF₃ o metilo;

- r' y r'', que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal, ramificado o cíclico de hasta 4 átomos de carbono, o un radical (C=O)R₇, o alternativamente r' y r'', tomados conjuntamente, forman un heterociclo de pirrolidina o piperidina;

teniendo R₇ los significados anteriores;

- A representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

ES 2 317 076 T3

- n es un número entero de entre 1 y 4;
- Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

5 y las sales de los compuestos de fórmula (I) cuando R₁ representa una función OH, y también los isómeros ópticos y geométricos de dichos compuestos de fórmula (I).

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

10 3. Compuestos según cualquiera de las Reivindicaciones 1 y 2, **caracterizados** por seleccionar los radicales alquilo de hasta 4 átomos de carbono entre radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, c-propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo y t-butilo.

15 4. Compuestos según una de las Reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** por seleccionar los radicales alquilo de hasta 6 átomos de carbono entre radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, c-propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

20 5. Compuestos según una de las Reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** por seleccionar los radicales alquilo de hasta 20 átomos de carbono entre radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-etilhexilo, octilo, dodecilo, hexadecilo y octadecilo.

25 6. Compuestos según una de las Reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** por seleccionar los radicales monohidro- xialquilo entre radicales hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo y 3-hidroxipropilo.

7. Compuestos según una de las Reivindicaciones 1 a 6, **caracterizados** por seleccionar los radicales polihidro- xialquilo entre radicales 2,3-dihidroxipropilo, 2,3,4-trihidroxibutilo y 2,3,4,5-tetrahidroxipentilo o un residuo de pen- taeritrol.

30 8. Compuestos según una de las Reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados** por seleccionar los radicales monoami- noalquilo entre radicales 2-aminoetilo, 3-aminopropilo y 4-aminobutilo.

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

- 35 1. Ácido 4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
2. Ácido 4'-(4-etilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 40 3. Ácido 4'-(4-propilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
4. Ácido 4'-[4-(isopropilmetilamino)butoxi]-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 45 5. Ácido 4'-(4-dietilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
6. Ácido 4'-(4-acetilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 50 7. Ácido 4'-[4-(acetiletilamino)butoxi]-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
8. Ácido 4'-[4-(acetilisopropilamino)butoxi]-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxíli-
co
- 55 9. Ácido 4'-(4-acetilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
10. Ácido 4'-(4-pirrolidin-1-ilbutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 60 11. Ácido 4'-(4-isopropilaminobutilsulfanil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxíli-
co
12. Ácido 4'-(2-isopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 65 13. Ácido 4'-(3-isopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

ES 2 317 076 T3

14. Ácido 4'-(5-isopropilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
15. Ácido 4'-(5-etilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 5 16. 4'-(4-Isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
17. 4'-(4-Isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de propilo
- 10 18. 4'-(4-Isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de isopropilo
19. 4'-(4-Isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo
- 15 20. 4'-(4-Isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de 3-aminopropilo
21. 4'-(4-Isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de 6-glucosilo
- 20 22. 4'-(4-Isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de 6-manosilo
23. Etil-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxamida
- 25 24. Dietil-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxamida
25. [4'-(4-Isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-il]-pirrolidin-1-ilmetanona
- 30 26. Ácido {[4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carbonil]-amino}acético
- 35 27. Ácido 3-hidroxi-2-{[4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carbonil]amino}propiónico
28. Ácido 3-fluoro-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 40 29. Ácido 3-cloro-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 45 30. Ácido 3-cloro-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
31. Ácido 3-hidroxi-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 50 32. Ácido 4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3-metoxi-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 55 33. Ácido 3-acetoxi-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
34. Ácido 2-fluoro-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 60 35. Ácido 2-cloro-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 65 36. Ácido 2-hidroxi-4'-(4-isopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico

