РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 301 794** (13) **C2**

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

| | | | |
|---|---|---|---|
| *C07C 33/26* | (2006.01) | *A61P 3/10* | (2006.01) |
| *C07C 43/23* | (2006.01) | *A61P 17/00* | (2006.01) |
| *C07C 215/68* | (2006.01) | *A61P 19/08* | (2006.01) |
| *A61K 8/34* | (2006.01) | *A61P 37/00* | (2006.01) |
| *A61K 8/41* | (2006.01) | | |
| *A61K 8/33* | (2006.01) | | |
| *A61K 31/085* | (2006.01) | | |
| *A61K 31/137* | (2006.01) | | |
| *A61K 31/047* | (2006.01) | | |
| *A61P 3/02* | (2006.01) | | |

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2004121174/04, 06.12.2002**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
**06.12.2002**

(30) Конвенционный приоритет:
**10.12.2001 FR 01/15924**

(43) Дата публикации заявки: **10.01.2006**

(45) Опубликовано: **27.06.2007 Бюл. № 18**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 0138303 A2, 31.05.2001. RU 99109983 A, 20.03.2001.**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу:
**12.07.2004**

(86) Заявка PCT:
**FR 02/04216 (06.12.2002)**

(87) Публикация PCT:
**WO 03/050067 (19.06.2003)**

Адрес для переписки:
**129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517**

(72) Автор(ы):
**БЕРНАРДОН Жан-Мишель (FR),**
**БЬЯДАТТИ Тибо (FR)**

(73) Патентообладатель(и):
**ГАЛДЕРМА РЕСЕРЧ ЭНД ДЕВЕЛОПМЕНТ, СНС (FR)**

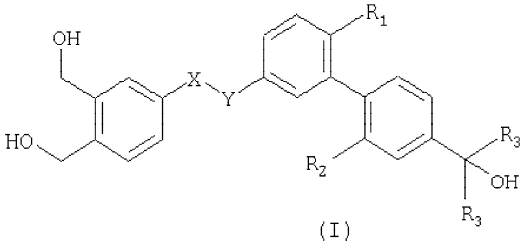
RU 2301794 C2

RU 2301794 C2

## (54) АНАЛОГИ ВИТАМИНА D

(57) Реферат:

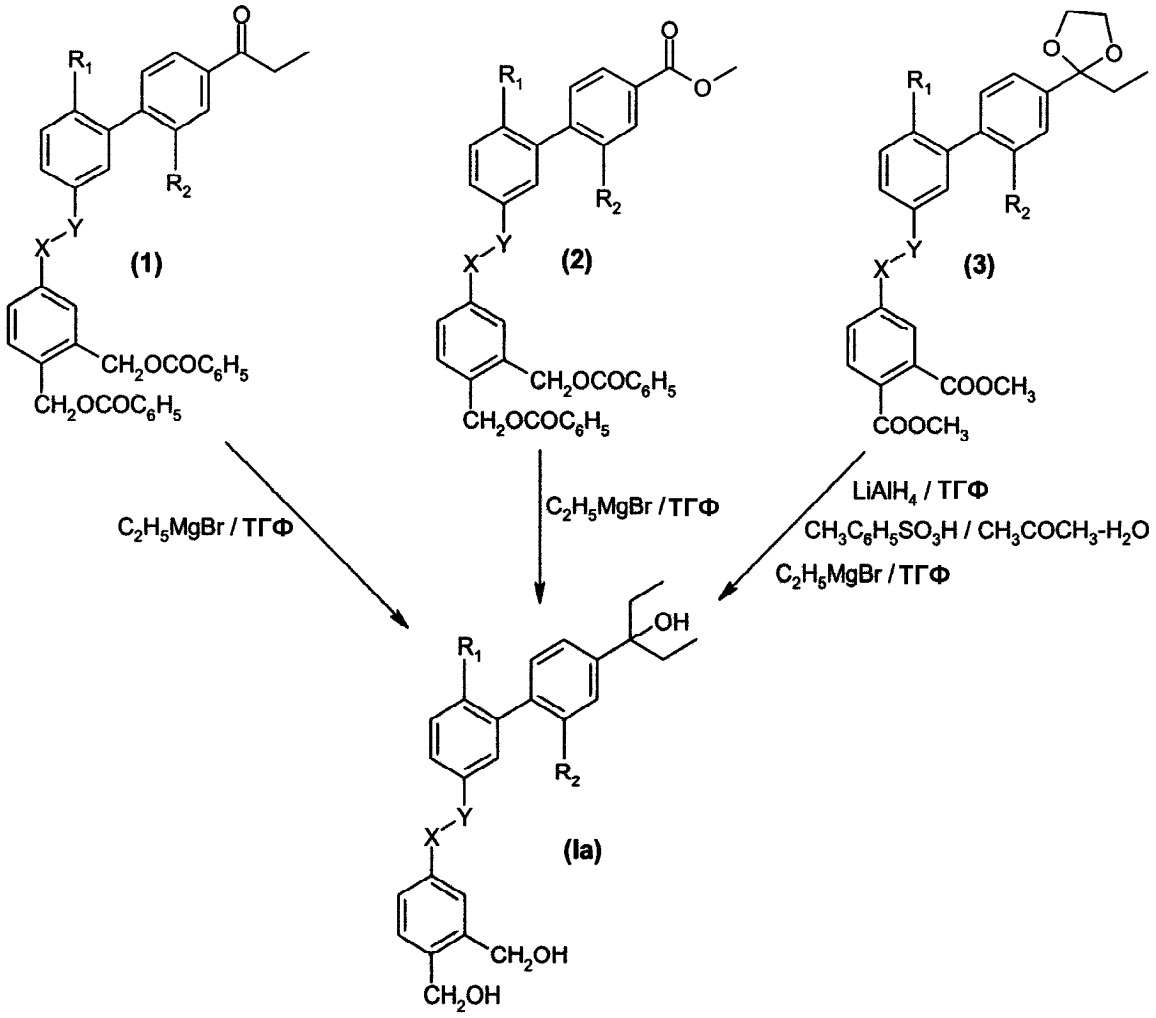
Изобретение относится к новым триароматическим соединениям, аналогам витамина D, общей формулы (I):




(I)

в которой значения для $R_1$, $R_2$, $R_3$, X, Y определены в п.1 формулы. Изобретение относится также к применению этих соединений в фармацевтических композициях, предназначенных для лечения: 1) дерматологических заболеваний, связанных с нарушением дифференциации или пролиферации кератиноцитов или себоцитов; 2) нарушений кератинизации; 3) дерматологических заболеваний, связанных с нарушением кератинизации с воспалительным и/или иммуноаллергическим компонентом; 4) воспалительных заболеваний, не являющихся нарушением кератинизации; 5) кожных или эпидермических разрастании; 6) дерматологических нарушений, таких как пузырчатые дерматозы и коллагенозы; 7) старения кожи, фотоиндуцированного или возрастного, или для уменьшения пигментации и кератозов, возникающих под действием света, или любых кожных патологий, связанных с возрастным или

фотоиндуцированным старением; 8) нарушений заживления и рубцов на коже; 9) нарушений жировой функции, таких как угревой гиперстеатоз или простая себорея или себорейная экзема; 10) дерматологических заболеваний с иммунологическим компонентом; и кроме того, относится к косметическому применению косметической композиции для гигиены тела или волос. 6 н. и 10 з.п. ф-лы, 3 табл. 7 ил.




ФИГ.1

RU 2301794 C2

RU 2301794 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 301 794** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

| | | | |
|---|---|---|---|
| *C07C 33/26* | (2006.01) | *A61P 3/10* | (2006.01) |
| *C07C 43/23* | (2006.01) | *A61P 17/00* | (2006.01) |
| *C07C 215/68* | (2006.01) | *A61P 19/08* | (2006.01) |
| *A61K 8/34* | (2006.01) | *A61P 37/00* | (2006.01) |
| *A61K 8/41* | (2006.01) | | |
| *A61K 8/33* | (2006.01) | | |
| *A61K 31/085* | (2006.01) | | |
| *A61K 31/137* | (2006.01) | | |
| *A61K 31/047* | (2006.01) | | |
| *A61P 3/02* | (2006.01) | | |

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2004121174/04, 06.12.2002**

(24) Effective date for property rights: **06.12.2002**

(30) Priority:
**10.12.2001 FR 01/15924**

(43) Application published: **10.01.2006**

(45) Date of publication: **27.06.2007 Bull. 18**

(85) Commencement of national phase: **12.07.2004**

(86) PCT application:
**FR 02/04216 (06.12.2002)**

(87) PCT publication:
**WO 03/050067 (19.06.2003)**

Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):
**BERNARDON Zhan-Mishel' (FR),**
**B'JaDATTI Tibo (FR)**

(73) Proprietor(s):
**GALDERMA RESERCh EhND DEVELOPMENT, SNS (FR)**

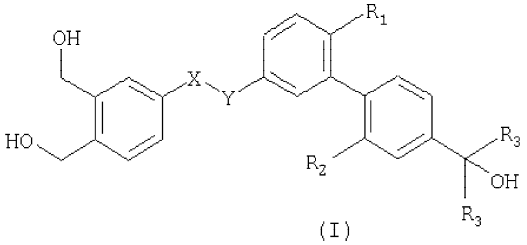
RU 2301794 C2

## (54) ANALOGS OF VITAMIN D

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, vitamins.

SUBSTANCE: invention relates to novel triaromatic compounds, namely, analogs of vitamin D of the general formula (I):



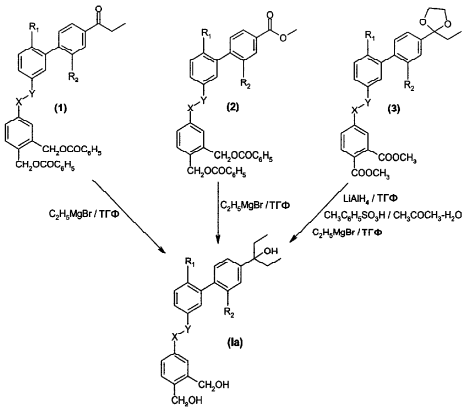

(I)

wherein values $R_1$, $R_2$, $R_3$, X and Y are given in claim 1 of the invention claim. Also, invention relates to using these compounds in pharmaceutical compositions designated for treatment of the following diseases: (1) dermatological diseases associated with differentiation disturbance or proliferation of keratinocytes or sebocytes; (2) keratinization disorders; (3) dermatological diseases associated with disturbance of keratinization with inflammatory and/or immunoallergic components; (4) inflammatory diseases that don't represent keratinization disturbance; (5) cutaneous or epidermic expansion; (6) dermatological disorders, for example, vesicle dermatosis and collagenosis; (7) photoinduced or senile skin ageing, or for decreasing photoinduced pigmentations and keratosis, or any other pathologies associated with senile or photoinduced ageing; (8) skin healing and scar disturbances; (9) lipid function disturbances, such as acne hypersteatosis, simple seborrhea or seborrheic eczema; (10) dermatological diseases with immunologic component. Also, invention relates to cosmetic using the cosmetic composition for body and hair hygiene.

EFFECT: valuable medicinal and cosmetic properties of compounds.

