



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 275 106**

51 Int. Cl.:  
**C07C 43/23** (2006.01)  
**A61K 31/085** (2006.01)  
**A61K 8/34** (2006.01)  
**C07C 323/19** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03748012 .6**  
86 Fecha de presentación : **25.08.2003**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1537065**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.06.2005**

54 Título: **Análogos de la vitamina D.**

30 Prioridad: **27.08.2002 FR 02 10620**  
**04.09.2002 US 407716 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.06.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.06.2007**

73 Titular/es:  
**Galderma Research & Development, S.n.c.**  
**635, route des Lucioles**  
**Quartier des Clausonnes**  
**06560 Valbonne, Sophia Antipolis, FR**

72 Inventor/es: **Biadatti, Thibaud;**  
**Thoreau, Etienne;**  
**Voegel, Johannes y**  
**Jomard, André**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 275 106 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Análogos de la vitamina D.

5 La invención se refiere, como productos industriales nuevos y útiles, a compuestos bioaromáticos que son análogos de la vitamina D.

La invención también se refiere al procedimiento para su preparación y su uso en composiciones farmacéuticas destinadas para su uso en humanos o en medicina veterinaria, o alternativamente en composiciones cosméticas.

10 La nueva familia de compuestos según la invención incluye compuestos que tienen una notable actividad en los campos de la diferenciación y la proliferación celular y encuentran aplicaciones más concretamente en el tratamiento tópico y sistémico de las condiciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de queratinización, de condiciones con componentes inflamatorios y/o inmunoalérgicos y de hiperproliferación de tejidos de origen ectodérmico, ya sean benignos o malignos. Estos compuestos se pueden utilizar, por añadidura, para combatir en envejecimiento de la piel inducido o cronológico, y para tratar los trastornos de cicatrización.

También es posible utilizar los compuestos según la invención en composiciones cosméticas para la higiene corporal y capilar.

20 La vitamina D es una vitamina esencial para la prevención y el tratamiento de los defectos en la mineralización del cartílago (raquitismo), y del hueso (osteomalacia), e incluso de ciertas formas de osteoporosis en el sujeto anciano. No obstante, se acepta ahora que sus funciones se extienden bastante más allá de la regulación del metabolismo óseo y de la homeostasis del calcio. Entre estas, se pueden mencionar sus acciones de proliferación y diferenciación celular y el control de las defensas inmunitarias. Su descubrimiento ha abierto el camino para nuevos enfoques terapéuticos en dermatología, cancerología así como en el campo de las enfermedades autoinmunitarias y en el del trasplante de órganos y tejidos.

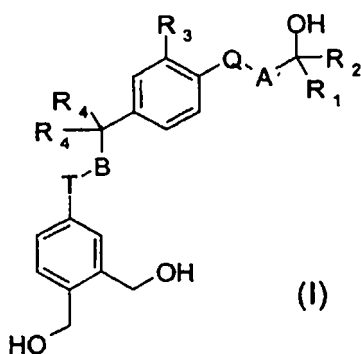
30 Se ha impedido durante mucho tiempo la aplicación terapéutica efectiva por la toxicidad de esta vitamina (hipercalcemia que a veces es fatal). En la actualidad, se sintetizan análogos estructurales de la vitamina D, algunos de los cuales conservan únicamente las propiedades de diferenciación y no tienen acción sobre el metabolismo del calcio.

35 En la Solicitud de Patente WO 00/10958 se describen compuestos bioaromáticos no secoesteroideos miméticos de la vitamina D<sub>3</sub>, que son ligandos del receptor VDR. Estos compuestos encuentran aplicaciones en el tratamiento de patologías vinculadas a la desregulación del metabolismo del calcio. No obstante, la estructura general de estos compuestos es sustancialmente diferente de la de los compuestos de los autores de la presente invención; por supuesto, los dos anillos aromáticos de los compuestos descritos en el documento WO 00/10958 están conectados entre sí por un átomo de carbono mientras que para los compuestos de los autores de la presente invención, los dos átomos aromáticos están conectados por una cadena que comprende tres átomos.

40 Asimismo, las solicitudes de patente WO 00/26167 y WO 01/38320 proponen compuestos bicíclicos que son análogos de la vitamina D y en la solicitud de patente WO 01/38303 se describen compuestos triaromáticos que también son análogos de la vitamina D. Estas tres familias de compuestos muestran, de nuevo aquí, estructuras químicas que son muy diferentes de las de los compuestos de la presente invención.

45 El solicitante ha identificado por consiguiente una nueva familia de compuestos que son análogos de la vitamina D, que muestra una notable actividad biológica, en concreto en ensayos para la actividad sobre la diferenciación de células HL60 y para la proliferación de queratinocitos humanos, y en el ensayo para la actividad agonística sobre VDR.

50 Así, la presente invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula general (I):



## ES 2 275 106 T3

donde:

- A-Q representa un enlace alquino o alqueno no sustituido, un enlace -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-S- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;
  - 5 • B-T representa un enlace alquino o alqueno no sustituido, un enlace -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-NR<sub>6</sub>-;
- teniendo R<sub>6</sub> los significados dados más abajo,
- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que son idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado
  - 10 que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o el radical -CF<sub>2</sub>R<sub>5</sub>;
- R<sub>3</sub> representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o el radical CF<sub>2</sub>R<sub>5</sub>;
- teniendo R<sub>5</sub> los significados dados más abajo,
- 15
- los radicales R<sub>4</sub> son idénticos y representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado que
  - tiene de 1 a 6 átomos de carbono, el radical -CF<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, los dos radicales pueden formar también un anillo saturado que
  - tiene de 4 a 7 átomos de carbono, un heterociclo saturado tal como furano, pirano, piperidina sustituida en el nitrógeno
  - con un radical R<sub>7</sub> o piperidina sustituida en el nitrógeno con un radical R<sub>7</sub>;
  - 20
- teniendo R<sub>7</sub> los significados dados más abajo,
- R<sub>5</sub> representa un átomo de flúor, un átomo de hidrógeno o un radical -CF<sub>3</sub>;
- 25
- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono
  - o el radical -C(O)R<sub>8</sub>;
- teniendo R<sub>8</sub> los significados dados más abajo,
- 30
- R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, que son idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado
  - que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y sus isómeros ópticos y geométricos, y sus sales. La invención abarca mezclas
  - de isómeros ópticos e isómeros geométricos, incluyendo mezclas racémicas.

En el caso de los compuestos descritos antes que comprenden un átomo de nitrógeno, la presente invención tam-  
bién se refiere a estos compuestos cuando están en forma de sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables,  
así como a las sales de un ácido inorgánico u orgánico, en concreto, ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, fumárico,  
hemisuccínico, maleico y mandélico.

Se entiende que la expresión radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono significa  
preferiblemente un radical metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 3-  
metilbutilo o 2,2-dimetilbutilo.

Se entiende que la expresión radical alquílico lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono significa  
preferiblemente un radical metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 3-  
metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 4-metilpentilo o 3,3-dimetilbutilo.

Se entiende que la expresión anillo saturado que tiene de 4 a 7 átomos de carbono significa ciclobutilo, ciclopentilo,  
ciclohexilo o cicloheptilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) que caen dentro del alcance de la presente invención, se pueden mencionar en  
concreto:

- 1- 1-{4-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-etil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol;
- 55 2- 1-{4-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-metil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol;
- 3- (4-{3-[3-etil-4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 4- (4-{3-[4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-3-metilfenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 60 5- (2-hidroximetil-4-{3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 6- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 65 7- (2-hidroximetil-4-{3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 8- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-fenil]-propil}-2-hidroximetilfenil)-metanol;

## ES 2 275 106 T3

- 9- (2-hidroximetil-4-{3-[4-(3-hidroxi-4-metilpentil)-3-metil-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 10- (4-{3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 5 11- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 12- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 13- (4-{3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 10 14- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilsulfanil)-fenil]-propil}-2-hidroximetilfenil)-metanol;
- 15- (4-{3-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metilfenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 15 16- (4-{3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 17- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 18- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 20 19- (2-hidroximetil-4-{3-[3-metil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 20- (4-{3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 25 21- (2-hidroximetil-4-{3-[3-metil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilsulfanil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 22- (4-{3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilsulfanil)-fenil]-propil}-2-hidroximetilfenil)-metanol;
- 23- (2-hidroximetil-4-{3-[3-metil-4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 30 24- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butil)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 25- (2-hidroximetil-4-{3-[3-metil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-but-1-enil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 35 26- (4-{3-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-but-1-enil)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 27- (2-hidroximetil-4-{3-[3-metil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 40 28- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 29- (2-hidroximetil-4-{3-[3-metil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 45 30- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 31- (2-hidroximetil-4-{3-[metil-(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 50 32- (4-{3-[etil-(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 33- (E)-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-metil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;
- 34- (E)-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-etil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;
- 55 35- (2-hidroximetil-4-{3-[4-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-fenil)-metanol;
- 36- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 60 37- (2-hidroximetil-4-{3-[4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-fenil)-metanol;
- 38- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 39- (2-hidroximetil-4-{3-[4-(3-hidroxi-4-metilpentil)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-fenil)-metanol;
- 65 40- (4-{3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 41- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

## ES 2 275 106 T3

- 42- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 43- (4-{3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metilfenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 5 44- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 45- (4-{3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 46- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilsulfanil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 10 47- (4-{3-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metilfenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 48- (4-{3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 15 49- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 50- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 51- (4-{3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 20 52- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 53- (4-{3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 25 54- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-fenil]-pentil}-2-hidroximetilfenil)-metanol;
- 55- (4-{3-etil-3-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 56- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metilpentil)-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 30 57- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 58- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 35 59- (4-{3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 60- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 61- (4-{3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilsulfanil)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 40 62- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilsulfanil)-fenil]-pentil}-2-hidroximetilfenil)-metanol;
- 63- (4-{3-etil-3-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 45 64- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 65- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 66- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 50 67- [2-hidroximetil-4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-fenil]-metanol;
- 68- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;
- 55 69- [2-hidroximetil-4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-fenil]-metanol;
- 70- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;
- 71- [2-hidroximetil-4-(2-{1-[4-(3-hidroxi-4-metilpentil)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-fenil]-metanol;
- 60 72- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;
- 73- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-etil]-ciclopentil}-2-metil-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 65 74- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-etil]-ciclopentil}-2-etil-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 75- [4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroximetilfenil]-metanol;