ES 2 317 076 T3

37. Ácido 6-[4-(4-isopropilaminobutoxi)-3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)fenil]nicotínico
- 5 38. Ácido 5-[4-(4-isopropilaminobutoxi)-3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)fenil]piridina-2-carboxílico
39. Ácido 5-[4-(4-isopropilaminobutoxi)-3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)fenil]tiofeno-2-carboxílico
- 10 40. Ácido 5-[4-(4-isopropilaminobutoxi)-3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)fenil]furan-2-carboxílico
41. Ácido 4-[4-(4-isopropilaminobutoxi)-3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)fenil]furan-2-carboxílico
- 15 42. Ácido 4-[4-(4-isopropilaminobutoxi)-3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)fenil]tiofeno-2-carboxílico
43. Ácido 5-[4-(4-isopropilaminobutoxi)-3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)fenil]tiofeno-3-carboxílico
- 20 44. Ácido 5-[4-(4-isopropilaminobutoxi)-3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)fenil]furan-3-carboxílico
45. Ácido 4'-(4-etilaminobutoxi)-3-hidroxi-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 25 46. Ácido 3-hidroxi-4'-(4-propilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 30 47. Ácido 3-hidroxi-4'-(3-propilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
48. Ácido 4'-(4-piperidin-1-ilbutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 35 49. 4'-(3-Isopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
50. 4'-(3-Ciclopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
- 40 51. Ácido 4'-(3-ciclopropilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
52. 4'-(3-Butilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
53. Ácido 4'-(3-butilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 45 54. 4'-(3-Dimetilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
55. Ácido 4'-(3-dimetilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
- 50 56. 4'-(3-Propilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
57. Ácido 4'-(3-propilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
58. 4'-(4-Ciclopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
- 55 59. Ácido 4'-(4-ciclopropilaminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
60. 4'-(3-Metilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
- 60 61. Ácido 4'-(3-metilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
62. 4'-(3-Etilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
- 65 63. Ácido 4'-(3-etilaminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
64. 4'-(3-Aminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo

ES 2 317 076 T3

65. Ácido 4'-(3-aminopropoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
66. 4'-(2-Ciclopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
- 5 67. Ácido 4'-(2-ciclopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
68. 4'-(5-Ciclopropilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
- 10 69. Ácido 4'-(5-ciclopropilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
70. 4'-(2-Isopropilaminoetoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
- 15 71. 4'-(5-Etilaminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
72. 4'-(5-Aminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
- 20 73. Ácido 4'-(5-aminopentiloxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico
74. 4'-(4-Aminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo
75. Ácido 4'-(4-aminobutoxi)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)bifenil-4-carboxílico.

25 10. Compuestos según la Reivindicación 1 o 2, **caracterizados** por tener una de las siguientes características:

A representa un átomo de oxígeno,

30 Ar representa un radical (a),

R₁ representa un radical -OR₃.

35 11. Compuestos según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 como productos medicinales.

12. Uso de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de una composición para el tratamiento de:

40 - afecciones dermatológicas asociadas a un trastorno de la queratinización relacionado con la diferenciación y la proliferación celular;

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

- afecciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin un trastorno de la proliferación celular;

50 - proliferaciones dérmicas o epidérmicas benignas o malignas, de origen vírico o no vírico;

- proliferaciones que pueden estar inducidas por la radiación ultravioleta;

- lesiones cutáneas precancerosas;

55 - dermatosis inmunes;

- enfermedades bullosas inmunes;

60 - enfermedades del colágeno;

- afecciones dermatológicas con un componente inmunológico;

- trastornos oftalmológicos;

65 - estigmas de la atrofia epidérmica y/o dérmica inducida por corticosteroides locales o sistémicos, o cualquier otra forma de atrofia cutánea;

ES 2 317 076 T3

- afecciones cutáneas de origen vírico;
- trastornos cutáneos causados por exposición a la radiación UV, envejecimiento fotoinducido o cronológico de la piel o pigmentaciones actínicas y queratosis;
- patologías asociadas al envejecimiento cronológico o actínico de la piel;
- trastornos de la función sebácea;
- trastornos de la cicatrización o marcas de estiramiento; o
- trastornos de la pigmentación.

13. Composición farmacéutica, **caracterizada** por contener, en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos uno de los compuestos según se ha definido en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10.

14. Composición según la Reivindicación 13, **caracterizada** por ser la concentración de compuesto(s) según una de las Reivindicaciones 1 a 10 de entre un 0,001% y un 10% en peso en relación al peso total de la composición.