16 cl, 3 tbl, 7 dwg, 10 ex

RU 2301794 C2




ФИГ.1

RU 2301794 C2

RU 2301794 C2

Изобретение относится к триароматическим соединениям, аналогам витамина D, в качестве новых и полезных промышленных продуктов.

Изобретение относится также к способу их получения и их применению в фармацевтических композициях, предназначенных для использования в терапии человека или в ветеринарии, или, кроме того, в косметических композициях.

Соединения согласно изобретению обладают заметной активностью в областях клеточной пролиферации и дифференциации и, более конкретно, находят применения при местном и системном лечении дерматологических (или других) заболеваний, связанных с нарушением кератинизации, заболеваний с воспалительным и/или иммуноаллергическим компонентом и гиперпролиферации тканей эктодермальной природы (кожа, эпителий...), будь то доброкачественной или злокачественной. Кроме того, данные соединения могут быть использованы для борьбы со старением кожи, фотоиндуцированным или возрастным, и для лечения нарушений заживления.

Соединения согласно изобретению можно также использовать в косметических композициях для гигиены тела и волос.

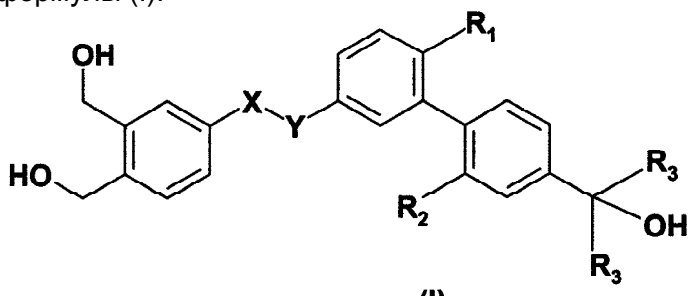
Витамин D является витамином, существенным для профилактики и лечения нарушений минерализации хряща (рахит) и костей (остеомаляция), и даже некоторых форм остеопороза у больных пожилого возраста. Но теперь признают, что его функции распространяются намного шире, чем регулирование костного метаболизма и кальциевого гомеостаза. Среди упомянутых функций можно назвать его воздействие на клеточную пролиферацию и дифференциацию и регулирование реакций иммунной защиты. Их открытие открыло путь к новым терапевтическим подходам в дерматологии, онкологии, а также в области аутоиммунных заболеваний и в области трансплантации органов и тканей.

Эффективная терапевтическая поддержка длительное время сталкивалась с токсичностью данного витамина (гиперкальцемия, иногда со смертельным исходом). В настоящее время синтезированы структурные аналоги витамина D, некоторое из которых сохраняют только дифференцирующую способность и не оказывают влияния на кальциевый метаболизм.

Заявитель уже предложил в международной заявке на патент WO 01/38303 новые соединения - аналоги витамина D, которые обнаруживают селективное воздействие на клеточную пролиферацию и дифференциацию, не проявляя при этом свойств, приводящих к повышению содержания кальция в крови.

В данном изобретении неожиданно обнаружено, что некоторые соединения, конкретно не описанные в заявке WO 01/38303, проявляют биологическую активность, которая намного выше, чем биологическая активность специфически описанных соединений. Упомянутая активность настолько высока, что она больше или равна активности 1,25-дигидроксивитамина $D_3$.

Таким образом, настоящее изобретение касается соединений следующей общей формулы (I):




(I)

в которой:

- X-Y обозначает связь, выбранную среди следующих структур:

$-CH_2-CH_2-$

$-CH_2-O-$

$-O-CH_2-$

$-CH_2-N(R_4)-$

при этом $R_4$ имеет значения, приведенные ниже,

- $R_1$ обозначает метил или этил,
- $R_2$ обозначает этил, пропил или изопропил,
- $R_3$ обозначает этил или трифторметил,
- $R_4$ обозначает атом водорода, метил, этил или пропил,

а также их оптических и геометрических изомеров и их солей.

Настоящее изобретение относится также к соединениям, описанным выше, когда они находятся в форме солей неорганической или органической кислоты, в частности, соляной, серной, уксусной, фумаровой, гемиянтарной, малеиновой и миндальной кислоты.

Среди соединений формулы (I), входящих в объем охраны настоящего изобретения, можно, в частности, назвать следующие:

1. {5-[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол;
2. {5-[6,2'-диэтил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)бифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол;
3. {4-[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-пропилбифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол;
4. {4-[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-изопропилбифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол;
5. (4-{2-[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-ил]этил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
6. {4-[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-илметокси]-2-гидроксиметилфенил}метанол;
7. (4-{[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-иламино]метил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
8. [4-({[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-ил]метиламино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
9. [4-({этил-[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-ил]амино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
10. [4-({[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-ил]пропиламино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
11. (2-гидроксиметил-4-{2-[6-метил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-ил]этил}фенил)метанол;
12. {2-гидроксиметил-4-[6-метил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-илоксиметил]фенил}метанол;
13. {2-гидроксиметил-4-[6-метил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-илметокси]фенил}метанол;
14. (2-гидроксиметил-4-{[6-метил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-иламино]метил}фенил)метанол;
15. [2-гидроксиметил-4-({N-метил-[6-метил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-ил]амино}метил)фенил]метанол;
16. [4-({N-этил-[6-метил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-ил]амино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
17. [2-гидроксиметил-4-({[6-метил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-ил]-N-пропиламино}метил)фенил]метанол;
18. (4-{2-[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-пропилбифенил-3-ил]этил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
19. {4-[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-пропилбифенил-3-илметокси]-2-гидроксиметилфенил}метанол;
20. (4-{[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-пропилбифенил-3-иламино]метил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
21. [4-({[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-пропилбифенил-3-ил]метиламино}

метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;

22. [4-({этил-[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-пропилбифенил-3-ил]амино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;

23. [4-({[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-пропилбифенил-3-ил]пропиламино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;

24. (4-{2-[6-этил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-ил]этил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;

25. {4-[6-этил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол;

26. {4-[6-этил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-илметокси]-2-гидроксиметилфенил}метанол;

27. (4-{[6-этил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-иламино]метил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;

28. [4-({[6-этил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-ил]метиламино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;

29. [4-({[N-этил-[6-этил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-ил]амино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;

30. [4-({[6-этил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-ил]-N-пропиламино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;

31. (4-{[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6,2'-диметилбифенил-3-иламино]метил}-2-гидроксиметилфенил)метанол.

Согласно настоящему изобретению наиболее предпочтительными соединениями формулы (I) являются соединения, для которых выполняется по меньшей мере одно, предпочтительно, все условия, следующие ниже:

(i) -X-Y- обозначает $-CH_2-CH_2-$;

(ii) $R_1$ представляет собой этил;

(iii) $R_2$ представляет собой пропил;

(iv) $R_3$ представляет собой этил.

Предметом настоящего изобретения являются также способы получения соединений формулы (I) согласно схемам реакции, представленным на фиг.1.

Когда -X-Y- представляет собой связь структуры $-CH_2-O-$ или $-CH_2-N(R_4)-$, соединения формулы (Ia) получают, предпочтительно, исходя из соединений (1) и (2), полученных согласно схемам реакции фиг.2.

Соединения (1) (в случае, когда Y = O) и (2) могут быть получены, соответственно, исходя из соединений (4) и (9), сначала получением производных трифторметансульфоната (соответственно (5) и (10)) в присутствии трифторметансульфонового ангидрида и основания, такого как триэтиламин, в дихлорметане. Затем реакцией сочетания типа Сузуки (Suzuki) с производными бороновой кислоты (6) в присутствии катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), получают, соответственно, производные (7) и (11), и затем реакцией сочетания с бромпроизводными (8) в присутствии карбоната калия в метилэтилкетоне. В случае, когда $Y=NR_4$, соединение (1) может быть получено, исходя из соединения (12), сначала реакцией сочетания типа Сузуки с производным бороновой кислоты (13) в присутствии катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), получают производное (14) и затем реакцией сочетания с бромпроизводными (8) в присутствии гидрида натрия в диметилформамиде.

Когда -X-Y- представляет собой связь структуры $-CH_2-CH_2-$, соединения формулы (1a), представленные на фиг.1, получают, исходя из соединений (3), полученных согласно схеме реакции, представленной на фиг.3.

Реакцией типа Сузуки производных трифторметансульфоната (5) с производными бороновой кислоты (15) в присутствии катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), и основания, такого как карбонат калия, в растворителе, таком как 1,2-диметоксиэтан, получают соединения (16). Эти последние

превращают в соединения (18) реакцией типа Хорнера-Эммонса (Horner-Emmons) с соединением (17), затем в соединения (19) защитой кетоновой группы в форме диоксолана (этиленгликоль, п-толуолсульфокислота, толуол). Восстановлением двойной связи в присутствии палладия на угле в растворителе, таком как метанол, получают соединения (3).

Соединение (6) может быть получено согласно схеме реакции фиг.4.

Соединения (8) и (17) могут быть получены согласно схеме реакции фиг.5.

Соединения (12) и (13) могут быть получены согласно схеме реакции фиг.6.

Соединение (15) может быть получено согласно схеме реакции фиг.7.

Когда $R_3$ представляет собой трифторметил, соединение (1) может быть получено, исходя из соответствующего бромсодержащего производного, образованием магнийсодержащего или литийсодержащего производного, затем реакцией с гексафторацетоном.

Соединения согласно изобретению обладают биологическими свойствами, аналогичными свойствам витамина D, в частности свойствами трансактивации элементов, отвечающих витамину D (ЭОВD) (VDRE), такими как агонистическая или антагонистическая активность по отношению к рецепторам витамина D или его производным. Под витамином D или его производными подразумевают, например, производные витамина $D_2$ или $D_3$ и, в частности, 1,25-дигидроксивитамин-$D_3$ (кальцитриол).

Упомянутая агонистическая активность по отношению к рецепторам витамина D или его производных может быть выявлена "in vitro" методами, признанными в области изучения генной транскрипции (Hansen et al., The Society For Investigative Dermatologie, vol.1, № 1, April 1996).

Биологические свойства, аналогичные свойствам витамина D, могут быть также измерены способностью продукта индуцировать дифференциацию промиелоцитарных клеток лейкемии HL60. Протокол, а также результаты, полученные с соединениями согласно изобретению, описаны в примере 8 настоящей заявки.

В качестве примера, агонистическая активность PBD (VDR) может быть исследована на клеточной линии HeLa сотрансфекцией вектора экспрессии рецептора PBD (VDR) человека и информационной плазмиды p240Hase-CAT. Агонистическая активность может быть также охарактеризована в упомянутой системе сотрансфекции определением дозы, необходимой для достижения 50% от максимальной активности продукта (АК50) (АС50). Детали протокола данного теста, а также результаты, полученные с соединениями согласно изобретению, описаны в примере 9 настоящей заявки.