## ES 2 275 106 T3

- 76- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi metilfenil]-metanol;
- 77- [4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi metilfenil]-metanol;
- 5 78- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilsulfanil)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi metil-fenil]-metanol;
- 79- [4-(2-{1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi metilfenil]-metanol;
- 80- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi metilfenil]-metanol;
- 10 81- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroxi metil-fenil)-etil]-ciclopentil}-2-metil-fenil)-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 82- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroxi metil-fenil)-etil]-ciclopentil}-2-etil-fenil)-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 15 83- [2-hidroxi metil-4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-fenil]-metanol;
- 84- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxi metil-fenil]-metanol;
- 85- [2-hidroxi metil-4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-fenil]-metanol;
- 20 86- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxi metil-fenil]-metanol;
- 87- [2-hidroxi metil-4-(2-{1-[4-(3-hidroxi-4-metilpentil)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-fenil]-metanol;
- 25 88- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxi metil-fenil]-metanol;
- 89- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroxi metil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-metil-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 90- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroxi metil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-etil-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 30 91- [4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxi metilfenil]-metanol;
- 92- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxi metilfenil]-metanol;
- 35 93- [4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilsulfanil)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxi metil-fenil]-metanol;
- 94- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilsulfanil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxi metil-fenil]-metanol;
- 95- [4-(2-{1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxi metilfenil]-metanol;
- 40 96- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxi metilfenil]-metanol;
- 97- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroxi metil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-metil-fenil)-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 45 98- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroxi metil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-etil-fenil)-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 99- (4-{2-etil-2-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;
- 100- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;
- 50 101- (4-{2-etil-2-[4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;
- 102- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi metilfenil)-metanol;
- 55 103- (4-{2-etil-2-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;
- 104- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metilpentil)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;
- 105- (E)-1-(4-[1-(3,4-bis-hidroxi metil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-metil-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 60 106- (E)-1-(4-[1-(3,4-bis-hidroxi metil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-etil-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 107- (4-{2-etil-2-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;
- 65 108- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;
- 109- (4-{2-etil-2-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilsulfanil)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;

## ES 2 275 106 T3

- 110- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(2-idroxi-3,3-dimetilbutilsulfanil)-fenil]-butoxi}-2-idroxiometilfenil)-metanol;
- 111- (4-{2-etil-2-[4-(3-idroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-idroxiometil-fenil)-metanol;
- 5 112- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(3-idroxi-4,4-dimetilpentil)-fenil]-butoxi}-2-idroxiometil-fenil)-metanol;
- 113- (E)-1-{4-[1-(3,4-bis-idroxiometil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 114- (E)-1-{4-[1-(3,4-bis-idroxiometil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 10 115- (4-{(E)-3-etil-3-[4-2-idroxi-3-metil-butoxi]-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-idroxiometil-fenil)-metanol;
- 116- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(2-idroxi-3-metilbutoxi)-fenil]-pent-1-enil}-2-idroxiometil-fenil)-metanol;
- 15 117- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(2-idroxi-3-metilbutilsulfanil)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-idroxiometil-fenil)-metanol;
- 118- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(2-idroxi-3-metilbutilsulfanil)-fenil]-pent-1-enil}-2-idroxiometilfenil)-metanol;
- 119- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(3-idroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-idroxiometil-fenil)-metanol;
- 20 120- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(3-idroxi-4-metilpentil)-fenil]-pent-1-enil}-2-idroxiometil-fenil)-metanol;
- 121- (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-bis-idroxiometil-fenil)-1,1-dietil-alil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 25 122- (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-bis-idroxiometil-fenil)-1,1-dietil-alil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 123- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(2-idroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-idroxiometilfenil)-metanol;
- 124- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(2-idroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-pent-1-enil}-2-idroxiometilfenil)-metanol;
- 30 125- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(2-idroxi-3,3-dimetilbutilsulfanil)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-idroxiometil-fenil)-metanol;
- 126- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(2-idroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-fenil]-pent-1-enil}-2-idroxiometil-fenil)-metanol;
- 35 127- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(3-idroxi-4,4-dimetilpentil)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-idroxiometilfenil)-metanol;
- 128- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(3-idroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-pent-1-enil}-2-idroxiometilfenil)-metanol;
- 40 129- (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-bis-idroxiometil-fenil)-1,1-dietil-alil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 130- (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-bis-idroxiometil-fenil)-1,1-dietil-alil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 45 131- (4-{3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-propoxi)-fenil]-3-metil-butil}-2-idroxiometilfenil)-metanol;
- 132- (4-{3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-propilsulfanil)-fenil]-3-metil-butil}-2-idroxiometil-fenil)-metanol;
- 133- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-idroxi-butil)-fenil]-3-metil-butil}-2-idroxiometil-fenil)-metanol;
- 50 134- (4-{3-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-idroxi-but-1-enil)-fenil]-3-metil-butil}-2-idroxiometilfenil)-metanol;
- 135- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-idroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-3-metil-butil}-2-idroxiometil-fenil)-metanol;
- 55 136- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-idroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-3-metil-butil}-2-idroxiometil-fenil)-metanol;
- 137- (4-{[etil-(5,5,5-trifluoro-3-idroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-metil-butil}-2-idroxiometil-fenil)-metanol;
- 60 138- (E)-{4-[3-(3,4-bis-idroxiometil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-etil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;
- 139- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-propoxi)-fenil]-pentil}-2-idroxiometilfenil)-metanol;
- 65 140- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-propilsulfanil)-fenil]-pentil}-2-idroxiometil-fenil)-metanol;
- 141- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-idroxi-butil)-fenil]-pentil}-2-idroxiometil-fenil)-metanol;

## ES 2 275 106 T3

142- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-but-1-enil)-fenil]-pentil}-2-hidroximetilfenil)-metanol;

143- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

144- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

145- (4-{etil-[etil-(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

146- (E)-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-etil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;

147- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropoxi)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetilfenil]-metanol;

148- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilsulfanil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

149- [4-(2-{1-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetilfenil]-metanol;

150- [4-(2-{1-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-but-1-enil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

151- [4-(2-{1-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

152- [4-(2-{1-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

153- [4-(2-{1-[etil-(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

154- (E)-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-etil-fenil)-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;

155- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetilfenil)-metanol;

156- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilsulfanil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

157- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

158- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-but-1-enil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetilfenil)-metanol;

159- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

160- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

161- (4-{etil-[etil-(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

162- (E)-{4-[1-(3,4-bis-hidroximetil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-etil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol.

Los compuestos anteriores se pueden utilizar también en forma de una mezcla.

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar a partir del siguiente esquema de síntesis referente a la Figura 1:

El compuesto 2 se puede preparar a partir del compuesto 1 mediante bromación selectiva, seguido de la protección (P) del grupo funcional fenólico. Los compuestos que tienen la estructura 3 se pueden obtener a partir de los compuestos 2 mediante acoplamiento de tipo Stille con una pareja de organoestaño apropiada, por ejemplo aliltributilestaño a cianometiltributilestaño.

Los compuestos que tienen la estructura 4 se pueden obtener a partir de 3a:

- en el caso en el que  $B-T = CH_2-CH_2$ , mediante hidrobromación del grupo funcional olefínico, seguido de acoplamiento de tipo Suzuki con una pareja triflato de tipo 4-trifluorometanosulfoniloxifalato de dimetilo,

## ES 2 275 106 T3

• en el caso en el que B-T = CH=CH, tras la ozonólisis de la olefina, seguido de una reacción de tipo Wittig o Horner-Emmons con por ejemplo una pareja que contiene fósforo de tipo 4-(dietoxifosforilmetil)ftalato de dimetilo,

5 • en el caso en el que B-T = CH<sub>2</sub>-O, CH<sub>2</sub>-S o CH<sub>2</sub>-NH-, tras la ozonólisis reductiva del grupo funcional olefínico, seguido de una reacción de tipo Mitsunobu con una pareja fenol o tiofenol o anilina de tipo 4-hidroxi (o mercapto o amino)ftalato de dimetilo, seguido de desprotección del grupo funcional fenólico.

10 Los compuestos que tienen la estructura 5 pueden ser obtenidos después de la siguiente manera: el grupo funcional fenólico se puede sustituir con una  $\alpha$ -bromocetona. A continuación, los compuestos obtenidos se pueden reducir a los compuestos 5 (R<sub>2</sub> = H) finales mediante la adición de hidruros, tales como hidruro de litio y aluminio por ejemplo, o alternativamente las cetonas se pueden alquilar con reactivos selectivos tales como reactivos de organocinc, y después los grupos funcionales éster se pueden reducir con hidruros, con el fin de obtener los compuestos 5 (R<sub>2</sub> diferente de H) finales.

15 Los compuestos que tienen la estructura 6 se pueden obtener a partir de los compuestos del tipo 3b, mediante alquilación doble de la posición del bencilo, por ejemplo en presencia de un haluro de alquilo R<sub>4</sub>-X y de diisopropilamidiuro de litio, seguido de reducción del grupo funcional nitrilo a un aldehído.

20 Los compuestos que tienen la estructura 7 se pueden obtener después a partir de 6:

• en el caso en el que B-T = CH=CH, tras una reacción de tipo Wittig o Horner-Emmons con por ejemplo una pareja que contiene fósforo del tipo 4-(dietoxifosforilmetil)ftalato de dimetilo,

25 • en el caso en el que B-T = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, mediante hidrogenación del grupo funcional olefínico obtenido a partir de B-T = CH=CH,

• y finalmente en el caso en el que B-T = CH<sub>2</sub>-O, CH<sub>2</sub>-S o CH<sub>2</sub>-NH, tras la reducción del grupo funcional aldehído a un alcohol seguido de una reacción de tipo Mitsunobu con una pareja fenol o tiofenol o anilina del tipo 4-hidroxi(o mercapto o amino)ftalato de dimetilo, seguido de desprotección del grupo funcional fenol.

30 Los compuestos que tienen la estructura 8 pueden ser obtenidos después de la siguiente manera: el grupo funcional fenólico puede ser sustituido con una  $\alpha$ -bromocetona. A continuación, los compuestos obtenidos se pueden reducir a los compuestos 8 (R<sub>2</sub> = H) finales mediante la adición de hidruros, tales como hidruro de litio y aluminio por ejemplo, o alternativamente las cetonas se pueden alquilar con reactivos selectivos tales como reactivos de organocinc, y después se pueden reducir los grupos funcionales éster con hidruros, con el fin de obtener los compuestos 8 (R<sub>2</sub> diferente de H) finales.