15. Composición según la Reivindicación 14, **caracterizada** por ser la concentración de compuesto(s) según una de las Reivindicaciones 1 a 10 de entre un 0,01% y un 1% en peso en relación al peso total de la composición.

16. Composición cosmética, **caracterizada** por contener, en un soporte cosméticamente aceptable, al menos uno de los compuestos según se ha definido en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10.

17. Composición según la Reivindicación 16, **caracterizada** por ser la concentración de compuesto(s) según una de las Reivindicaciones 1 a 10 de entre un 0,001% y un 3% en peso en relación al peso total de la composición.

18. Uso cosmético de una composición según se ha definido en cualquiera de las Reivindicaciones 16 y 17 para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento y/o la piel seca.

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

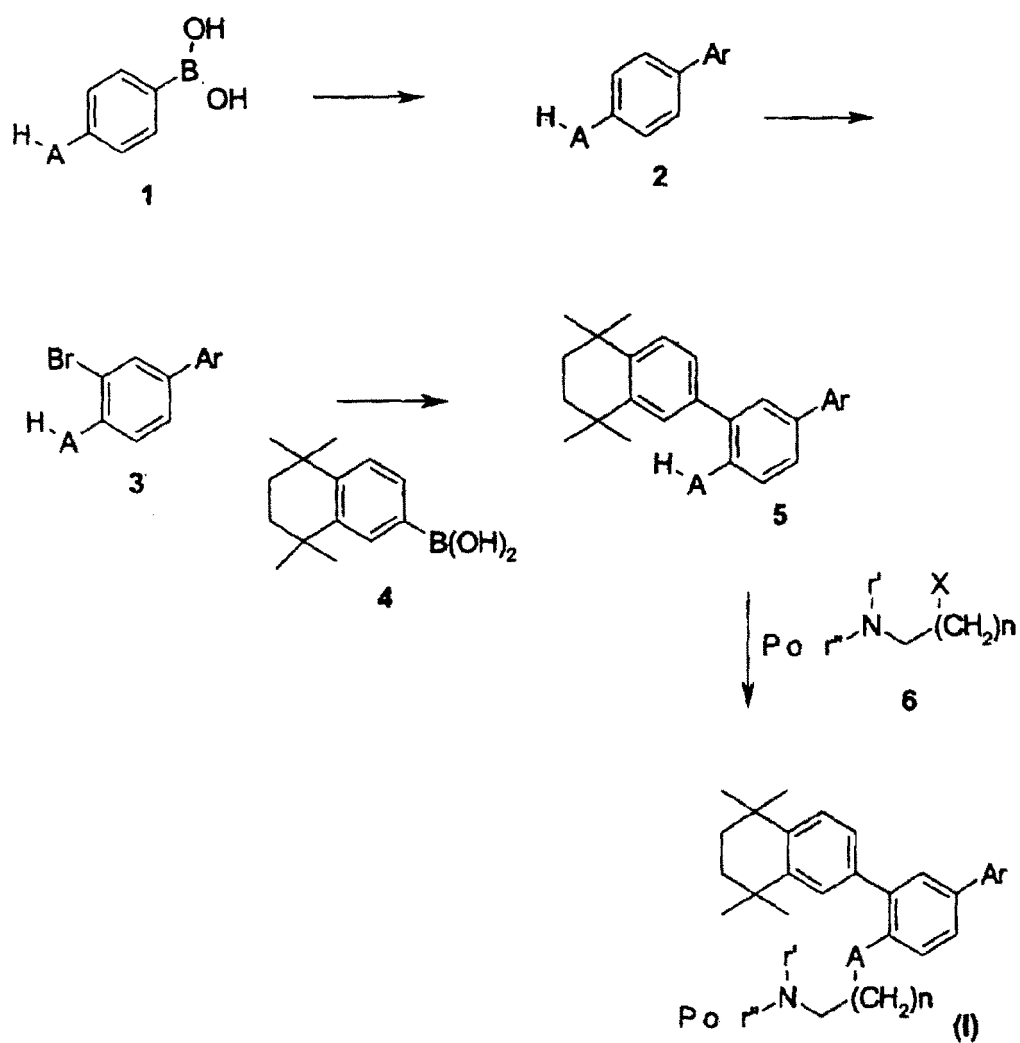


Figura 1