Биологические свойства, аналогичные свойствам витамина D, могут быть также измерены способностью продукта ингибировать пролиферацию нормальных человеческих кератиноцитов (НЧК в культуре) (KHN). Продукт добавляют к НЧК, культивируемым в условиях, благоприятствующих пролиферативному состоянию. Продукт оставляют в контакте с клетками в течение пяти дней. Число пролиферативных клеток измеряют при помощи включения бромдезоксиуридина (БДУ) (BRdU) в ДНК. Протокол данного испытания, а также результаты, полученные с соединениями согласно изобретению, описаны в примере 10 настоящей заявки.

Предметом настоящего изобретения являются также соединения, описанные выше, в качестве лекарства.

Соединения согласно изобретению особенно хорошо подходят для лечения в следующих областях:

1) для лечения дерматологических заболеваний, связанных с нарушением дифференциации или пролиферации кератиноцитов или себоцитов, в частности для лечения юношеских, обыкновенных, полиморфных, розовых угрей, узелково-кистозных, шаровидных угрей, старческих угрей, вторичных угрей, таких как солнечные, медикаментозные или профессиональные угри;

2) для лечения нарушений кератинизации, в частности ихтиозов, ихтиозоподобных состояний, болезни Дарье (Darier), ладонно-подошвенных кератодермий, лейкоплакий и

лейкоплакиоподобных состояний, кожного лишая или лишая слизистой оболочки (слизистой оболочки рта);

3) для лечения других дерматологических заболеваний, связанных с нарушением кератинизации с воспалительным и/или иммуноаллергическим компонентом, в частности всех форм псориаза, будь то псориаз кожи, слизистой оболочки или ногтей, и даже псориатического ревматизма, а также кожной атопии, такой как экзема или респираторная атопия или десневая гипертрофия;

4) для лечения некоторых воспалительных заболеваний, не являющихся нарушением кератинизации, таких как атопическая экзема и контактные аллергии;

5) для лечения любых кожных или эпидермических пролифераций, доброкачественных или злокачественных, невирусной природы или вирусной природы, такими как обыкновенные простые бородавки, плоские бородавки и эпидермодисплазия, напоминающая бородавку, оральные или кровоточащие папилломатозы, и пролифераций, которые могут быть вызваны ультрафиолетовым излучением, в частности, в случае базалиомы и спиноцеллюлярной эпителиомы.

6) для лечения других дерматологических нарушений, таких как пузырчатые дерматозы и коллагенозы;

7) для профилактики и лечения симптомов старения кожи, фотоиндуцированного или возрастного, или для уменьшения пигментаций и кератозов, возникающих под действием света, или любых кожных патологий, связанных с возрастным или фотоиндуцированным старением;

8) для профилактики или лечения нарушений заживления или профилактики или лечения рубцов;

9) для борьбы против нарушений жировой функции, таких как угревая гиперсеборея или простая себорея или себорейная экзема;

10) для лечения некоторых офтальмологических заболеваний, в частности корнеопатий;

11) в терапии или профилактике раковых или предраковых состояний раков, представляющих, или которые могут быть спровоцированы таким образом, чтобы они представляли рецепторы витамина D, такие как, но без ограничения, рак почки, лейкемия, миелодисплакийные синдромы и лимфомы, карциномы мальпигиевых клеток эпителия и желудочно-кишечных раков, меланомы и остеосаркомы;

12) в терапии воспалительных заболеваний, таких как артрит или ревматоидный полиартрит;

13) в терапии любых заболеваний вирусной природы на кожном или общем уровне;

14) в терапии или профилактике облысения различной природы, в частности облысения, возникшего в результате химиотерапии или воздействия излучений;

15) в терапии дерматологических или общих заболеваний с иммунологическим компонентом;

16) в терапии заболеваний, относящихся к иммунитету, таких как аутоиммунные болезни (как, но без ограничения, сахарный диабет типа 1, рассеянный склероз, волчанка и заболевания типа волчанки, астма, гломерулонефрит и.т.д.), селективные дисфункции иммунной системы (например, СПИД) и предупреждение иммунного отторжения [как отторжения трансплантатов (например, почки, сердца, костного мозга, печени, панкреатических островков или целой поджелудочной железы, кожи, и т.д.) или профилактика болезни "трансплантат против хозяина";

17) в терапии эндокринных заболеваний, так как дано, что аналоги витамина D могут осуществлять модуляцию гормональной секреции, такую как увеличение секреции инсулина или селективное подавление секреции паратиреоидного гормона (например, при хронической почечной недостаточности и вторичном гиперпаратиреозе);

18) в терапии заболеваний, характеризующихся ненормальным управлением внутриклеточного кальция, и

19) в терапии или в профилактике недостатков витамина D и других нарушений гомеостаза неорганических веществ в плазме и костях, таких как рахит, остеомаляция,

остеопороз, в частности, в случае женщин в периоде менопаузы, почечная остеодистрофия, нарушения функции паращитовидной железы.

Предметом настоящего изобретения является также фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, такое как определенное выше, в фармацевтически приемлемом носителе.

Введение соединений согласно изобретению может быть осуществлено тонкокишечным, парентеральным, местным или глазным путем.

При тонкокишечном пути фармацевтические композиции могут находиться в форме таблеток, желатиновых капсул, драже, сиропов, суспензий, растворов, порошков, гранул, эмульсий, суспензий микросферических или наносферических частиц, или липидных или полимерных везикул, дающих возможность контролируемого высвобождения.

При парентеральном пути композиции могут находиться в форме растворов или суспензий для перфузии или для инъекций.

Соединения согласно изобретению прописывают обычно в дневной дозе, приблизительно, от 0,001 мкг/кг до 1000 мкг/кг, предпочтительно, приблизительно от 0,01 мкг/кг до 100 мкг/кг массы тела за 1-3 приема.

При местном пути фармацевтические композиции на основе соединений согласно изобретению предназначены для лечения кожи, кожи волосистой части головы и слизистых оболочек и находятся в форме мазей, кремов, молочка**,** помад, пудр, пропитанных тампонов, растворов, гелей, аэрозолей, лосьонов или суспензий. Равным образом, они могут находиться в форме суспензий микросферических или наносферических частиц, или липидных или полимерных везикул, или полимерных пластырей и гидрогелей, дающих возможность контролируемого высвобождения. Данные композиции для местного введения могут находиться либо в безводной форме, либо в водной форме сообразно клиническим показаниям.

При введении глазным путем они представляют собой, главным образом, примочки для глаз.

Упомянутые композиции, предназначенные для введения местным или глазным путем, содержат, по меньшей мере, одно соединение согласно изобретению в концентрации, находящейся в интервале, предпочтительно, от 0,0001% до 5%, предпочтительно, от 0,001% до 1% по отношению к общей массе композиции.

Соединения согласно изобретению находят также применение в области косметики, в частности, в гигиене тела и волос, и, в частности, для ухода за кожами, склонными к образованию угрей, для восстановления роста волос, или для замедления их выпадения, для борьбы с жирным внешним видом кожи или волос, для защиты от пагубных воздействий солнца или при уходе за сухой кожей, для профилактики и/или лечения фотоиндуцированного или возрастного старения кожи.

Следовательно, настоящее изобретение нацелено также на косметическую композицию, содержащую в косметически приемлемом носителе, по меньшей мере, одно соединение, такое как определенное выше.

Упомянутая косметическая композиция может находиться, в частности, в форме крема, молочка, лосьона, геля, суспензии микросферических или наносферических частиц, или липидных или полимерных везикул, мыла или шампуня.

Концентрация соединений общей формулы (I) в косметической композиции согласно изобретению может находиться в интервале от 0,001 до 3 мас.% по отношению к общей массе композиции.

В фармацевтической и косметической областях соединения согласно изобретению могут быть предпочтительно применены в сочетании с инертными, или даже фармакодинамически или косметически активными добавками, или с комбинациями упомянутых добавок, в частности, такими как:

- смягчающие добавки;
- добавки, улучшающие вкус;
- консерванты, такие как сложные эфиры п-гидроксибензойной кислоты;

- стабилизаторы;
- добавки, регулирующие влажность;
- добавки, регулирующие pH;
- добавки, модифицирующие осмотическое давление;
- эмульгаторы;
- УФ-А и УФ-В фильтры;
-антиоксиданты, такие как α-токоферол, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, супероксиддисмутаза, убихинол или некоторые вещества, образующие внутрикомплексные соединения с металлами;
- депигментирующие добавки, такие как гидрохинон, азелаиновая, кофейная или койевая кислоты;
- смягчающие добавки;
- увлажняющие добавки, такие как глицерин, ПЭГ 400, тиаморфолинон и его производные или карбамид;
- противоеборейные или противоугревые добавки, такие как S-карбоксиметилцистеин, S-бензилцистеамин, их соли и их производные, или пероксид бензоила;
- антибиотики, такие как эритромицин и его сложные эфиры, неомицин, клиндамицин и его сложные эфиры, тетрациклины;
- противогрибковые добавки, такие как кетоконазол или полиметилен-4,5-изотиазолиноны-3;
- добавки, способствующие восстановлению роста волос, такие как миноксидил (Minoxidil) (2,4-диамино-6-пиперидинопиримидин-3-оксид) и его производные, диазоксид (Diazoxide) (7-хлор-3-метил-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид) и фенитоин (Phenytoin) (5,4-дифенилимидазолидин-2,4-дион);
- нестероидные противовоспалительные компоненты;
- каротиноиды, в частности β-каротин;
- антипсориатические компоненты, такие как антралин и его производные;
- эйкоза-5,8,11,14-тетраиновая и эйкоза-5,8,11-триноиновая кислоты, их сложные эфиры и амиды;
- ретиноиды, то есть лиганды рецепторов RAR или RXR, природные или синтетические;
- кортикостероиды или эстрогены;
- α-гидроксикислоты и α-кетокислоты или их производные, такие как молочная, яблочная, лимонная, гликолевая, миндальная, винная, глицериновая, аскорбиновая кислоты, а также их соли, амиды или сложные эфиры, или β-гидроксикислоты или их производные, такие как салициловая кислота, а также их соли, амиды или сложные эфиры;
- блокаторы ионных каналов, таких как калиевые каналы;
- или, более конкретно, для фармацевтических композиций, в сочетании с известными лекарствами для воздействия на иммунную систему (например, циклоспорин, FK 506, глюкокортикоиды, моноклональные антитела, цитокины или факторы роста...).

Разумеется, специалист будет выбирать возможное соединение или возможные соединения для добавления в упомянутые композиции таким образом, чтобы полезные свойства соединений настоящего изобретения не были бы, или существенным образом не были изменены предполагаемым добавлением.

Теперь, для иллюстрации и без какого-либо ограничительного характера, будут даны примеры получения активных соединений общей формулы (I) согласно изобретению, а также различные конкретные рецепты на основе таких соединений и тесты для оценки биологической активности соединений согласно изобретению.