40 Los compuestos que tienen la estructura 9 se pueden obtener tras la conversión en un trifluorometanosulfonato de grupo funcional fenólico de los compuestos de tipo 7:

• cuando Q-A = CH=CH, el intermedio obtenido de este modo se puede convertir tras una reacción de tipo Heck con una vinilcetona correspondiente del tipo CH<sub>2</sub>=CHC(O)R<sub>1</sub>,

45 • cuando Q-A = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, los compuestos pueden ser obtenidos después tras la hidrogenación del grupo funcional olefínico de los compuestos 9 con Q-A = CH=CH,

• cuando Q-A = etinilo, los compuestos se obtienen tras un acoplamiento de tipo Sonogashira entre un verdadero grupo funcional alquino y el trifluorometanosulfonato derivado de 7 descrito antes.

50 Los compuestos 9 obtenidos se pueden reducir a los compuestos 10 (R<sub>2</sub> = H) finales mediante la adición de hidruros, tales como hidruro de litio y aluminio por ejemplo, o alternativamente las cetonas se pueden alquilar con reactivos selectivos tales como reactivos de organocinc, y después los grupos funcionales éster se pueden reducir con hidruros, con el fin de obtener los compuestos 10 (R<sub>2</sub> diferente de H) finales.

55 Los compuestos de fórmula general (I) muestran propiedades biológicas similares a las de la vitamina D, en particular propiedades de transactivación del elemento de respuesta a la vitamina D (VDRE), tales como una actividad agonística o antagonista de los receptores para la vitamina D o sus derivados. Se entiende que las vitaminas D o sus derivados significan, por ejemplo, los derivados de vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> y en particular 1,25-dihidroxi vitamina D<sub>3</sub> (calcitriol).

60 Esta actividad agonística hacia los receptores para la vitamina D o sus derivados puede ser demostrada *in vitro* mediante métodos reconocidos en el campo del estudio de la transcripción génica (Hansen *et al.*, The Society for Investigative Dermatology, vol. 1, No. 1, Abril 1996).

65 Las propiedades biológicas análogas a la vitamina D también se pueden medir por la capacidad del producto para inducir la diferenciación de células de leucemia promielocítica HL60. El protocolo y los resultados obtenidos con los compuestos según la invención se describen en el Ejemplo 6 de la presente solicitud.

## ES 2 275 106 T3

A modo de ejemplos, la actividad agonística de VDR se puede someter a ensayo en la línea celular HeLa, cotransfectando un vector de expresión del receptor VDR humano y el plásmido informador p240Hase-CAT. La actividad agonística también puede ser caracterizada en este sistema de cotransfección mediante la determinación de la dosis necesaria para alcanzar el 50% de la actividad máxima del producto (AC50). El detalle del protocolo para este ensayo y los resultados obtenidos con los compuestos según la invención se describen en el Ejemplo 7 de la presente solicitud.

Las propiedades biológicas que son similares a las de la vitamina D también se pueden medir por la capacidad del producto para inhibir la proliferación de queratinocitos humanos normales (NHK en cultivo). El producto se añade a los NHK cultivados en condiciones que promueven el estado proliferativo. El producto se deja en contacto con las células durante 5 días. El número de células proliferativas se mide mediante la incorporación de bromodeoxiuridina (BRdU) al DNA. El protocolo para este ensayo y los resultados obtenidos con los compuestos según la invención se describen en el Ejemplo 8 de la presente solicitud.

El sujeto de la presente invención son también, como medicamentos, los compuestos descritos antes.

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

1) para tratar las condiciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de diferenciación o proliferación de queratinocitos, en particular para tratar el acné vulgar, el acné de tupo comedón, el acné polimórfico, el acné rosácea, el acné noduloquístico, el acné conglobata, el acné senil, acnés secundarios tales como el acné solar, el acné medicamentosa o el acné ocupacional;

2) para tratar otros tipos de trastornos de queratinización, en particular la ictiosis, los estados ictiosiformes, la enfermedad de Darier, la queratosis palmaris et plantaris, la leucoplasia, los estados leucoplasiformes, el líquen cutáneo o de la mucosa (bucal);

3) para tratar otras condiciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de queratinización con un componente inflamatorio y/o inmunoalérgico, y en particular todas las formas de psoriasis, ya sea cutánea, de la mucosa o ungual, e incluso reumatismo psoriático o atopía cutánea, tales como el eczema o la atopía respiratoria o la hipertrofia gingival;

4) para tratar algunas condiciones inflamatorias cutáneas que no manifiestan trastornos de queratinización, tales como el eczema atópico y las alergias de contacto;

5) para tratar cualquier proliferación dérmica o epidérmica ya sean benignas o malignas, de origen viral o no viral, tales como la verruga vulgaris, la verruga plana y la epidermodisplasia verruciformis, la papilomatosis oral o florida y proliferaciones que pueden ser inducidas por radiación ultravioleta en particular en el caso del epiteloma baso- y espinocelular;

6) para tratar otros trastornos dermatológicos tales como la dermatosis bullosa y las enfermedades del colágeno;

7) para prevenir o tratar el envejecimiento de la piel, ya sea fotoinducido o cronológico, o para reducir las pigmentaciones y las queratosis actínicas, o cualquier patología cutánea asociada con el envejecimiento cronológico o actínico;

8) para prevenir o tratar trastornos de cicatrización o para prevenir o reparar estrías de distensión;

9) para combatir trastornos de la función sebácea, tales como la hiperseborrea del acné o la seborrea simple o el eczema seborreico;

10) para tratar algunos trastornos oftalmológicos, en particular corneopatías;

11) en el tratamiento o la prevención de estados cancerosos o precancerosos de cánceres cutáneos o no-cutáneos que muestren o susceptibles de ser inducidos de manera que muestren receptores de vitamina D, tales como, sin limitación, cáncer de mama, leucemia, síndromes mielodisplásicos y linfomas, carcinomas de las células del epitelio Malpighiano y cánceres gastrointestinales, melanomas y osteosarcoma;

12) en el tratamiento de condiciones inflamatorias tales como la artritis o la artritis reumatoide;

13) en el tratamiento de cualquier condición de origen viral a nivel cutáneo o en general;

14) en la prevención o el tratamiento de la alopecia de diferentes orígenes, en particular la alopecia debida a quimioterapia o a radiación;

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

16) en el tratamiento de las condiciones inmunológicas tales como las enfermedades autoinmunitarias (tales como, pero sin limitación, la diabetes mellitus tipo 1, la esclerosis múltiple, las condiciones de lupus y de tipo lupus, el asma, la glomerulonefritis y similares), las disfunciones selectivas del sistema inmunitario (por ejemplo el SIDA) y la

## ES 2 275 106 T3

prevención del rechazo inmunitario tal como el rechazo de injertos (por ejemplo el riñón, el corazón, la médula ósea, el hígado, los islotes pancreáticos o todo el páncreas, la piel y similares) o la prevención de la enfermedad injerto contra huésped;

5 17) en el tratamiento de condiciones endocrinas que pueden ser tratadas con análogos de vitamina D tales como los que modulan la secreción hormonal por ejemplo incrementando la secreción de insulina o suprimiendo selectivamente la secreción de hormona paratiroidea (por ejemplo en la insuficiencia renal crónica y el hiperparatiroidismo secundario);

10 18) en el tratamiento de condiciones caracterizadas por una gestión anormal del calcio intracelular; y

15 19) en el tratamiento y/o la prevención de las carencias de vitamina D y de otras condiciones de la homeostasis de los minerales en el plasma y los huesos, tales como el raquitismo, la osteomalacia, la osteoporosis, en particular en el caso de la mujer menopausia, la osteodistrofia renal, los trastornos de la función paratiroidea;

El sujeto de la presente invención también es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto como se ha definido antes en un portador farmacéuticamente aceptable.

20 La administración de los compuestos según la invención se puede llevar a cabo por la ruta enteral, parenteral, tópica u ocular.

25 Mediante la ruta enteral, las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en forma de tabletas, cápsulas de gelatina, tabletas recubiertas de azúcar, jarabes, suspensiones, soluciones, polvos, gránulos, emulsiones, o microesferas o nanoesferas lipídicas o vesículas que permitan una liberación controlada.

Mediante la ruta parenteral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de soluciones o suspensiones para infusión o inyección.

30 Los compuestos según la invención se administran generalmente a una dosis diaria de aproximadamente 0,001  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a 1,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y preferiblemente de aproximadamente 0,01  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal, en 1 a 3 dosis.

35 Mediante la ruta tópica, las composiciones farmacéuticas basadas en los compuestos según la invención están destinadas al tratamiento de la piel, el cuero cabelludo y las membranas mucosas y son proporcionadas en forma de ungüentos, cremas, leches, pomadas, polvos, almohadillas impregnadas, soluciones, geles, pulverizaciones, lociones o suspensiones. También se pueden proporcionar en forma de microesferas o nanoesferas lipídicas o poliméricas o de parches poliméricos e hidrogeles que permiten una liberación controlada. Estas composiciones para la ruta tópica pueden ser proporcionadas en forma anhidra o en forma acuosa, dependiendo de la indicación clínica.

40 Mediante la ruta ocular, son principalmente colirios.

Estas composiciones para la ruta tópica u ocular contienen al menos un compuesto según la invención a una concentración preferiblemente de entre el 0,0001 y el 5% y preferiblemente entre el 0,001 y el 1% con respecto al peso total de la composición.

45 Los compuestos según la invención también encuentran aplicación en el campo cosmético, en particular en el cuidado corporal y capilar y en particular para el tratamiento de pieles con una tendencia al acné, para el crecimiento del cabello, contra la pérdida de cabello, para combatir la apariencia grasienta de la piel y el cabello, para proteger de los efectos nocivos del sol y en el tratamiento las pieles secas, para prevenir y/o para tratar en envejecimiento fotoinducido o cronológico.

50 La presente invención también está dirigida a una composición cosmética que contiene, en un portador cosméticamente aceptable, al menos un compuesto como se ha definido antes.

55 Esta composición cosmética puede ser proporcionar en particular en forma de una crema, una leche, una loción, un gel, una suspensión de microesferas o nanoesferas lipídicas o poliméricas, un jabón o un champú.

La concentración de compuesto de la fórmula general (I) en la composición cosmética según la invención puede estar entre el 0,001 y el 3% en peso con respecto al peso total de la composición.

60 En los campos farmacéutico y cosmético, los compuestos según la invención se pueden utilizar ventajosamente combinados con aditivos inertes o incluso farmacodinámicamente o cosméticamente activos o combinaciones de estos aditivos y en particular:

- 65 • agentes humectantes;
- agentes intensificadores del sabor;
- conservantes tales como ésteres de ácido para-hidroxibenzoico;

## ES 2 275 106 T3

- agentes estabilizadores;
- agentes reguladores de la humedad;
- 5     • agentes reguladores del pH;
- agentes modificadores de la presión osmótica;
- 10    • agentes emulsionantes;
- agentes con pantalla UV-A y UV-B;
- antioxidantes tales como  $\alpha$ -tocoferol, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, Super Oxido Dismutasa, Ubiquinol o algunos queladores metálicos;
- 15    • agentes despigmentadores tales como hidroquinona, ácido azelaico, ácido cafeico o ácido kójico;
- emolientes;
- 20    • agentes hidratantes tales como glicerol, PEG 400, tiamorfolinona y sus derivados, o urea;
- agentes antiseborreicos o anti-acné, tales como S-carboximetilcisteína, S-bencilcisteamina, sus sales y sus derivados, o peróxido de benzoilo;
- 25    • antibióticos tales como eritromicina y sus ésteres, neomicina, clindamicina y sus ésteres, tetraciclinas;
- agentes antifúngicos tales como cetoconazol o 4,5-polimetilen-3-isotiazolinonas;
- agentes que limitan la pérdida de cabello, tales como Minoxidil (2,4-diamino-6-piperidinopirimidina 3-oxido) y sus derivados, Diazóxido (7-cloro-3-metil-1,2,4-benzotiadiazina 1,1-dioxido) y Fenitoína (5,4-difenil-2,4-imidazolidinodiona);
- 30    • agentes anti-inflamatorios no esteroideos;
- 35    • carotenoides, y en particular  $\beta$ -caroteno;
- agentes antipsoriáticos tales como antralina y sus derivados;
- ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico y 5,8,11-eicosatrinoico, sus ésteres y amidas;
- 40    • retinoides, es decir ligandos para los receptores RAR o RXR, que pueden ser naturales o sintéticos;
- corticosteroides o estrógenos;
- 45    •  $\alpha$ -hidroxiácidos y  $\alpha$ -cetoácidos o sus derivados, tales como los ácidos láctico, málico, cítrico, glicólico, mandélico, tartárico, glicérico y ascórbico, y sus sales, amidas o ésteres, o  $\beta$ -hidroxiácidos o sus derivados, tales como ácido salicílico y sus sales, amidas o ésteres;
- bloqueadores de canales iónicos, tales como el canal del potasio;
- 50    • o alternativamente, más concretamente para las composiciones farmacéuticas, combinados con medicamentos conocidos por interferir con el sistema inmunitario (por ejemplo ciclosporina, FK 506, glucocorticoides, anticuerpos monoclonales, citoquinas o factores de crecimiento, y similares).

55     Por supuesto, las personas expertas en la técnica serán cuidadosas al elegir el posible o los posibles compuestos que se van a añadir a estas composiciones de manera que las propiedades ventajosas de los compuestos de la presente invención no resulten deterioradas o sustancialmente deterioradas por la adición prevista.

60     El sujeto de la presente invención se refiere finalmente al uso cosmético de una composición cosmética como se ha definido antes para la higiene corporal o capilar.

65     También se refiere al uso cosmético de una composición cosmética como se ha definido para prevenir y/o tratar el envejecimiento de la piel fotoinducido o cronológico.

65     Ahora se darán, a modo de ilustración y no de limitación, los ejemplos para producir los compuestos activos de fórmula general (I) según la invención, y diferentes formulaciones concretas basadas en tal compuesto y los ensayos para evaluar la actividad biológica de los compuestos según la invención.

## ES 2 275 106 T3

### Ejemplo 1

#### *1-[4-[3-(3,4-Bis-hidroxi-metil-fenil)-propil]-2-etil-fenoxi]-3,3-dimetil-butan-2-ol*

##### 5 a. *4-Bromo-2-etilfenol*

Se disuelven 15 g (123 mmoles) de 2-etilfenol en 150 ml de cloroformo. Se añaden en porciones de 10 g 59 g (123 mmoles) de tribromuro de tetrabutilamonio, y el medio de reacción se agita durante 20 minutos. El medio se vierte después en una solución saturada de tiosulfato de sodio, y después el pH se ajusta a 7. La mezcla se extrae con diclorometano. Después del secado y la condensación, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente, acetato de etilo 10/heptano 90). Se obtiene un aceite de color amarillo (m = 24,5 g, r = 99%).

##### 15 b. *4-Bromo-1-etoximetoxi-2-etilbenceno*

Se disuelven 24,5 g (121 mmoles) de 4-bromo-2-etilfenol en 150 ml de DMF, y esta solución se añade lentamente a una suspensión de 5,3 g (133 mmoles) de hidruro de sodio en 50 ml de DMF. El medio se agita durante 30 minutos, y después se añaden 12,4 ml (133 mmoles) de cloruro de etoximetilo. El medio de reacción se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente, y después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua, y el residuo obtenido tras el secado y la concentración se purifica mediante cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente, acetato de etilo 10/heptano 90). Se obtiene un aceite de color amarillo (m = 25 g, r = 80%).

##### 25 c. *4-Alil-1-etoximetoxi-2-etilbenceno*

Se disuelven 15 g (58 mmoles) de 4-bromo-1-etoximetoxi-2-etilbenceno en 150 ml de DMF. Se añaden 26,9 ml (87 mmoles) de aliltributylestano, y después la mezcla se desgasifica con una corriente de nitrógeno. Se añaden 1,2 g (1,8 mmoles) de diclorobis(trifenilfosfino)paladio, y el medio se calienta a 120°C durante 10 horas. El medio de reacción se vierte en agua, y después se extrae con acetato de etilo. El residuo obtenido tras el secado y la concentración se purifica mediante cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente, heptano, y después heptano 95/acetato de etilo 5). Se obtiene un aceite de color amarillo (m = 13,6 g, r = 100%).

##### 30 d. *4-Trifluorometanosulfoniloxifalato de dimetilo*

Se disuelven 21 g (100 mmoles) de dimetil 4-hidroxi-falato en 500 ml de diclorometano. El medio de reacción se enfría a 0°C, y se añaden 21 ml (155 mmoles) de trietilamina. Se añaden lentamente 30 g (105 mmoles) de anhídrido triflico, y el medio de reacción se lleva lentamente a la temperatura ambiente, y se trata después con agua, y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se lavan con una solución diluida de bicarbonato de sodio, y después se secan y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente, acetato de etilo 30/heptano 70). Se obtiene un aceite de color amarillo (m = 27 g, r = 79%).

##### 40 e. *4-[3-(4-Etoximetoxi-3-etilfenil)propil]fitalato de dimetilo*

Se disuelven 5 g (22,7 mmoles) de 4-alil-1-etoximetoxi-2-etilbenceno en 100 ml de THF anhidro, y el medio se enfría a 0°C. Se añaden 6,6 g (27 mmoles) de 9-BBN, y el medio se lleva a la temperatura ambiente y después se agita durante 12 horas. Se añade una solución de 7,8 g (22,6 mmoles) de 4-trifluorometanosulfoniloxifalato de dimetilo en 100 ml de DMF, así como 6,2 g (44,8 mmoles) de carbonato de potasio. El medio de reacción se desgasifica con una corriente de nitrógeno, y después se añaden 930 mg (1,1 mmoles) de dicloropaladio difosnoferroceno. El medio se calienta a 50°C durante 3 horas, y después se vierte en una solución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. El residuo obtenido tras el secado y la concentración se purifica mediante cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente, heptano, y después heptano 85/acetato de etilo 15). Se obtiene un aceite de color amarillo (m = 6,9 g, r = 73%).

##### 55 f. *4-[3-(3-Etil-4-hidroxifenil)propil]fitalato de dimetilo*

Se disuelven 6,9 g (16,6 mmoles) de 4-[3-(4-etoximetoxi-3-etilfenil)propil]fitalato de dimetilo en 100 ml de metanol. Se añaden gota a gota 3 ml de ácido sulfúrico concentrado, y el medio se agita durante 1 hora, y después se vierte en agua, y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se secan y se concentran. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente, heptano 80/acetato de etilo 20). Se obtiene un aceite incoloro (m = 5 g; r = 84%).

##### 60 g. *4-[3-[4-(3,3-dimetil-2-oxobutoxi)-3-etilfenil]propil]fitalato de dimetilo*

Se disuelven 800 mg (2,2 mmoles) de 4-[3-(3-etil-4-hidroxifenil)propil]fitalato de dimetilo en 40 ml de 2-butanona. Se añaden 340 mg (2,5 mmoles) de carbonato de potasio y 330  $\mu$ l (2,5 mmoles) de 1-bromopinacolona. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 8 horas, y después se filtra sobre celite. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente, acetato de etilo 20/heptano 80). Se obtiene un aceite incoloro (m = 920 mg; r = 90%).

## ES 2 275 106 T3

### h. *1-[4-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-etil-fenoxi]-3,3-dimetil-butan-2-ol*

Se disuelven 900 mg (2 mmoles) de 4-{3-[4-(3,3-dimetil-2-oxobutoxi)-3-etilfenil]propil}ftalato de dimetilo en 20 ml de THF, y se añaden lentamente a una suspensión de 375 mg (10 mmoles) de hidruro de litio y aluminio. El medio de reacción se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente, y después se trata sucesivamente mediante la adición lenta de 400  $\mu$ l de agua, 400  $\mu$ l de hidróxido de sodio al 15% y 1 ml de agua. El medio de reacción se vierte en una solución de ácido clorhídrico al 1%, y después se extrae con éter etílico. El residuo obtenido después de secar y concentrar se purifica mediante cromatografía sobre una columna de sílice. Se obtiene un aceite incoloro espeso (m = 760 mg, r = 95%).

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ ): 1,01 (s, 9H); 1,19 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 1,92 (m, 2H); 2,0 (s ancho, 3H); 2,56-2,66 (m, 6H); 3,71 (dd, J1 = 2,5 Hz, J2 = 8,7 Hz, 1H); 3,86 (t, 1H, J = 8,7 Hz); 4,09 (dd, J1 = 8,7 Hz, J2 = 2,5 Hz, 1H); 4,73 (s, 4H); 6,75 (d, J = 8 Hz, 1H); 6,94-6,97 (m, 2H); 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,28 (s, 1H).