ПРИМЕР 1: {5-[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол

(a) 1-(4-гидрокси-3-пропилфенил)пропан-1-он

В колбу в токе азота вводят 7,1 г (53 ммоль) хлорида алюминия в 70 мл нитробензола. Смесь нагревают при 70°C до полного растворения. Затем смесь охлаждают до 0°C и добавляют 7,2 мл (52 ммоль) 2-пропилфенола. Дают смеси вернуться к температуре

окружающей среды, затем нагревают ее до 40°C. Затем по каплям добавляют 4,6 мл (52 ммоль) пропионилхлорида. Реакционную среду нагревают при 40°C в течение 2 часов, затем перемешивают 48 часов при температуре окружающей среды. Затем среду выливают в склянку с 20 мл концентрированной соляной кислоты. После экстракции простым этиловым эфиром органическую фазу промывают 2 н. гидроксидом натрия. Водные фазы подкисляют соляной кислотой и экстрагируют простым эфиром. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Полученное черное твердое вещество растирают в гептане, фильтруют и сушат. Получают 3,5 г (35%) целевого продукта в форме черного порошка.

(b) 4-пропионил-2-пропилфенил-1,1,1-трифторметансульфонат

В колбу в токе азота вводят 3,4 г (18 ммоль) 1-(4-гидрокси-3-пропилфенил)пропан-1-она в 100 мл дихлорметана. Реакционную среду охлаждают до 0°C, затем добавляют 3,3 мл (23 ммоль) триэтиламина. Через 15 минут добавляют 4,3 мл (26 ммоль) трифторметансульфонового ангидрида. Через 1 час среду выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Полученный остаток очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (70/30). После выпаривания растворителей получают 5,4 г (93%) целевого продукта в форме масла каштанового цвета.

(c) 3-бром-4-метилфениламин

В колбу в токе азота вводят 30 г (139 ммоль) 2-бром-4-нитротолуола в 180 мл воды, 400 мл этанола и 110 мл уксусной кислоты. Среду нагревают до 70°C и добавляют маленькими порциями 31 г (556 ммоль) железа. Греют в колбе с обратным холодильником в течение 2 часов, затем, после охлаждения, медленно добавляют 180 мл 34%-ного гидроксида аммония. Смесь фильтруют через целит и органическую фазу экстрагируют водой и этилацетатом. Затем ее сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Получают 25,5 г (100%) целевого продукта в форме масла каштанового цвета.

(d) 3-бром-4-метилфенол

В колбу вводят 25 г (134 ммоль) 2-бром-4-аминотолуола в 400 мл 1 М серной кислоты, затем смесь охлаждают до 0°C. Затем к 13 г (190 ммоль) нитрита натрия, растворенным в 30 мл воды, добавляют 21 мл концентрированной серной кислоты. Смесь нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 4 часов. Затем ее экстрагируют простым этиловым эфиром. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Полученный остаток очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (90/10), и получают 12,1 г (48%) целевого продукта в форме масла каштанового цвета.

(e) 2-бром-4-этоксиметокси-1-метилбензол

В колбу в токе азота вводят 12,1 г (65 ммоль) 3-бром-4-метилфенола в 100 мл сухого диметилформамида. При 0°C медленно добавляют 3,1 г (78 ммоль) 60%-ного гидрида натрия. Через 1 час по каплям добавляют 7,3 мл (78 ммоль) метоксиэтилхлорида. Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. Затем смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Полученный остаток очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (85/15), и получают 13,2 г (83%) целевого продукта в форме масла.

(f) 5-этоксиметокси-2-метилфенилбороновая кислота

В колбу в токе азота вводят 1,4 г (59 ммоль) магниевых опилок в тетрагидрофуране. Медленно добавляют 13,2 г (54 ммоль) 2-бром-4-этоксиметокси-1-метилбензола, разбавленных в небольшом количестве ТГФ. Среду кипятят с обратным холодильником в течение 20 минут. Затем в нее при помощи стеклянного наконечника добавляют 15 мл (65 ммоль) триизопропилбората. Смесь возрастает по массе и затем ее выливают в раствор 1 н. соляной кислоты и экстрагируют простым эфиром. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Получают 9,8 г (87%) целевого продукта

в форме масла каштанового цвета.

(g) 1-(5'-этоксиметокси-2'-метил-2-пропилбифенил-4-ил)пропан-1-он

В колбе в токе азота в 50 мл 1,2-диметоксиэтана растворяют 1,56 г (7,4 ммоль) 5-этоксиметокси-2-метилфенилбороновой кислоты, 2 г (6,2 ммоль) 4-пропионил-2-пропилфенил-1,1,1-трифторметансульфоната, 517 мг (12 ммоль) хлорида лития и 7,4 мл раствора 2 М карбоната калия. Смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 10 часов. Затем ее выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Получают масло каштанового цвета, которое используют для продолжения синтеза таким, как оно получено.

(h) 1-(5'-гидрокси-2'-метил-2-пропилбифенил-4-ил)пропан-1-он. CS 755.064

В метаноле растворяют 1-(5'-этоксиметокси-2'-метил-2-пропилбифенил-4-ил)пропан-1-он, полученный на стадии (g), и добавляют несколько капель серной кислоты. Перемешивание поддерживают всю ночь, затем среду экстрагируют этилацетатом и водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Полученный остаток очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (75/25), и получают 1,53 г (88%) целевого продукта в форме масла каштанового цвета.

(i) Диметил-4-гидроксиметилфталат

В колбу в токе азота вводят 50 г (260 ммоль) тримеллитового ангидрида в 500 мл диоксана. По каплям добавляют 520 мл (520 ммоль) борана (1 М/ТГФ) и перемешивают 48 часов при температуре окружающей среды. Затем реакционную среду медленно выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Остаток растворяют в 400 мл метанола и добавляют 5 мл серной кислоты. Нагревают при 80°С в течение ночи. Метанол выпаривают, и осадок извлекают в этилацетат и промывают водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Получают 52,7 г (90%) целевого продукта в форме масла желтого цвета.

(j) Диметил-4-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)фталат

В колбу в токе азота вводят 19 г (84,8 ммоль) диметил-4-гидроксиметилфталата в 250 мл диметилформамида. Добавляют 14 г (93 ммоль) трет-бутилдиметилсиланхлорида и 8 г (118 ммоль) имидазола. Реакционную среду перемешивают 3 часа при температуре окружающей среды, затем ее концентрируют, остаток растворяют в простом эфире, затем фильтруют. Фильтрат выпаривают и продукт очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (50/50), и получают 23,7 г (83%) целевого продукта в форме масла желтого цвета.

(k) [4-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-2-гидроксиметилфенил]метанол

В колбу в токе азота вводят 17,8 г (469 ммоль) литийалюминийгидрида в 800 мл простого этилового эфира. При 0°С по каплям добавляют раствор 66,4 г (196 ммоль) диметил-4-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)фталата в 200 мл простого эфира и 100 мл ТГФ. Реакционную среду перемешивают при 0°С в течение 2 часов. Очень медленно добавляют 18 мл воды, 18 мл 15%-ного раствора гидроксида натрия, затем 54 мл воды. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают простым эфиром и фильтрат выпаривают. Получают 52 г (94%) целевого продукта в форме бесцветного масла.

(l) 2-бензоилоксиметил-4-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)бензилбензоат

В колбу в токе азота вводят 40 г (141 ммоль) [4-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-2-гидроксиметилфенил]метанола в 400 мл ТГФ. При 0°С добавляют 49 мл (352 ммоль) триэтиламина, затем по каплям 34,5 мл (297 ммоль) бензоилхлорида. Реакционная среда образует осадок, и затем добавляют 350 мг (2,8 ммоль) диметиламинопиридина. Дают среде вернуться к температуре окружающей среды в течение ночи. Среду фильтруют и твердое вещество промывают этилацетатом. Фильтрат выпаривают и остаток извлекают дихлорметаном. Органическую фазу промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, затем водой. Затем ее сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Получают 69,5 г (100%) целевого продукта в форме оранжевого масла.

(m) 2-бензоилоксиметил-4-гидроксиметил)бензилбензоат

В колбу в токе азота вводят 69 г (140 ммоль) 2-бензоилоксиметил-4-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)бензилбензоата в 450 мл этилацетата. Добавляют 178 мл тетрабутиламмонийфторида (1 М/ТГФ). Среду перемешивают 30 минут при температуре окружающей среды. Затем ее выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (40/60), и получают 46,6 г (88%) целевого продукта в форме белого порошка с температурой плавления 92°С.

(n) (3,4-бис-бензоилоксиметил)бензилбромид

В колбу в токе азота вводят 40 г (106 ммоль) 2-бензоилоксиметил-4-гидроксиметил)бензилбензоата в 500 мл дихлорметана и 77,6 г (234 ммоль) тетрабромметана. При 0°С по каплям добавляют раствор 61,3 г (233 ммоль) трифенилфосфина в 200 мл дихлорметана. Дают вернуться к температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную среду выливают в воду и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (70/30), и получают 32,6 г (70%) целевого продукта в форме белого порошка.

(o) 1-[5'-(3,4-бис-бензоилоксиметилбензилокси)-2'-метил-2-пропилбифенил-4-ил]-пропан-1-он

В колбу в токе азота вводят 1,5 г (5,4 ммоль) 1-(5'-гидрокси-2'-метил-2-пропилбифенил-4-ил)пропан-1-она, 2,5 г (5,7 ммоль) (3,4-бис-бензоилоксиметил)бензилбромида и 750 мг (5,4 ммоль) карбоната калия в 50 мл метилэтилкетона. Смесь кипятят с обратным холодильником всю ночь, затем, после охлаждения, фильтруют через целит. Фильтрат экстрагируют водой и этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Полученный остаток очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (85/15), и получают 1,93 г (56%) целевого продукта в форме темно-желтого масла.

(p) 1-[5'-(3,4-бис-гидроксиметилбензилокси)-2'-метил-2-пропилбифенил-4-ил]-пропан-1-он

В колбе, в 40 мл 2%-ного метанольного раствора карбоната калия растворяют 1,9 г (3 ммоль) 1-[5'-(3,4-бис-бензоилоксиметилбензилокси)-2'-метил-2-пропилбифенил-4-ил]-пропан-1-она. Смесь перемешивают при температуре окружающей среды всю ночь. Затем ее выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Полученный остаток очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (70/30), и получают 890 мг (69%) целевого продукта.

(q) {5-[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол

В колбу в токе азота вводят 890 мг (2 ммоль) 1-[5'-(3,4-бис-гидроксиметилбензилокси)-2'-метил-2-пропилбифенил-4-ил]пропан-1-она в 40 мл сухого ТГФ. При 0°С по каплям добавляют 4,1 мл (12 ммоль) этилмагнийбромида. Реакционную среду перемешивают 1 час 30 минут при температуре окружающей среды, затем выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Полученный остаток очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (50/50), и получают 550 мг (64%) {5-[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанола в форме белых кристаллов с температурой плавления 97°С.

ПРИМЕР 2: {5-[6,2'-диэтил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)бифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол

(a) 4-бром-2-этилфенол

В колбу в токе азота вводят 5,57 г (45 ммоль) 2-этилфенола в 250 мл хлороформа. Добавляют небольшими порциями 43,4 г (90 ммоль) трибромида тетрабутиламмония. Среду перемешивают 1 час при температуре окружающей среды, затем ее гидролизуют насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют и затем упаривают. Получают 9,1 г (100%) целевого продукта в форме масла желтого цвета.