### 15 Ejemplo 2

#### *1-[4-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-metil-fenoxi]-3,3-dimetil-butan-2-ol*

##### a. *4-Bromo-2-metilfenol*

De una manera similar al Ejemplo 1a, haciendo reaccionar 10 g (91 mmoles) de 2-metilfenol con 44 g (91 mmoles) de tribromuro de tetrabutilamonio. Se obtiene un aceite de color amarillo (m = 16,3 g, r = 95%).

##### b. *4-Bromo-1-etoximetoxi-2-etilbenceno*

De una manera similar al Ejemplo 1b, haciendo reaccionar 15 g (79 mmoles) de 4-bromo-2-metilfenol con 3,5 g (87 mmoles) de hidruro de sodio y 8,1 ml (87 mmoles) de cloruro de etoximetilo. Se obtiene un aceite de color amarillo (m = 16,4 g, r = 84%).

##### 30 c. *4-Alil-1-etoximetoxi-2-metilbenceno*

De una manera similar al Ejemplo 1c, haciendo reaccionar 16 g (65 mmoles) de 4-bromo-1-etoximetoxi-2-metilbenceno con 30 ml (97 mmoles) de aliltributilestaño y 1,35 g (2 mmoles) de diclorobis(trifenilfosfina)paladio. Se obtiene un aceite de color amarillo (m = 12,1 g, r = 89%).

##### 35 d. *4-[3-(4-Metoximetoxi-3-metilfenil)propil]ftalato de dimetilo*

De una manera similar al Ejemplo 1e, haciendo reaccionar 4,5 g (21,6 mmoles) de 4-alil-1-etoximetoxi-2-metilbenceno con 6,3 g (25,7 mmoles) de 9-BBN, 7,4 g (21,6 mmoles) de 4-trifluorometanosulfoniloxifalato de dimetilo, 5,9 g (42,6 mmoles) de carbonato de potasio y 880 mg (1,05 mmoles) de dicloropalladio difosfinoferroceno. Se obtiene un aceite de color amarillo (m = 7 g, r = 80%).

##### e. *4-[3-(3-Metil-4-hidroxifenil)propil]ftalato de dimetilo*

De una manera similar al Ejemplo 1f, haciendo reaccionar 6,9 g (17,2 mmoles) de 4-[3-(4-etoximetoxi-3-metilfenil)propil]ftalato de dimetilo en 100 ml de metanol con 3 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se obtiene un aceite incoloro (m = 5,2 g; r = 88%).

##### 50 f. *4-[3-[4-(3,3-Dimetil-2-oxobutoxi)-3-metilfenil]propil]ftalato de dimetilo*

De una manera similar al Ejemplo 1g, haciendo reaccionar 900 mg (2,6 mmoles) de 4-[3-(3-metil-4-hidroxifenil)propil]ftalato de dimetilo con 400 mg (2,9 mmoles) de carbonato de potasio y 390  $\mu$ l (2,9 mmoles) de 1-bromopinacolona. Se obtiene un aceite incoloro (m = 910 mg; r = 79%).

##### 55 g. *1-[4-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-metil-fenoxi]-3,3-dimetil-butan-2-ol*

De una manera similar al Ejemplo 1h, haciendo reaccionar 900 mg (2,1 mmoles) de 4-{3-[4-(3,3-dimetil-2-oxobutoxi)-3-metilfenil]propil}ftalato de dimetilo con 375 mg (10 mmoles) de hidruro de litio y aluminio. Se obtiene un aceite incoloro espeso (m = 780 mg, r = 96%).

RMN  $H^1$  (DMSO): 0,78 (s, 9H); 1,65-1,72 (m, 2H); 2,0 (s, 3H); 2,32-2,44 (m, 4H); 3,30 (m, 1H); 3,61 (dd, 1H, J1 = 8,4 Hz, J2 = 2,3 Hz); 3,86 (dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 2,3 Hz, 1H); 4,36 (t, J = 6Hz, 4H); 4,64 (d, J = 5,3 Hz, 1H); 4,82-4,91 (m, 2H); 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H); 6,78-6,91 (m, 3H); 7,06-7,14 (m, 2H).

65

## ES 2 275 106 T3

### Ejemplo 3

*(4-[3-[3-Etil-4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-fenil]-propil]-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol*

5 a. *4-[3-(3,4-Bis-hidroxi-metil-fenil)-propil]-2-etil-fenol*

Se disuelven 1,7 g (4,8 mmoles) de 4-[3-(3-etil-4-hidroxifenil)propil]ftalato de dimetilo (Ejemplo 1f) en 50 ml de éter etílico, y esta solución se añade lentamente a una suspensión de 435 mg (11,4 mmoles) de hidruro de litio y aluminio. El medio se agita durante 30 minutos y después se trata sucesivamente con 450  $\mu$ l de agua, 450  $\mu$ l de hidróxido de sodio al 15% y 1,5 ml de agua. El medio de reacción se vierte en una solución de ácido clorhídrico 1N, y se extrae con éter etílico. Se obtiene un sólido de color blanco (m = 1,2 g, p.f. = 82°C, r = 84%).

b. *{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-propil]-2-etil-fenoxi}-acetato de etilo*

15 De una manera similar al Ejemplo 1g, haciendo reaccionar 1,1 g (3,7 mmoles) de 4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-propil]-2-etil-fenol con 560 mg (4 mmoles) de carbonato de potasio y 450  $\mu$ l de bromoacetato de etilo. Se obtiene un aceite incoloro (m = 680 mg, r = 48%).

20 c. *(4-[3-[3-Etil-4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-fenil]-propil]-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol*

Se disuelven 640 mg (1,65 mmoles) de {4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-propil]-2-etil-fenoxi}-acetato de etilo en 30 ml de THF. Se añaden gota a gota 2,2 ml (6,6 mmoles) de una solución 3M de bromuro de etilmagnesio. El medio de reacción se agita durante 30 minutos, y se trata después con una solución saturada de cloruro de amonio. El residuo obtenido tras la extracción y la concentración se purifica mediante cromatografía sobre una columna de sílice. Se obtiene un aceite incoloro (m = 510 mg, r = 77%).

RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>): 0,94 (t, J = 7,6 Hz, 6H); 1,19 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 1,67 (c, J = 7,6 Hz, 4H); 1,92 (m, 2H); 2,15 (s ancho, 3H); 2,56-2,66 (m, 6H); 3,80 (s, 2H); 4,72 (s, 4H), 6,75 (d, J = 8 Hz, 1H); 6,94-6,96 (m, 2H); 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,27 (s, 1H).

### Ejemplo 4

*(4-[3-[4-(2-Etil-2-hidroxi-butoxi)-3-metil-fenil]-propil]-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol*

35 a. *4-[3-(3,4-Bis-hidroxi-metil-fenil)-propil]-2-metil-fenol*

De una manera similar al Ejemplo 3a, haciendo reaccionar 1 g (2,9 mmoles) de 4-[3-(3-metil-4-hidroxifenil)propil]ftalato de dimetilo (Ejemplo 2e) con 260 mg (7 mmoles) de hidruro de litio y aluminio. Se obtiene un sólido de color blanco (m = 740 mg, p.f. = 92°C, r = 89%).

40 b. *{4-[3-(3,4-Bis-hidroxi-metil-fenil)-propil]-2-metil-fenoxi}-acetato de etilo*

De una manera similar al Ejemplo 3b, haciendo reaccionar 720 mg (2,5 mmoles) con 380 mg (2,7 mmoles) de carbonato de potasio y 310  $\mu$ l (2,7 mmoles) de bromoacetato de etilo. Se obtiene un aceite incoloro (m = 540 mg, r = 58%).

45 c. *(4-[3-[4-(2-Etil-2-hidroxi-butoxi)-3-metil-fenil]-propil]-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol*

De una manera similar al Ejemplo 3c, haciendo reaccionar 530 mg (1,42 mmoles) de {4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-propil]-2-metil-fenoxi}-acetato de etilo con 2,4 ml (7 mmoles) de una solución 3M de bromuro de etilmagnesio. Se obtiene un aceite incoloro (m = 410 mg, r = 75%).

55 RMN H<sup>1</sup> (DMSO): 0,64 (t, J = 7,6 Hz, 6H); 1,33 (c, J = 7,4 Hz, 4H); 1,59-1,62 (m, 2H); 1,92 (s, 3H); 2,26-2,37 (m, 4H); 3,30 (m, 1H); 3,46 (s, 2H); 4,08 (s, 1H); 4,27-4,31 (m, 4H), 4,77 (t, J = 5,3 Hz, 1H); 4,82 (t, J = 5,3 Hz, 1H); 6,58 (d, J = 8 Hz, 1H); 6,72-6,74 (m, 2H); 6,82-6,84 (m, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H).

60

65

## ES 2 275 106 T3

### Ejemplo 5

#### Formulaciones

##### 5 1) Ruta oral

(a) Se prepara la siguiente composición en forma de una tableta de 0,2 g

10	Compuesto del Ejemplo 2	0,005 g
	Almidón pregelatinizado	0,065 g
15	Celulosa microcristalina	0,075 g
	Lactosa	0,050 g
20	Estearato de magnesio	0,005 g

25 Para el tratamiento de ictiosis, se administran de 1 a 3 tabletas a un individuo adulto por día durante 1 a 12 meses dependiendo de la gravedad del caso tratado.

(b) Se prepara una suspensión oral destinada a ser envasada en viales de 5 ml

30	Compuesto del Ejemplo 3	0,050 mg
	Glicerina	0,500 g
35	Sorbitol al 70%	0,500 g
	Secarinato de sodio	0,010 g
40	para-Hidroxibenzoato de metilo	0,040 g
	Aromatizante cs	
45	Agua purificada cs	5 ml

50 Para el tratamiento de acné, se administra 1 vial a un individuo adulto por día durante 1 a 12 meses dependiendo de la gravedad del caso tratado.

(c) Se prepara la siguiente formulación destinada para ser envasada en cápsulas de gelatina:

55	Compuesto del Ejemplo 4	0,0001 mg
	Almidón de maíz	0,060 g
60	Lactosa cs	0,300 g

65 Las cápsulas de gelatina utilizadas constan de gelatina, óxido de titanio y un conservante.

En el tratamiento de la psoriasis, se administra 1 cápsula de gelatina a un individuo adulto por día durante 1 a 12 meses.

## ES 2 275 106 T3

(d) Se prepara la siguiente formulación destinada a ser envasada en cápsula de gelatina:

5	Compuesto del Ejemplo 1	0,01 mg
	Compuesto del Ejemplo 3	0,01 mg
10	Ciclosporina	0,050 g
	Almidón de maíz	0,060 g
15	Lactosa cs	0,300 g

La cápsula de gelatina utilizada consta de gelatina, óxido de titanio y un conservante.

20 En el tratamiento de psoriasis, se administra 1 cápsula de gelatina a un individuo adulto por día durante 1 a 12 meses.

2) *Ruta tópica*

25 (a) Se prepara la siguiente crema de Agua en Aceite no iónica:

30	Compuesto del Ejemplo 3	0,100 g
	Mezcla de alcoholes de lanolina emulsivos, de ceras y de aceites refinados, vendidos por la compañía	
35	Beiersdorf bajo el nombre "Eucérine anhydre"	39,900 g
	para-Hidroxibenzoato de metilo	0,075 g
40	Para-hidroxibenzoato de propilo	0,075 g
45	Agua desmineralizada estéril cs	100,000 g

Esta crema se aplica a una piel psoriática una o dos veces por día durante 1 a 12 meses.

50 (b) Se prepara un gel produciendo la siguiente formulación:

55	Compuesto del Ejemplo 2	0,001 g
	Base de eritromicina	4,000 g
	Hidroxitolueno butilado	0,050 g
60	Hidroxipropilcelulosa comercializada por la compañía Hercules con el nombre "KLUCEL HF"	2,000 g
65	Etanol (al 95%) cs	100,000 g

## ES 2 275 106 T3

Este gel se aplica a una piel afectada por dermatosis o una piel con acné 1 a 3 veces por día durante 6 a 12 semanas dependiendo de la gravedad del caso tratado.

(c) Se prepara una loción antiseborreica mezclando los siguientes ingredientes:

Compuesto del Ejemplo 1	0,030 g
Propilenglicol	5,000 g
Hidroxitolueno butilado	0,100 g
Etanol (a 95%) cs	100,000 g

Esta loción se aplica dos veces por día a un cuero cabelludo seborreico y se observa una mejora significativa en un período de entre 2 y 6 semanas.

(d) Se prepara una composición cosmética contra los efectos nocivos del sol mezclando los siguientes ingredientes:

Compuesto del Ejemplo 3	0,500 g
Compuesto del Ejemplo 4	0,500 g
Bencilidenalcanfor	4,000 g
Triglicéridos de ácidos grasos	31,000 g
Monostearato de glicerol	6,000 g
Acido esteárico	2,000 g
Alcohol cetílico	1,200 g
Lanolina	4,000 g
Conservantes	0,300 g
Propilenglicol	2,000 g
Trietanolamina	0,500 g
Perfume	0,400 g
Agua desmineralizada cs	100,000 g

Esta composición se aplica diariamente; hace posible combatir el envejecimiento fotoinducido.

## ES 2 275 106 T3

(e) Se prepara la siguiente crema de Aceite en Agua:

5	Compuesto del Ejemplo 4	0,500 g
	Acido retinóico	0,020 g
10	Alcohol cetílico	4,000 g
	Monoestearato de glicerol	2,500 g
15	Estearato de PEG 50	2,500 g
	Manteca de shea	9,200 g
20	Propilenglicol	2,000 g
	para-Hidroxibenzoato de metilo	0,075 g
25	para-Hidroxibenzoato de propilo	0,075 g
	Agua estéril desmineralizada cs	100,000 g

30

Esta crema se aplica a una piel psoriática una o dos veces por día durante 30 días para el tratamiento intensivo e indefinidamente para el mantenimiento.

35 (f) Se prepara un gel tópico mezclando los siguientes ingredientes:

40	Compuesto del Ejemplo 2	0,050 g
	Etanol	43,000 g
45	$\alpha$ -Tocoferol	0,050 g
50	Polímero carboxivinílico vendido bajo el nombre "Carbopol 941" por la compañía "Goodrich"	0,500 g
55	Trietanolamina en solución acuosa al 20% en peso	3,800 g
	Agua	9,300 g
60	Propilenglicol cs	100,000 g

65

Este gel se aplica en el tratamiento del acné de 1 a 3 veces por día durante 6 a 12 semanas dependiendo de la gravedad del caso tratado.

## ES 2 275 106 T3

(g) Se prepara una loción capilar contra la pérdida de cabello y para el crecimiento mezclando los siguientes ingredientes:

5	Compuesto del Ejemplo 4	0,05 g
10	Compuesto vendido bajo el nombre "Minoxidil"	1,00 g
	Propilenglicol	20,00 g
15	Etanol	34,92 g
	Polietilenglicol (masa molecular = 400)	40,00 g
20	Hidroxianisol butilado	0,01 g
	Hidroxitolueno butilado	0,02 g
25	Agua cs	100,00 g

Esta loción se aplica una o dos veces por día durante 3 meses a un cuero cabelludo que ha sufrido una pérdida de cabello e indefinidamente para el tratamiento de mantenimiento.

30

(h) Se prepara una crema antiacné mezclando los siguientes ingredientes:

35	Compuesto del Ejemplo 1	0,050 g
	Acido retinóico	0,010 g
40	Mezcla de estearatos de glicerol y polietilenglicol (75 mol) comercializada bajo el nombre "Gelot 64" por la compañía "GATTEFOSSE"	15,000 g
45	Aceite de piedra polioxietilenado que contiene 6 moles de óxido de etileno vendido bajo el nombre "Labrafil M2130 CS" por la compañía "GATTEFOSSE"	0,050 g
50	Perhidroescualeno	10,000 g
55	Conservantes	cs
60	Polietilenglicol (masa molecular = 400)	8,000 g
	Sal disódica de ácido etilendiamino-tetraacético	0,050 g
65	Agua purificada cs	100,000 g

## ES 2 275 106 T3

Esta crema se aplica a una piel afectada por dermatosis o una piel con acné de 1 a 3 veces por día durante 6 a 12 semanas.

(i) Se prepara una crema de aceite en agua produciendo la siguiente formulación:

Compuesto del Ejemplo 2	0,020 g
Betametasona 17-valerato	0,050 g
S-carboximetilcisteína	3,000 g
Estearato de polioxietileno (40 mol de óxido de etileno) vendido bajo el nombre "Myrj 52" por la compañía "ATLAS"	4,000 g
Monolaurato de polioxietilensorbitán, conteniendo 20 moles de óxido de etileno vendido bajo el nombre "Tween 20" por la compañía "ATLAS"	1,800 g
Mezcla de mono- y diestearato de glicerol vendido bajo el nombre "Géléol" por la compañía "GATTEFOSSE"	4,200 g
Propilenglicol	10,000 g
Hidroxianisol butilado	0,010 g
Hidroxitolueno butilado	0,020 g
Alcohol cetilestearílico	6,200 g
Conservantes	cs
Perhidroesqualeno	18,000 g
Mezcla de triglicéridos caprílico-cáprico comercializada bajo el nombre "Miglyol 812" por la compañía "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
Trietanolamina (99% en peso)	2,500 g
Agua cs	100,000 g

Esta crema se aplica dos veces por día a una piel afectada por dermatosis inflamatoria durante 30 días.

ES 2 275 106 T3

(j) Se prepara la siguiente crema de tipo aceite en agua:

5	Acido láctico	5,000 g
	Compuesto del Ejemplo 1	0,020 g
10	S-carboximetilcisteina	3,000 g
15	Estearato de polioxietileno (40 mol de óxido de etileno) vendido bajo el nombre "Myrj 52" por la compañía "ATLAS"	4,000 g
20	Monolaurato de polioxietilensorbitán conteniendo 20 moles de óxido de etileno vendido bajo el nombre "Tween 20" por la compañía "ATLAS"	1,800 g
25	Mezcla de mono- y diestearato de glicerol comercializada bajo el nombre "Géléol" por la compañía "GATTEFOSSE"	4,200 g
30	Propilenglicol	10,000 g
35	Hidroxianisol butilado	0,010 g
	Hidroxitolueno butilado	0,020 g
40	Alcohol cetilestearílico	6,200 g
	Conservantes	cs
45	Perhidroescualeno	18,000 g
50	Mezcla de triglicéridos caprílico-cáprico comercializada bajo el nombre "Miglyol 812" por la compañía "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
	Agua cs	100,000 g

55 Esta crema se aplica una vez por día; ayuda a combatir el envejecimiento fotoinducido o cronológico.

(k) Se prepara el siguiente ungüento anhidro:

60	Compuesto del Ejemplo 3	5,000 g
	Parafina líquida	50,00 g
65	Hidroxitolueno butilado	0,050 g
	Vaselina	cs 100 g

## ES 2 275 106 T3

Este ungüento se aplica dos veces por día a una piel afectada por dermatosis escamosa durante 30 días.

### 3) Ruta intralesión

5 (a) Se prepara la siguiente composición:

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

15 En el tratamiento del melanoma maligno, la composición se inyecta en un individuo adulto a una frecuencia de 1 a 7 veces por semana durante 1 a 12 meses.

(b) Se prepara la siguiente composición:

20 Compuesto del Ejemplo 2	0,050 g
Olive oil	cs 2 g

25 En el tratamiento del carcinoma basocelular, la composición se inyecta en un individuo adulto a una frecuencia de 1 a 7 veces por semana durante 1 a 12 meses.

30 (c) Se prepara la siguiente composición:

35 Compuesto del Ejemplo 3	0,1 mg
Aceite de sésamo	cs 2 g

40 En el tratamiento del carcinoma espinocelular, la composición se inyecta en un individuo adulto a una frecuencia de 1 a 7 veces por semana durante 1 a 12 meses.

(d) Se prepara la siguiente composición:

45 Compuesto del Ejemplo 4	0,001 mg
Benzoato de metilo	cs 10 g

50 En el tratamiento del carcinoma de colon, la composición se inyecta en un individuo adulto a una frecuencia de 1 a 7 veces por semana durante 1 a 12 meses.

55 (e) Se prepara la siguiente composición:

60 Compuesto del Ejemplo 2	0,001 g
Compuesto del Ejemplo 4	0,001 g
Oleato de etilo	cs 10 g

65 En el tratamiento del melanoma maligno, la composición se inyecta en un individuo adulto a una frecuencia de 1 a 7 veces por semana durante 1 a 12 meses.

## ES 2 275 106 T3

### 4) Ruta intravenosa

(a) Se prepara la siguiente emulsión lipídica inyectable:

5

Compuesto del Ejemplo 1	0,001 mg
Aceite de haba de soja	10,000 g
Fosfolípido de huevo	1,200 g
Glicerina	2,500 g
Agua para inyectables cs	100,000 g

10

15

20

En el tratamiento de psoriasis, la composición se inyecta en un individuo adulto a una frecuencia de 1 a 7 veces por semana durante 1 a 12 meses.