(b) (4-бром-2-этилфенокси)-трет-бутилдиметилсилан

Способом, аналогичным примеру 1(j), исходя из 9,1 г (45 ммоль) 4-бром-2-этилфенола, получают, после хроматографической очистки на колонке с диоксидом кремния, элюируемой гептаном, 11,9 г (83%) целевого продукта в форме бесцветного масла.

(c) 1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-3-этилфенил]пропан-1-ол

В колбу в токе азота вводят 11,9 г (38 ммоль) (4-бром-2-этилфенокси)-трет-бутилдиметилсилана в 200 мл ТГФ. Реакционную среду охлаждают до -78°С и по каплям добавляют 16,6 мл (41 ммоль) н-бутиллития (2,5 М/ТГФ). Через 30 минут по каплям добавляют 3,2 мл (45 ммоль) пропионового альдегида. Среду перемешивают в течение 3 часов при -78°С. Затем ее выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и затем упаривают. Получают 11,1 г (100%) целевого продукта в форме бесцветного масла.

(d) 1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-3-этилфенил]пропан-1-он

В колбу вводят 11,1 г (37 ммоль) 1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-3-этилфенил] пропан-1-ола в 100 мл дихлорметана и добавляют 32,8 г (377 ммоль) диоксида марганца. Среду перемешивают в течение ночи при температуре окружающей среды. Затем фильтруют через целит и промывают дихлорметаном. Фильтрат выпаривают и остаток очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (90/10), и получают 6,8 г (62%) целевого продукта в форме масла оранжевого цвета.

(e) 1-(3-этил-4-гидроксифенил)пропан-1-он

Способом, аналогичным примеру 1(m), исходя из 6,8 г (23 ммоль) 1-[4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-3-этилфенил]пропан-1-она в 50 мл ТГФ, получают 4,1 г (100%) целевого продукта в форме масла бежевого цвета.

(f) 2-этил-4-пропионилфенил-1,1,1-трифторметансульфонат

Способом, аналогичным примеру 1(b), взаимодействием 4,6 г (26,3 ммоль) 1-(3-этил-4-гидроксифенил)пропан-1-она с 4,8 мл (28,9 ммоль) трифторметансульфонового ангидрида получают 8,1 г (99%) целевого продукта в форме масла каштанового цвета.

(g) 1-бром-2-этил-5-нитробензол

В колбу в токе азота вводят 25 г (165 ммоль) 4-этилнитробензола в 200 мл дихлорметана. Добавляют 20 мл (230 ммоль) трифторметансульфоновой кислоты и 33 г (115 ммоль) 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина и реакционную среду перемешивают 2 часа при температуре окружающей среды. Затем добавляют насыщенный водный раствор гидросульфита натрия. Фазы разделяют и органическую фазу нейтрализуют водным раствором 2 М карбоната натрия, затем промывают водой. Затем ее сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Получают 35 г (92%) целевого продукта в форме масла желтого цвета.

(h) 3-бром-4-этилфениламин

Способом, аналогичным примеру 1(c), взаимодействием 34 г (148 ммоль) 1-бром-2-этил-5-нитробензола с 33 г (591 ммоль) железа получают, после очистки хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (90/10), 27 г (89%) целевого продукта в форме масла желтого цвета.

(i) 3-бром-4-этилфенол

Способом, аналогичным примеру 1(d), взаимодействием 27 г (135 ммоль) 3-бром-4-этилфениламина с 11 г (162 ммоль) нитрита натрия получают, после очистки хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (90/10), 13 г (49%) целевого продукта в форме масла каштанового цвета.

(j) 1-бром-2-этил-5-этоксиметоксибензол

Способом, аналогичным примеру 1(e), взаимодействием 13 г (65 ммоль) 3-бром-4-этилфенола с 6,7 мл (72 ммоль) метоксиэтилхлорида получают, после очистки хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (90/10), 12 г (76%) целевого продукта в форме масла желтого цвета.

(k) 2-этил-5-этоксиметоксифенилбороновая кислота

В колбу в токе азота вводят 12 г (49 ммоль) 1-бром-2-этил-5-этоксиметоксибензола в 200 мл сухого ТГФ. Реакционную среду охлаждают до -78°C и по каплям добавляют 23 мл (58 ммоль) н-бутиллития 2,5 М/гексан. Через 20 минут медленно добавляют 13,6 мл (59 ммоль) триизопропилбората. Перемешивание поддерживают 1 час при -78°C. Затем смесь выливают в водный раствор соляной кислоты, после чего экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают. Полученный остаток очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (50/50). После выпаривания растворителей получают 6,7 г (65%) целевого продукта в форме белых кристаллов.

(l) 1-(5'-этоксиметокси-2,2'-диэтилбифенил-4-ил)пропан-1-он

Способом, аналогичным примеру 1(g), взаимодействием 2 г (8,9 ммоль) 2-этил-5-этоксиметоксифенилбороновой кислоты с 2,1 г (6,9 ммоль) 2-этил-4-пропионилфенил-1,1,1-трифторметансульфоната получают черное масло, которое используют как оно синтезировано для продолжения синтеза.

(m) 1-(2,2'-диэтил-5'-гидроксибифенил-4-ил)пропан-1-он

Способом, аналогичным примеру 1(h), исходя из 1-(5'-этоксиметокси-2,2'-диэтилбифенил-4-ил)пропан-1-она, получают, после очистки хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (50/50), 1,6 г (86%) целевого продукта в форме масла желтого цвета.

(n) 1-[5'-(3,4-бис-бензоилоксиметилбензилокси)-2,2'-диэтилбифенил-4-ил]пропан-1-он

Способом, аналогичным примеру 1(o), взаимодействием 1,67 г (5,9 ммоль) 1-(2,2'-диэтил-5'-гидроксибифенил-4-ил)пропан-1-она с 2,73 г (6,2 ммоль) (3,4-бис-бензоилоксиметил)бензилбромида получают, после очистки хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (95/5), 1,88 г (50%) целевого продукта в форме масла.

(o) 1-[5'-(3,4-бис-гидроксиметилбензилокси)-2,2'-диэтилбифенил-4-ил]пропан-1-он

Способом, аналогичным примеру 1(p), исходя из 1,8 г (2,9 ммоль) 1-[5'-(3,4-бис-бензоилоксиметилбензилокси)-2,2'-диэтилбифенил-4-ил]пропан-1-она, получают, после очистки хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (40/60), 840 мг (68%) целевого продукта в форме бесцветного масла.

(p) {5-[6,2'-диэтил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)бифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол

Способом, аналогичным примеру 1(q), взаимодействием 840 мг (1,9 ммоль) 1-[5'-(3,4-бис-гидроксиметилбензилокси)-2,2'-диэтилбифенил-4-ил]пропан-1-она с 5,2 мл (16 ммоль) этилмагнийбромида (3 М/простой эфир) получают, после очистки хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (40/60), 254 мг (29%) {5-[6,2'-диэтил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)бифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанола в форме белых кристаллов с температурой плавления 93°C.

ПРИМЕР 3: {4-[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-пропилбифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол

(a) 1-(5'-этоксиметокси-2'-этил-2-пропилбифенил-4-ил)пропан-1-он

Способом, аналогичным примеру 1(g), взаимодействием 1,58 г (7,1 ммоль) 2-этил-5-этоксиметоксифенилбороновой кислоты, полученной в 2(j), с 1,76 г (5,4 ммоль) 4-пропионил-2-пропилфенил-1,1,1-трифторметансульфоната, полученного в 1(b), получают масло каштанового цвета, которое используют без очистки.

(b) 1-(2'-этил-5'-гидрокси-2-пропилбифенил-4-ил)пропан-1-он

Способом, аналогичным примеру 1(h), исходя из 1-(5'-этоксиметокси-2'-этил-2-пропилбифенил-4-ил)пропан-1-она, получают, после очистки хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (90/10), 1,28 г (80%) целевого продукта в форме масла.

(c) 1-[5'-(3,4-бис-бензоилоксиметилбензилокси)-2'-этил-2-пропилбифенил-4-ил]пропан-1-он

Способом, аналогичным примеру 1(o), взаимодействием 1,28 г (4,3 ммоль) 1-(2'-этил-5'-гидрокси-2-пропилбифенил-4-ил)пропан-1-она с 1,98 г (4,5 ммоль) (3,4-бис-бензоилоксиметил)бензилбромида получают масло, которое используют без очистки.

(d) 1-[5'-(3,4-бис-гидроксиметилбензилокси)-2'-этил-2-пропилбифенил-4-ил]пропан-1-он

Способом, аналогичным примеру 1(p), исходя из 1-[5'-(3,4-бис-бензоилоксиметилбензилокси)-2'-этил-2-пропилбифенил-4-ил]пропан-1-она, получают, после очистки хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (30/70), 830 мг (43%) целевого продукта в форме бесцветного масла.

(e) {4-[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-пропилбифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол

Способом, аналогичным примеру 1(q), взаимодействием 830 мг (1,9 ммоль) 1-[5'-(3,4-бис-гидроксиметилбензилокси)-2'-этил-2-пропилбифенил-4-ил]пропан-1-она с 5,1 мл (15,2 ммоль) этилмагнийбромида (3 М/простой эфир) получают, после очистки хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (40/60), 700 мг (77%) {4-[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-пропилбифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанола в форме белых кристаллов с температурой плавления 101°C.

ПРИМЕР 4: {4-[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-изопропилбифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол

(a) 1-(4-гидрокси-3-изопропилфенил)пропан-1-он

Способом, аналогичным примеру 1(a), взаимодействием 10 г (73 ммоль) 2-изопропилфенола с 6,3 мл (73 ммоль) пропионилхлорида получают 4,5 г (32%) целевого продукта в форме белых кристаллов с температурой плавления 105°C.

(b) 2-изопропил-4-пропионилфенил-1,1,1-трифторметансульфонат

Способом, аналогичным примеру 1(b), взаимодействием 4,5 г (24 ммоль) 1-(4-гидрокси-3-изопропилфенил)пропан-1-она с 4,4 мл (26 ммоль) трифторметансульфонового ангидрида получают 7,5 г (100%) целевого продукта.

(c) 1-(5'-этоксиметокси-2'-этил-2-изопропилбифенил-4-ил)пропан-1-он

Способом, аналогичным примеру 1(g), взаимодействием 1,8 г (8 ммоль) 2-этил-5-этоксиметоксифенилбороновой кислоты, полученной в 2(j), с 2 г (6,2 ммоль) 2-изопропил-4-пропионилфенил-1,1,1-трифторметансульфоната получают масло каштанового цвета, которое используют без очистки.

(d) 1-(2'-этил-5'-гидрокси-2-изопропилбифенил-4-ил)пропан-1-он

Способом, аналогичным примеру 1(h), исходя из 1-(5'-этоксиметокси-2'-этил-2-изопропилбифенил-4-ил)пропан-1-она, получают, после очистки хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (80/20), 660 мг (35%) целевого продукта в форме бесцветного масла.

(e) 1-[5'-(3,4-бис-бензоилоксиметилбензилокси)-2'-этил-2-изопропилбифенил-4-ил]пропан-1-он

Способом, аналогичным примеру 1(o), взаимодействием 660 мг (2,2 ммоль) 1-(2'-этил-5'-гидрокси-2-изопропилбифенил-4-ил)пропан-1-она с 1 г (2,3 ммоль) (3,4-бис-бензоилоксиметил)бензилбромида получают масло, которое используют без очистки.