(b) Se prepara la siguiente emulsión lipídica inyectable:

25

Compuesto del Ejemplo 3	0,010 g
Aceite de semilla de algodón	10,000 g
Lecitina de haba de soja	0,750 g
Sorbitol	5,000 g
(DL)- $\alpha$ -Tocoferol	0,100 g
Agua para inyectables cs	100,000 g

30

35

40

En el tratamiento de ictiosis, la composición se inyecta en un individuo adulto a una frecuencia de 1 a 7 veces por semana durante 1 a 12 meses.

(c) Se prepara la siguiente emulsión lipídica inyectable:

45

Compuesto del Ejemplo 1	0,001 g
Aceite de haba de soja	15,000 g
Monoglicéridos acetilados	10,000 g
Pluronic F-108	1,000 g
Glicerol	2,500 g
Agua para inyectables cs	100,000 g

50

55

60

65

En el tratamiento de la leucemia, la composición se inyecta en un individuo adulto a una frecuencia de 1 a 7 veces por semana durante 1 a 12 meses.

## ES 2 275 106 T3

(d) Se prepara la siguiente composición en micela mixta:

5	Compuesto del Ejemplo 2	0,001 g
	Lecitina	16,930 g
10	Acido glicocólico	8,850 g
	Agua para inyectables cs	100,000 g

15 En el tratamiento del melanoma maligno, la composición se inyecta en un individuo adulto a una frecuencia de 1 a 7 veces por semana durante 1 a 12 meses.

(e) Se prepara la siguiente composición de ciclodextrina:

20	Compuesto del Ejemplo 1	0,05 mg
25	Compuesto del Ejemplo 2	0,05 mg
	$\beta$ -Ciclodextrina	0,100 g
30	Agua para inyectables cs	10,000 g

35 En el tratamiento del rechazo de injertos, la composición se inyecta en un individuo adulto a una frecuencia de 1 a 7 veces por semana durante 1 a 12 meses.

(f) Se prepara la siguiente composición de ciclodextrina:

40	Compuesto del Ejemplo 3	0,010 g
	2-Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina	0,100 g
45	Agua para inyectables cs	10,000 g

50 En el tratamiento del cáncer de riñón, la composición se inyecta en un individuo adulto a una frecuencia de 1 a 7 veces por semana durante 1 a 12 meses.

### Ejemplo 6

55 *Ensayo para evaluar la actividad biológica de los compuestos de la invención - actividad sobre la diferenciación de las células HL60*

60 El calcitriol induce la diferenciación de las células de leucemia promielocítica (HL60) en monocitos/macrófagos. Este efecto inductor de la diferenciación es un marcador bien caracterizado para la vitamina D celular. Uno de los productos antimicrobianos más importantes de los macrófagos es el peróxido de hidrógeno, que puede ser analizado experimentalmente mediante la reducción de NBT (Nitroazul de Tetrazolio).

65 El método utilizado es el siguiente: las células HL60 se inoculan en placas de 6 pocillos y después se tratan inmediatamente con un compuesto de ensayo. Al cabo de 4 días de cultivo, las células se incuban con éster TPA de forbol y NBT durante un corto período y se cuentan las células diferenciadas, esto es positivas al NBT.

El efecto inductor de la diferenciación sobre las células HL60 de los compuestos según la invención, y el del compuesto de referencia calcitriol, se presentan en la Tabla I.

## ES 2 275 106 T3

Los resultados muestran que los compuestos de Ejemplos 1 y 2 tienen una actividad inductora de la diferenciación sobre las células HL60 que es más débil que el del calcitriol; estos valores de AC50 son no obstante significativos y muestran la notable actividad, en particular del compuesto del Ejemplo 1, de los compuestos según la invención sobre la diferenciación de las células HL60.

TABLA I

<i>Compuesto sometido a ensayo</i>	AC50-HL60 (in nM)
Calcitriol	10,7
Compuesto del Ejemplo 1	312
Compuesto del Ejemplo 2	2500

### Ejemplo 7

*Ensayos para evaluar la actividad biológica de los compuestos de la invención - medición de la actividad agonística de VDR (hVDR AC50)*

La actividad agonística de VDR de los compuestos de la invención se puede someter a ensayo sobre la línea celular HeLa mediante cotransfección del vector de expresión del receptor VDR humano y del plásmido informador p240Hase-CAT que contiene la región -1399 a +76 del promotor de la 24-hidroxiase de rata, clonado aguas arriba del marco codificador del gen de la cloramfenicolacetil transferasa (CAT). Después de 18 horas de la cotransfección, el compuesto que se va a someter a ensayo se añade al medio. Después de 18 horas de tratamiento, se lleva a cabo el análisis de la actividad CAT de los productos lisados celulares mediante un ensayo ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay, comercializado por Roche Molecular Biochemicals). La actividad agonística puede ser caracterizada en este sistema de cotransfección determinando la dosis requerida para alcanzar el 50% de la actividad máxima del compuesto sometido a ensayo (AC50).

La medición de la actividad agonística de VDR de los compuestos según la invención y la del compuesto de referencia, calcitriol, se presentan en la Tabla II.

Como en el Ejemplo 6, estos resultados muestran que los compuestos según la presente invención tienen actividades que son más débiles que las del calcitriol pero no obstante significativas.

TABLA II

<i>Compuesto sometido a ensayo</i>	AC50-hVDR (en nM)
Calcitriol	2,5
Compuesto del Ejemplo 1	40
Compuesto del Ejemplo 2	172
Compuesto del Ejemplo 3	1211
Compuesto del Ejemplo 4	> 3000

## Ejemplo 8

*Ensayos para evaluar la actividad biológica de los compuestos de la invención - actividad sobre la proliferación de queratinocitos humanos*

5

Se sabe que la 1,25-dihidroxitamina D3, denominada calcitriol y correspondiente a la vitamina D natural, inhibe la proliferación de queratinocitos humanos en cultivo.

10 El método utilizado es el siguiente: se inoculan queratinocitos humanos normales a una baja densidad en una placa de 24 pocillos. Al cabo de 4 horas, se añaden los compuestos que se van a someter a ensayo al medio de cultivo. Después de 5 días de cultivo, se determina la proliferación de los queratinocitos mediante la incorporación de 5-bromo-2'-desoxiuridina (BrdU) al ADN. Después se mide la cantidad de BrdU incorporada utilizando el ensayo ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay, comercializado por Roche Molecular Biochemicals).

15 El efecto inhibitor, sobre la proliferación de queratinocitos, de los compuestos según la invención y del calcitriol utilizado como compuesto de referencia se resume en la Tabla III.

20 El valor IC50 indica la concentración del compuesto sometido a ensayo a la cual el compuesto inhibe en un 50% la proliferación de los queratinocitos.

Estos resultados muestran que los compuestos de la invención tienen una actividad inhibitora de la proliferación de queratinocitos que es inferior a la del calcitriol; no obstante estos compuestos siguen teniendo interés en comparación con el estado de los compuestos de la técnica.

25

TABLA III

<i>Actividad medida</i>	<b>IC50 - proliferación de los KHN (en nM)</b>
Calcitriol	15,3
Compuesto del Ejemplo 1	150
Compuesto del Ejemplo 2	140

40

45

50

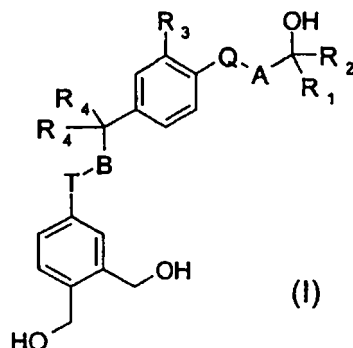
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Los compuestos, **caracterizados** porque corresponden a la siguiente fórmula general (I):



donde:

- A-Q representa un enlace alquino o alqueno no sustituido, un enlace -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-S- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

- B-T representa un enlace alquino o alqueno no sustituido, un enlace -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-NR<sub>6</sub>-;

teniendo R<sub>6</sub> los significados dados más abajo,

- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que son idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o el radical -CF<sub>2</sub>R<sub>5</sub>;

- R<sub>3</sub> representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o el radical CF<sub>2</sub>R<sub>5</sub>;

teniendo R<sub>5</sub> los significados dados más abajo,

- los radicales R<sub>4</sub> son idénticos y representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, el radical -CF<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, los dos radicales pueden formar también un anillo saturado que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, un heterociclo saturado tal como furano, pirano, pirrolidina sustituida en el nitrógeno con un radical R<sub>7</sub> o piperidina sustituida en el nitrógeno con un radical R<sub>7</sub>;

teniendo R<sub>7</sub> los significados dados más abajo,

- R<sub>5</sub> representa un átomo de flúor, un átomo de hidrógeno o un radical -CF<sub>3</sub>;

- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o el radical -C(O)R<sub>8</sub>;

teniendo R<sub>8</sub> los significados dados más abajo,

- R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, que son idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

y los isómeros ópticos y geométricos de dichos compuestos de fórmula (I) y sus sales.

2. Los compuestos según la Reivindicación 1, **caracterizados** porque los que comprenden un átomo de nitrógeno existen en forma de sales de un ácido inorgánico u orgánico, en particular ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, fumárico, hemisuccínico, maleico y mandélico.

3. Los compuestos según la Reivindicación 1 o 2, **caracterizados** porque el radical alquílico lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono es un radical metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 3-metilbutilo o 2,2-dimetilbutilo.

4. Los compuestos según una cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, **caracterizados** porque el radical alquílico lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono es un radical metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 4-metilpentilo o 3,3-dimetilbutilo.