(f) 1-[5'-(3,4-бис-гидроксиметилбензилокси)-2'-этил-2-изопропилбифенил-4-ил]пропан-1-он

Способом, аналогичным примеру 1(p), исходя из 1-[5'-(3,4-бис-бензоилоксиметилбензилокси)-2'-этил-2-изопропилбифенил-4-ил]пропан-1-она, получают, после очистки хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью

гептана и этилацетата (50/50), 810 мг (83%) целевого продукта в форме бесцветного масла.

(g) {4-[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-изопропилбифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол

Способом, аналогичным примеру 1(q), реакцией 810 мг (1,8 ммоль) 1-[5'-(3,4-бис-гидроксиметилбензилокси)-2'-этил-2-изопропилбифенил-4-ил]пропан-1-она с 4,8 мл (15 ммоль) этилмагнийбромида (3 М/простой эфир) получают, после очистки хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (35/65), 600 мг (70%) {4-[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-изопропилбифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанола в форме белых кристаллов с температурой плавления 109°С.

ПРИМЕР 5: {2-[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-ил]этил}-2-гидроксиметилфенил)метанол

(a) (3-бром-4-метилфенил)метанол

В колбу в токе азота вводят 15 г (70 ммоль) 3-бром-4-метилбензойной кислоты в 150 мл безводного ТГФ. Добавляют по каплям 84 мл борана 1 М/ТГФ и реакционную среду перемешивают в течение ночи при температуре окружающей среды. Раствор ТГФ/вода (50/50) медленно добавляют при 0°С, затем смесь выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Получают 14,4 г (100%) целевого продукта в форме желтого масла.

(b) 3-бром-4-метилбензальдегид

В колбу вводят 14,4 г (72 ммоль) (3-бром-4-метилфенил)метанола в 200 мл дихлорметана. Добавляют 62,6 г (72 ммоль) оксида марганца и перемешивают среду при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь фильтруют через целит и выпаривают растворитель. Получают 11,8 г (85%) целевого продукта в форме масла.

(c) 2-(3-бром-4-метилфенил)-[1,3]диоксолан

В колбу в токе азота вводят 11,8 г (60 ммоль) 3-бром-4-метилбензальдегида в 150 мл толуола. Добавляют 16,5 мл (300 ммоль) этиленгликоля и 571 мг (3 ммоль) п-толуолсульфокислоты. Нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 36 часов и отделяют образующуюся воду при помощи реактора Дина-Старка (Dean-Stark). При температуре окружающей среды реакционную среду выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, затем экстрагируют простым эфиром. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Получают 13 г (89%) целевого продукта в форме масла каштанового цвета.

(d) 5-[1,3]диоксолан-2-ил-2-метилфенилбороновая кислота

Способом, аналогичным примеру 2(k), взаимодействием 11,1 г (46 ммоль) 2-(3-бром-4-метилфенил)-[1,3]диоксолана с 12,3 мл (55 ммоль) триизопропилбората получают 6 г (88%) продукта в форме масла.

(e) 6-метил-4'-пропионил-2'-пропилбифенил-3-карбальдегид

Способом, аналогичным примеру 1(g), взаимодействием 2 г (6,2 ммоль) 4-пропионил-2-пропилфенил-1,1,1-трифторметансульфоната с 1,2 г (8 ммоль) 5-[1,3]диоксолан-2-ил-2-метилфенилбороновой кислоты получают, после очистки хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (90/10), 1,42 г (78%) продукта в форме светло-желтого масла.

(f) Диметил-4-бромметилфталат

В колбу в токе азота вводят 10 г (44,6 ммоль) диметил-4-гидроксиметилфталата, полученного в 1(i), в 75 мл дихлорметана. При 5°С добавляют раствор 2,1 мл (22 ммоль) трибромида фосфора. Через 2 часа медленно добавляют воду. После декантации водную фазу экстрагируют дихлорметаном, органические фазы объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Получают 8,8 г (69%) целевого продукта в форме желтого масла.

(g) Диметил-4-(диэтоксифосфорилметил)фталат

В колбу вводят 65,7 г (229 ммоль) диметил-4-бромметилфталата в 100 мл (583 ммоль)

триэтилфосфата. Нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 4 часов. Затем среду перегоняют для того, чтобы удалить триэтилфосфат. Получают 60,7 г (77%) целевого продукта в форме желтого масла.

(h) Диметил-4-[(Z)-2-(6-метил-4'-пропионил-2'-пропилбифенил-3-ил)винил]фталат

В колбу в токе азота вводят 2 г (6 ммоль) диметил-4-(диэтоксифосфорилметил)фталата в 50 мл ТГФ. Добавляют 3 мл литийдиизоприламида (2 М/ТГФ), затем 1,42 г (5 ммоль) 6-метил-4'-пропионил-2'-пропилбифенил-3-карбальдегида. Перемешивание поддерживают в течение 3 дней при температуре окружающей среды. Затем реакционную среду выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Полученный остаток очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (90/10). После выпаривания растворителей получают 900 мг (39%) целевого продукта в форме желтого масла.

(i) Диметил-4-{(Z)-2-[4'-(2-этил-[1,3]диоксолан-2-ил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-ил]винил}фталат

Способом, аналогичным примеру 6(c), исходя из 900 мг (1,9 ммоль) диметил-4-[(Z)-2-(6-метил-4'-пропионил-2'-пропилбифенил-3-ил)винил]фталата, получают 700 мг (70%) целевого продукта в форме желтого масла.

(j) Диметил-4-{2-[4'-(2-этил-[1,3]диоксолан-2-ил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-ил]этил}фталат

В реактор вводят 700 мг (1,3 ммоль) диметил-4-{(Z)-2-[4'-(2-этил-[1,3]диоксолан-2-ил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-ил]винил}фталата в 15 мл метанола, 15 мл этилацетата и 1 мл триэтиламина. Обезгаживают реакционную среду и добавляют 100 мг палладия на угле (10%) и водород под давлением 3,5 бар при 80°С. Реакционную среду фильтруют, выпаривают и получают 640 мг (93%) целевого продукта в форме масла.

(k) (4-{2-[4'-(2-этил-[1,3]диоксолан-2-ил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-ил]этил}-2-гидроксиметилфенил)метанол

В реактор в атмосфере азота вводят 182 мг (4,8 ммоль) литийалюминийгидрида в 20 мл сухого ТГФ. При 0°С по каплям добавляют раствор 640 мг (1,2 ммоль) диметил-4-{2-[4'-(2-этил-[1,3]диоксолан-2-ил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-ил]этил}фталата в 5 мл ТГФ. Реакционную среду перемешивают 1 час при температуре окружающей среды. Затем очень медленно добавляют 200 мкл воды, затем 200 мкл 15%-ного раствора гидроксида натрия, затем 600 мкл воды. Среду фильтруют и фильтрат выпаривают досуха. Получают 640 мг (100%) целевого продукта в форме бесцветного масла.

(l) 1-{5'-[2-(3,4-бис-гидроксиметилфенил)этил]-2'-метил-2-пропилбифенил-4-ил}пропан-1-он

В колбу вводят 640 мг (1,4 ммоль) (4-{2-[4'-(2-этил-[1,3]диоксолан-2-ил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-ил]этил}-2-гидроксиметилфенил)метанола в 15 мл ацетона и 15 мл воды. Добавляют на кончике шпателя п-толуолсульфокислоту и раствор кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов 30 минут. При температуре окружающей среды его выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем упаривают. Полученный остаток очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (30/70). Получают 300 мг (50%) целевого продукта в форме бесцветного масла.

(m) (4-{2-[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-ил]этил}-2-гидроксиметилфенил)метанол

Способом, аналогичным примеру 1(q), реакцией 300 мг (0,7 ммоль) 1-{5'-[2-(3,4-бис-гидроксиметилфенил)этил]-2'-метил-2-пропилбифенил-4-ил}пропан-1-она с 1,9 мл (5,6 ммоль) этилмагнийбромида (3 М/простой эфир) получают, после очистки на колонке с диоксидом кремния, элюируемой смесью гептана и этилацетата (40/60), 180 мг (56%) (4-{2-[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-ил]этил}-2-гидроксиметилфенил)метанола в форме белых кристаллов с температурой плавления

76°C.

ПРИМЕР 6: (4-{[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6,2'-диметилбифенил-3-иламино]метил}-2-гидроксиметилфенил)метанол

(a) 1-(4-бром-3-метилфенил)пропан-1-он

Растворяют 24,7 г (126 ммоль) 4-бром-3-метилбензонитрила в 400 мл безводного диоксана, затем среду охлаждают до 0°C. По каплям добавляют 124 мл (372 ммоль) этилмагнийбромида, затем среду доводят до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 4 часов. Реакционную среду обрабатывают 250 мл 3 н. HCl, затем экстрагируют смесью вода/простой эфир. После растирания в гептане получают белое твердое вещество (m=14,5 г, R=52%).

(b) 2-(4-бром-3-метилфенил)-2-этил-[1,3]диоксолан

В 130 мл толуола растворяют 13 г (57 ммоль) 1-(4-бром-3-метилфенил)пропан-1-она. Добавляют 54 мл (800 ммоль) этиленгликоля, затем 1,4 г (7,4 ммоль) п-толуолсульфокислоты. Среду помещают в установку для перегонки типа Дина-Старка (Dean-Stark) и нагревают при 125°C в течение 14 часов. После обработки разбавленным раствором гидроксида натрия органическую фазу промывают водой и концентрируют при пониженном давлении. Получают желтое масло (m=13,6 г, R=88%).

(c) 2-метил-4-пропионилбензолбороновая кислота

В 5 мл ТГФ и 0,5 мл 1,2-дибромэтана суспендируют 1,6 г (65 ммоль) магния. Добавляют кристалл иода. Медленно добавляют раствор 13,6 г (50 ммоль) 2-(4-бром-3-метилфенил)-2-этил-[1,3]диоксолана и 0,4 мл 1,2-дибромэтана в 70 мл ТГФ. По окончании добавления среду кипятят с обратным холодильником в течение 45 минут, затем охлаждают до -78°C. Добавляют 6,2 мл (55 ммоль) триметилбората и поддерживают среду при указанной температуре в течение 45 минут. Затем добавляют 100 мл 1 н. HCl и доводят среду до температуры окружающей среды. После декантации и концентрирования органической фазы полученный остаток растирают в гептане: получают твердое вещество бежевого цвета (m=5,1 г, R=54%).

(d) 1-(2,2'-диметил-5'-нитробифенил-4-ил)пропан-1-он

В колбу вводят 2,5 г (13 ммоль) 2-метил-4-пропионилбензолбороновой кислоты в 100 мл диметоксиэтана и добавляют 2,2 г (10 ммоль) 2-бром-4-нитротолуола и 13 мл водного раствора 2 М карбоната калия. Среду обезгаживают в течение 10 минут потоком азота, затем добавляют 580 мг (0,5 ммоль) тетракистрифенилфосфинпалладия. Среду перемешивают в течение 14 часов при 90°C, затем подвергают обычной обработке. Остаток получают после хроматографии на колонке с диоксидом кремния (элюент этилацетат/гептан 1/9) и получают 2,3 г (81%) целевого продукта в форме масла желтого цвета.

(e) 1-(5'-амино-2,2'-диметилбифенил-4-ил)пропан-1-он

В смеси 80 мл этанола, 40 мл воды и 10 мл уксусной кислоты растворяют 2,2 г (7,8 ммоль) 1-(2,2'-диметил-5'-нитробифенил-4-ил)пропан-1-она. Смесь кипятят с обратным холодильником в то время, как добавлены 1,7 г (31 ммоль) порошкообразного железа. Среду нагревают в течение 1 ч, затем обрабатывают добавлением гидроксида аммония, охлаждают и фильтруют через целит. Полученный раствор разбавляют этилацетатом, затем промывают водой и органическую фазу сушат и концентрируют при пониженном давлении. После хроматографии на колонке с диоксидом кремния (элюент гептан/этилацетат 60/40) получают масло желтого цвета (m=1,9 г, R=96%).

(f) Трет-бутил(6,2'-диметил-4'-пропионилбифенил-3-ил)карбамат

В 50 мл дихлорметана растворяют 800 мг (3,15 ммоль) 1-(5'-амино-2,2'-диметилбифенил-4-ил)пропан-1-она. Добавляют 500 мкл (3,5 ммоль) триэтиламина и затем 760 мг (3,5 ммоль) ди-трет-бутилдикарбоната. Среду перемешивают при температуре окружающей среды в течение 12 часов, затем 2 часа при 50°C. Среду обрабатывают водой, затем остаток очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния (элюент гептан/этилацетат 3/1) с получением кристаллического твердого вещества желтого цвета (т.п.=119°C, m=1,05 г, R=94%).

(g) 2-бензоилоксиметил-5-{[трет-бутоксикарбонил-(6,2'-диметил-4'-пропионилбифенил-3-ил)амино]метил}бензилбензоат

В 30 мл диметилформамида растворяют 900 мг (2,5 ммоль) трет-бутил-(6,2'-диметил-4'-пропионилбифенил-3-ил)карбамата. Добавляют 110 мг (2,8 ммоль) 60%-ного гидрида натрия и перемешивают среду в течение 15 минут. Затем добавляют 1,23 г (2,8 ммоль) (3,4-бис-бензоилоксиметил)бензилбромида и перемешивают среду в течение 12 часов при температуре окружающей среды. После обычной обработки полученный остаток очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния (элюент гептан/этилацетат 8/2). Получают бесцветное масло (m=1 г, R=55%).

(h) 2-бензоилоксиметил-5-[(6,2'-диметил-4'-пропионилбифенил-3-иламино)метил] бензилбензоат

В 50 мл дихлорметана растворяют 1 г (1,4 ммоль) 2-бензоилоксиметил-5-{[трет-бутоксикарбонил-(6,2'-диметил-4'-пропионилбифенил-3-ил)амино]метил}бензилбензоата. Добавляют 1,1 мл (14 ммоль) трифторуксусной кислоты и перемешивают среду при температуре окружающей среды в течение 6 часов. После удаления воды/дихлорметана получают желаемый продукт в форме желтоватого масла (m=820 мг, R=95%).

(i) 1-[5'-(3,4-бис-гидроксиметилбензиламино)-2,2'-диметилбифенил-4-ил]пропан-1-он

В 2%-ном метанольном растворе карбоната калия растворяют 800 мг (1,3 ммоль) 2-бензоилоксиметил-5-[(6,2'-диметил-4'-пропионилбифенил-3-иламино)метил]бензилбензоата и перемешивают среду в течение 1 часа. После удаления воды/дихлорметана полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент гептан/этилацетат 30/70). Получают желтое масло (m=470 мг, R=88%).

(j) (4-{[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6,2'-диметилбифенил-3-иламино]метил}-2-гидроксиметилфенил)метанол

В 30 мл ТГФ растворяют 450 мг (1,1 ммоль) 1-[5'-(3,4-бис-гидроксиметилбензиламино)-2,2'-диметилбифенил-4-ил]пропан-1-она. Добавляют 1,5 мл (4,5 ммоль) этилмагнийбромида и перемешивают среду при температуре окружающей среды в течение 1 часа. После обычной обработки остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент гептан/этилацетат 1/1). Получают белое твердое вещество (m=130 мг; R=27%).

$^1$H-ЯМР ($CDCl_3$): 0,80 (т, 6H, J=7,4 Гц); 1,85 (кв, 4H, J=7,5 Гц); 1,91 (с, 3H); 2,06 (с, 3H); 2,86 (уш.с, 2H); 4,30 (с, 2H); 4,73 (с, 2H); 6,45 (д, 1H, J=2,4 Гц); 6,55 (дд, 1H, $J_1$=2,4 Гц, $J_2$=8,1 Гц); 7,04 (м, 2H); 7,15 (м, 1H); 7,24-7,37 (м, 4H).

ПРИМЕР 7: РЕЦЕПТЫ СМЕСЕЙ

1) Для перорального приема

(a) Готовят следующую композицию в форме таблеток по 0,2 г:

Соединение примера 2.....0,005 г
Предварительно желатинированный крахмал.....0,065 г
Микрокристаллическая целлюлоза.....0,075 г
Лактоза.....0,050 г
Стеарат магния.....0,005 г

При лечении ихтиоза взрослому индивиду прописывают от 1 до 3 таблеток в день в течение 1-12 месяцев в соответствии с тяжестью излечиваемого случая.

(b) Готовят подходящую для питья суспензию, предназначенную для упаковки в ампулы по 5 мл:

Соединение примера 6.....0,050 мг
Глицерин.....0,500 г
Сорбит, 70%-ный.....0,500 г
Сахаринат натрия.....0,010 г
Метил-п-гидроксибензоат.....0,040 г
Отдушка.....достаточное количество
Очищенная вода, количество, достаточное для..... 5 мл

При лечении угрей взрослому индивиду прописывают 1 ампулу в день в течение 1-12 месяцев в соответствии с тяжестью излечиваемого случая.

(c) Готовят следующий состав, предназначенный для упаковки в желатиновые капсулы:
Соединение примера 5.....0,0001 мг
Кукурузный крахмал.....0,060 г
Лактоза, количество, достаточное для.....0,300 г
Используемые желатиновые капсулы образованы из желатина, оксида титана и консерванта. При лечении псориаза взрослому индивиду прописывают 1 капсулу в день в течение 1-12 месяцев.

(d) Готовят следующий состав, предназначенный для упаковки в желатиновые капсулы:
Соединение примера 1.....0,02 мг
Циклоспорин.....0,050 г
Кукурузный крахмал.....0,060 г
Лактоза, количество, достаточное для.....0,300 г
Используемые желатиновые капсулы образованы из желатина, оксида титана и консерванта. При лечении псориаза взрослому индивиду прописывают 1 капсулу в день в течение 1-12 месяцев.

2) Для местного применения

(a) Готовят следующий неионный крем "вода в масле":
Соединение примера 5.....0,100 г
Смесь ланолиновых спиртов, образующих эмульсию, восков и очищенных масел, продаваемая фирмой Beiersdorf под названием "Eucerine anhydre".....39,900 г
Метил-п-гидроксибензоат.....0,075 г
Пропил-п-гидроксибензоат.....0,075 г
Вода деминерализованная, стерильная, количество, достаточное для.....100,000 г
Данный крем наносят на псориатическую кожу 1-2 раза в день в течение 1-12 месяцев.

(b) Готовят гель согласно следующей рецептуре:
Соединение примера 2.....0,001 г
Основание эритромицина.....4,000 г
Бутилгидрокситолуол.....0,050 г
Гидроксипропилцеллюлоза, продаваемая фирмой Hercules под названием "KLUCEL HF".....2,000 г
Этанол (95%-ный), количество, достаточное для...100,000 г
Данный гель наносят на кожу, пораженную дерматозом, или кожу с угревой сыпью 1-3 раза в день в течение 6-12 недель в соответствии с тяжестью излечиваемого случая.

(c) Готовят противосеборейный лосьон, производя смешивание следующих ингредиентов:
Соединение примера 1.....0,030 г
Пропиленгликоль.....5,000 г
Бутилгидрокситолуол.....0,100 г
Этанол (95%-ный), количество, достаточное для...100,000 г
Данный лосьон наносят два раза в день на себорейную кожу волосистой части головы и констатируют значительное улучшение в срок, составляющий от 2 до 6 недель.

(d) Готовят косметическую композицию против пагубных воздействий солнца, производя смешивание следующих ингредиентов:
Соединение примера 3.....1,000 г
Бензилиденкамфора.....4,000 г
Триглицериды жирных кислот.....31,000 г
Глицеринмоностеарат.....6,000 г
Стеариновая кислота.....2,000 г
Цетиловый спирт.....1,200 г
Ланолин.....4,000 г
Консерванты.....0,300 г
Пропиленгликоль.....2,000 г

Триэтаноламин.....0,500 г
Отдушка.....0,400 г
Вода деминерализованная, количество, достаточное для.....100,000 г

Данную композицию наносят ежедневно, она позволяет бороться против фотоиндуцированного старения.

(e) Готовят следующий крем "масло в воде":
Соединение примера 5.....0,500 г
Ретиноевая кислота.....0,020 г
Цетиловый спирт.....4,000 г
Глицеринмоностеарат.....2,500 г
Стеарат ПЭГ-50 (PEG-50).....2,500 г
Масло Каритэ.....9,200 г
Пропиленгликоль.....2,000 г
Метил-п-гидроксибензоат.....0,075 г
Пропил-п-гидроксибензоат.....0,075 г
Вода деминерализованная, стерильная, количество, достаточное для.....100,000 г

Данный крем наносят на псориатическую кожу 1-2 раза в день в течение 30 дней при лечении приступа и неограниченное время для поддерживающей терапии.

(f) Готовят гель для местного применения, производя смешивание следующих ингредиентов:
Соединение примера 2.....0,050 г
Этанол.....43,000 г
$\alpha$-токоферол.....0,050 г
Карбоксивиниловый полимер, продаваемый под названием "Carbopol 941" фирмой "Goodrich".....0,500 г
Триэтаноламин в водном растворе с концентрацией 20 мас.%.....3,800 г
Вода.....9,300 г
Пропиленгликоль, количество, достаточное для....100,000 г

Данный гель наносят при лечении угрей 1-3 раза в день в течение 6-12 недель в соответствии с тяжестью излечиваемого случая.

(g) Готовят лосьон от выпадения волос и для восстановления роста волос, производя смешивание следующих ингредиентов:
Соединение примера 4.....0,05 г
Соединение, продаваемое под названием "Minoxidil".....1,00 г
Пропиленгликоль.....20,00 г
Этанол.....34,92 г
Полиэтиленгликоль (молекулярная масса=400).....40,00 г
Бутилгидроксианизол.....0,01 г
Бутилгидрокситолуол.....0,02 г
Вода, количество, достаточное для.....100,00 г

Данный лосьон наносят 1-2 раза в день в течение 3 месяцев на кожу волосистой части головы, подверженной выпадению волос, и неограниченное при поддерживающей терапии.