## ES 2 275 106 T3

5. Los compuestos según una cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, **caracterizados** porque el anillo saturado que tiene de 4 a 7 átomos de carbono es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

6. Los compuestos según la Reivindicación 1, **caracterizados** porque se eligen, solos o en forma de mezclas, del grupo formado por:

- 1- 1-{4-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-etil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol;
- 2- 1-{4-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-metil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol;
- 3- (4-{3-[3-etil-4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 4- (4-{3-[4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-3-metilfenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 5- (2-hidroximetil-4-{3-[4-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)-3-metil-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 6- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 7- (2-hidroximetil-4-{3-[4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-3-metil-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 8- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-fenil]-propil}-2-hidroximetilfenil)-metanol;
- 9- (2-hidroximetil-4-{3-[4-(3-hidroxi-4-metilpentil)-3-metil-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 10- (4-{3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 11- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 12- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 13- (4-{3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 14- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilsulfanil)-fenil]-propil}-2-hidroximetilfenil)-metanol;
- 15- (4-{3-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metilfenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 16- (4-{3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 17- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 18- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 19- (2-hidroximetil-4-{3-[3-metil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 20- (4-{3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 21- (2-hidroximetil-4-{3-[3-metil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilsulfanil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 22- (4-{3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilsulfanil)-fenil]-propil}-2-hidroximetilfenil)-metanol;
- 23- (2-hidroximetil-4-{3-[3-metil-4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 24- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butil)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 25- (2-hidroximetil-4-{3-[3-metil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-but-1-enil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 26- (4-{3-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-but-1-enil)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 27- (2-hidroximetil-4-{3-[3-metil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 28- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 29- (2-hidroximetil-4-{3-[3-metil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 30- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

## ES 2 275 106 T3

- 31- (2-hidroximetil-4-{3-[metil-(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 32- (4-{3-[etil-(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 5 33- (E)-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-metil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;
- 34- (E)-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-etil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;
- 10 35- (2-hidroximetil-4-{3-[4-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-fenil)-metanol;
- 36- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 37- (2-hidroximetil-4-{3-[4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-fenil)-metanol;
- 15 38- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 39- (2-hidroximetil-4-{3-[4-(3-hidroxi-4-metilpentil)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-fenil)-metanol;
- 40- (4-{3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 20 41- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 42- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 25 43- (4-{3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metilfenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 44- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 45- (4-{3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 30 46- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilsulfanil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 47- (4-{3-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metilfenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 35 48- (4-{3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 49- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 50- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 40 51- (4-{3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 52- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 45 53- (4-{3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 54- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-fenil]-pentil}-2-hidroximetilfenil)-metanol;
- 55- (4-{3-etil-3-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 50 56- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metilpentil)-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 57- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 55 58- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 59- (4-{3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 60- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 60 61- (4-{3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilsulfanil)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 62- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilsulfanil)-fenil]-pentil}-2-hidroximetilfenil)-metanol;
- 65 63- (4-{3-etil-3-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 64- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

## ES 2 275 106 T3

- 65- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 66- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 5 67- [2-hidroxi-metil-4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-fenil]-metanol;
- 68- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;
- 69- [2-hidroxi-metil-4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-fenil]-metanol;
- 10 70- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;
- 71- [2-hidroxi-metil-4-(2-{1-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-fenil]-metanol;
- 15 72- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;
- 73- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-etil]-ciclopentil}-2-metil-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 74- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-etil]-ciclopentil}-2-etil-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 20 75- [4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;
- 76- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;
- 25 77- [4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;
- 78- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;
- 79- [4-(2-{1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;
- 30 80- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;
- 81- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-etil]-ciclopentil}-2-metil-fenil)-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 35 82- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-etil]-ciclopentil}-2-etil-fenil)-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 83- [2-hidroxi-metil-4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-fenil]-metanol;
- 84- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;
- 40 85- [2-hidroxi-metil-4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-fenil]-metanol;
- 86- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;
- 45 87- [2-hidroxi-metil-4-(2-{1-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-fenil]-metanol;
- 88- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;
- 89- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-metil-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 50 90- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-etil-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 91- [4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;
- 55 92- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;
- 93- [4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;
- 94- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;
- 60 95- [4-(2-{1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;
- 96- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;
- 65 97- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-metil-fenil)-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 98- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-etil-fenil)-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

## ES 2 275 106 T3

- 99- (4-{2-etil-2-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 100- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 5 101- (4-{2-etil-2-[4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 102- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 103- (4-{2-etil-2-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 10 104- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metilpentil)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 105- (E)-1-{4-[1-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 15 106- (E)-1-{4-[1-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 107- (4-{2-etil-2-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 108- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 20 109- (4-{2-etil-2-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilsulfanil)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 110- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilsulfanil)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 25 111- (4-{2-etil-2-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 112- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 113- (E)-1-{4-[1-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 30 114- (E)-1-{4-[1-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 115- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 35 116- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 117-(4-{(E)-3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 118- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metilbutilsulfanil)-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 40 119- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 120- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metilpentil)-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 45 121- (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dietil-alil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 122- (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dietil-alil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 123- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutoxi)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 50 124- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 125- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilsulfanil)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 55 126- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 127- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 60 128- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 129- (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dietil-alil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 65 130- (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dietil-alil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 131- (4-{3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoksi)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

## ES 2 275 106 T3

- 132- (4-{3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-propil-sulfanil)-fenil]-3-metil-butil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;
- 133- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-idroxi-butil)-fenil]-3-metil-butil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;
- 5 134- (4-{3-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-idroxi-but-1-enil)-fenil]-3-metil-butil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;
- 135- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-idroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-3-metil-butil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;
- 10 136- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-idroxi-3-trifluorometil-butil-sulfanil)-fenil]-3-metil-butil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;
- 137- (4-{etil-(5,5,5-trifluoro-3-idroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil}-metil-butil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;
- 15 138- (E)-{4-[3-(3,4-bis-idroxi-metil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-etil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;
- 139- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-propoksi)-fenil]-pentil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;
- 20 140- (4-(3-etil-3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-propil-sulfanil)-fenil]-pentil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;
- 141- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-idroxi-butil)-fenil]-pentil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;
- 142- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-idroxi-but-1-enil)-fenil]-pentil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;
- 25 143- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-idroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-pentil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;
- 144- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-idroxi-3-trifluorometil-butil-sulfanil)-fenil]-pentil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;
- 30 145- (4-{etil-[etil-(5,5,5-trifluoro-3-idroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-pentil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;
- 146- (E)-{4-[3-(3,4-bis-idroxi-metil-fenil)-1,1-di-etil-propil]-2-etil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;
- 35 147- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-propoksi)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-idroxi-metil-fenil]-metanol;
- 148- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-propil-sulfanil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-idroxi-metil-fenil]-metanol;
- 40 149- [4-(2-{1-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-idroxi-butil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-idroxi-metil-fenil]-metanol;
- 150- [4-(2-{1-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-idroxi-but-1-enil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-idroxi-metil-fenil]-metanol;
- 45 151- [4-(2-{1-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-idroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-idroxi-metil-fenil]-metanol;
- 50 152- [4-(2-{1-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-idroxi-3-trifluorometil-butil-sulfanil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-idroxi-metil-fenil]-metanol;
- 153- [4-(2-{1-[etil-(5,5,5-trifluoro-3-idroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-idroxi-metil-fenil]-metanol;
- 55 154- (E)-{4-{1-[2-(3,4-bis-idroxi-metil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-etil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;
- 155- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-propoksi)-fenil]-butoxi}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;
- 60 156- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-propil-sulfanil)-fenil]-butoxi}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;
- 157- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-idroxi-butil)-fenil]-butoxi}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;
- 65 158- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-idroxi-but-1-enil)-fenil]-butoxi}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;
- 159- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-idroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-butoxi}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;

## ES 2 275 106 T3

160- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

161- (4-{etil-[etil-(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

162- (E)-{4-[1-(3,4-bis-hidroximetil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-etil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol.

7. Los compuestos según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en forma de medicamento.

8. El uso de uno o más compuestos según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, para la fabricación de una composición farmacéutica destinada a tratar:

- condiciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de proliferación de queratinocitos o sebocitos;

- trastornos de queratinización;

- condiciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de queratinización con un componente inflamatorio y/o inmunoalérgico;

- condiciones inflamatorias cutáneas que no manifiestan trastorno de queratinización;

- proliferaciones dérmicas o epidérmicas;

- trastornos dermatológicos tales como dermatosis bullosa y enfermedades del colágeno;

- signos de envejecimiento de la piel, ya sean fotoinducidos o cronológicos, o para reducir las pigmentaciones y las queratosis actínicas, o cualquier patología de la piel asociada con el envejecimiento cronológico o actínico;

- trastornos de cicatrización y estrías de distensión;

- trastorno de la función sebácea, tales como la hiperseborrea de acné o seborrea simple o el eczema seborréico;

- condiciones dermatológicas con un componente inmunológico.

9. El uso según la Reivindicación 8, **caracterizado** porque las condiciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de diferenciación o proliferación de queratinocitos o sebocitos se refieren al acné vulgar, acné de tipo comedón, acné polimórfico, acné rosácea, acné noduloquístico, acné conglobata, acné senil, acné secundario tal como acné solar, acné medicamentosa o acné ocupacional.

10. El uso según la Reivindicación 8, **caracterizado** porque los trastornos de queratinización se refieren a ictiosis, estados ictiosiformes, enfermedad de Darier, queratosis palmaris et plantaris, leucoplasia, estados leucoplasiformes, líquen cutáneo o de la mucosa (bucal).

11. El uso según la Reivindicación 8, **caracterizado** porque las condiciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de queratinización con un componente inflamatorio y/o inmunoalérgico se refieren a todas las formas de psoriasis, ya sea cutáneo, de la mucosa o ungual, reumatismo psoriático, y atopía, tales como el eczema o la atopía respiratoria o la hipertrofia gingival.

12. El uso según la Reivindicación 8, **caracterizado** porque las proliferaciones dérmicas o epidérmicas pueden ser benignas o malignas, de origen viral o no viral, tales como la verruga vulgaris, la verruga plana y la epidermodisplasia verruciformis, la papilomatosis oral o florida y proliferaciones que pueden ser inducidas por radiación ultravioleta en particular en el caso del epiteloma baso- y espinocelular

13. La composición farmacéutica, **caracterizada** porque comprende, en un portador farmacéuticamente aceptable, al menos uno de los compuestos definidos en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.

14. La composición según la Reivindicación 13, **caracterizada** porque la concentración del compuesto o de los compuestos según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 está entre el 0,001% y el 5% en peso con respecto al peso total de la composición.

15. La composición cosmética, **caracterizada** porque comprende, en un portador cosméticamente aceptable, al menos uno de los compuestos definidos en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.

16. La composición según la Reivindicación 15, **caracterizada** porque la concentración del compuesto o de los compuestos está entre el 0,001% y el 3% en peso con respecto al peso total de la composición.

## ES 2 275 106 T3

17. El uso cosmético de una composición como se ha definido en cualquiera de las Reivindicaciones 15 y 16, para la higiene corporal o capilar.

5 18. El uso cosmético de una composición como se ha definido en cualquiera de las Reivindicaciones 15 y 16, para prevenir y/o tratar el envejecimiento de la piel fotoinducido o cronológico.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