(h) Готовят противоугревой крем, производя смешивание следующих ингредиентов:
Соединение примера 6.....0,050 г
Ретиноевая кислота.....0,010 г
Смесь стеаратов глицерина и полиэтиленгликоля (75 моль), продаваемая под названием "Gelot 64" фирмой "GATTEFOSSE".....15,000 г
Косточковое масло, полиэтоксилированное 6 молями этиленоксида, продаваемое под названием "Labrafil M2130 CS" фирмой "GATTEFOSSE".....8,000 г
Пергидросквалан.....10,000 г

Консерванты.....достаточное количество
Полиэтиленгликоль (молекулярная масса=400).....8,000 г
Динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты.....0,050 г
Очищенная вода, количество, достаточное для.....100,000 г

Данный крем наносят на кожу, пораженную дерматозом, или кожу с угревой сыпью 1-3 раза в день в течение 6-12 недель.

(i) Готовят крем масло в воде по следующей рецептуре:
Соединение примера 2.....0,020 г
Бетаметазон-17-валерат.....0,050 г
S-карбоксиметилцистеин.....3,000 г
Полиоксиэтиленстеарат (40 молей этиленоксида), продаваемое под названием "Myrj 52" фирмой "ATLAS".....4,000 г
Сорбитанмонолаурат, полиоксиэтилированный 20 молями этиленоксида, продаваемый под названием "Tween 20" фирмой "ATLAS".....1,800 г
Смесь моностеарата и дистеарата глицерина, продаваемая под названием "Geleol" фирмой "GATTEFOSSE".....4,200 г
Пропиленгликоль.....10,000 г
Бутилгидроксианизол.....0,010 г
Бутилгидрокситолуол.....0,020 г
Кетостеариловый спирт.....6,200 г
Консерванты.....достаточное количество
Пергидросквалан.....18,000 г
Смесь каприловых/каприновых триглицеридов, продаваемая под названием "Miglyol 812" фирмой "DYNAMIT NOBEL".....4,000 г
Триэтаноламин (99 мас.%).....2,500 г
Вода, количество, достаточное для.....100,000 г

Данный крем наносят 2 раза в день на кожу, пораженную воспалительным дерматозом, в течение 30 дней.

(j) Готовят следующий крем типа масло в воде:
Молочная кислота.....5,000 г
Соединение примера 1.....0,020 г
Полиоксиэтиленстеарат (40 молей этиленоксида), продаваемое под названием "Myrj 52" фирмой "ATLAS".....4,000 г
Сорбитанмонолаурат, полиоксиэтилированный 20 молями этиленоксида, продаваемый под названием "Tween 20" фирмой "ATLAS".....1,800 г
Смесь моностеарата и дистеарата глицерина, продаваемая под названием "Geleol" фирмой "GATTEFOSSE".....4,200 г
Пропиленгликоль.....10,000 г
Бутилгидроксианизол.....0,010 г
Бутилгидрокситолуол.....0,020 г
Кетостеариловый спирт.....6,200 г
Консерванты.....достаточное количество
Пергидросквалан.....18,000 г
Смесь каприловых/каприновых триглицеридов, продаваемая под названием "Miglyol 812" фирмой "DYNAMIT NOBEL".....4,000 г
Вода, количество, достаточное для.....100,000 г

Данный крем наносят 1 раз в день, он помогает бороться против старения, фотоиндуцированного или возрастного.

(k) Готовят следующую безводную мазь:
Соединение примера 5.....5,000 г
Вазелиновое масло.....50,00 г
Бутилгидротолуол.....0,050 г

Белый вазелин.....достаточное количество 100 г

Данную мазь наносят 2 раза в день на кожу, пораженную сквамозным дерматозом, в течение 30 дней.

3) Для внутрипатологического введения

(a) Готовят следующую композицию:

Соединение примера 1.....0,002 г

Этилолеат.....достаточное количество 10 г

При лечении злокачественной меланомы композицию вводят взрослому индивиду с частотой от 1 до 7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(b) Готовят следующую композицию:

Соединение примера 2.....0,050 г

Оливковое масло.....достаточное количество 2 г

При лечении базально-клеточной карциномы композицию вводят взрослому индивиду с частотой от 1 до 7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(c) Готовят следующую композицию:

Соединение примера 3.....0,1 мг

Кунжутное масло.....достаточное количество 2 г

При лечении спинально-клеточной карциномы композицию вводят взрослому индивиду с частотой от 1 до 7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(d) Готовят следующую композицию:

Соединение примера 4.....0,001 мг

Метилбензоат.....достаточное количество 10 г

При лечении карциномы ободочной кишки композицию вводят взрослому индивиду с частотой от 1 до 7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

4) Для внутривенного введения

(a) Готовят следующую пригодную для инъецирования липидную эмульсию:

Соединение примера 5.....0,001 мг

Соевое масло.....10,000 г

Яичный фосфолипид.....1,200 г

Глицерин.....2,500 г

Вода для инъекций, количество, достаточное для...100,000 г

При лечении псориаза композицию вводят взрослому индивиду с частотой от 1 до 7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(b) Готовят следующую пригодную для инъецирования липидную эмульсию:

Соединение примера 6.....0,010 г

Хлопковое масло.....10,000 г

Соевый лецитин.....0,750 г

Сорбит.....5,000 г

DL,$\alpha$-токоферол.....0,100 г

Вода для инъекций, количество, достаточное для...100,000 г

При лечении ихтиоза композицию вводят взрослому индивиду с частотой от 1 до 7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(c) Готовят следующую пригодную для инъецирования липидную эмульсию:

Соединение примера 1.....0,001 г

Соевое масло.....15,000 г

Ацетилированные моноглицериды.....10,000 г

Плюроник F-108.....1,000 г

Глицерин.....2,500 г

Вода для инъекций, количество, достаточное для...100,000 г

При лечении лейкемии композицию вводят взрослому индивиду с частотой от 1 до 7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(d) Готовят следующую пригодную для инъецирования мицеллярную композицию смешанного типа:

Соединение примера 2.....0,001 г
Лецитин.....16,930 г
Гликохолевая кислота.....8,850 г
Вода для инъекций, количество, достаточное для...100,000 г

При лечении злокачественной меланомы композицию вводят взрослому индивиду с частотой от 1 до 7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(e) Готовят следующую циклодекстриновую композицию:

Соединение примера 5.....0,1 мг
β-циклодекстрин.....0,100 г
Вода для инъекций, количество, достаточное для....10,000 г

При лечении отторжения трансплантата композицию вводят взрослому индивиду с частотой от 1 до 7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(f) Готовят следующую циклодекстриновую композицию:

Соединение примера 3.....0,010 г
2-гидроксипропил-β-циклодекстрин.....0,100 г
Вода для инъекций, количество, достаточное для....10,000 г

При лечении рака почки композицию вводят взрослому индивиду с частотой от 1 до 7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

ПРИМЕР 8: Испытания по оценке биологической активности соединений согласно изобретению - активность в дифференциации клеток HL60

Кальцитриол индуцирует дифференциацию клеток промиелоцитарной лейкемии (HL60) на моноциты/макрофаги. Данный индуцированный эффект дифференциации является хорошо охарактеризованным маркером клеточного витамина D. Одним из наиболее важных противомикробных продуктов макрофагов является пероксид водорода, который может быть проанализирован экспериментально по восстановлению НТС (NBT) (нитротетразолиевый синий).

Используемый метод следующий: клетки HL60 засевают в 6-луночные планшеты, затем немедленно обрабатывают испытываемым соединением. После 4 дней культивирования клетки инкубируют в течение короткого времени со сложным эфиром TPA и форбола и НТС, и дифференцированные клетки, то есть положительные по отношению к НТС, подсчитывают.

Индуцированный эффект дифференциации на клетках HL60 для соединений согласно изобретению, а также индуцированный эффект дифференциации для стандартного соединения, кальцитриола, представлены в таблице I.

Результаты показывают, что соединения примеров 1-4 имеют активность в индуцировании дифференциации на клетках HL60, подобную активности кальцитриола, соединение примера 5 имеет даже определенно бульшую активность.

Что касается соединения примера 6, то оно проявляет менее хорошую активность по сравнению с кальцитриолом, но, тем не менее, остается соединением, очень интересным по сравнению с соединениями известного уровня техники.

**Таблица I**

| Тестируемое соединение | АК50-HL60 (в нМ) |
|---|---|
| Кальцитриол | 10,7 |
| Соединение примера 1 | 7,6 |
| Соединение примера 2 | 15,0 |
| Соединение примера 3 | 11,0 |
| Соединение примера 4 | 27,0 |
| Соединение примера 5 | 1,8 |
| Соединение примера 6 | 147 |

ПРИМЕР 9: Испытания по оценке биологической активности соединений согласно изобретению - измерение агонистической активности PBD (АК50 чPBD) (VDR (AC50 hVDR))

Агонистическая активность PBD соединений согласно изобретению может быть испытана на линии клеток HeLa сотрансфекцией вектора экспрессии рецептора PBD человека и информационной плазмиды p240Hase-CAT, которая содержит область от -1399

до +76 промотора 24-гидроксилазы крысы, клонированную перед кодирующей фазой гена хлорампеникол-ацетил-трансферазы (CAT). Через 18 часов после сотранфекции в среду добавляют испытываемое соединение. После 18 часов обработки количественное определение активности CAT клеточных лизатов осуществляют при помощи теста ELISA (Enzime Linked Immuno Sorbent Essay, поставляемый в продажу фирмой Roche Molecular Biochemicals). Агонистическая активность может быть охарактеризована в данной системе сотрансфекции определением дозы, необходимой для достижения 50% от максимальной активности испытываемого соединения (АК50) (AC50).

Мера агонистической активности PBD соединений согласно изобретению, а также мера агонистической активности стандартного соединения, кальцитриола, представлена в таблице II.

Представленные результаты показывают, что соединения согласно настоящему изобретению имеют активности, сравнимые с активностью кальцитриола, а соединение примера 5 обладает большей активностью.

Представленные результаты показывают также, что соединение примера 6 обладает менее хорошей активностью по сравнению с кальцитриолом, тем не менее оно остается соединением, очень интересным по сравнению с соединениями известного уровня техники.

**Таблица II**

| Тестируемое соединение | АК50-чPBD (в нМ) |
|---|---|
| Кальцитриол | 2,5 |
| Соединение примера 1 | 2,4 |
| Соединение примера 2 | 4,1 |
| Соединение примера 3 | 2,2 |
| Соединение примера 4 | 3,2 |
| Соединение примера 5 | 0,6 |
| Соединение примера 6 | 50 |

ПРИМЕР 10: Испытания по оценке биологической активности соединений согласно изобретению - интенсивность действия на пролиферацию человеческих кератиноцитов

Известно, что 1,25-дигидроксивитамин-$D_3$, называемый кальцитриолом и соответствующий природному витамину D, ингибирует пролиферацию человеческих кератиноцитов в культуре.

Используемый метод следующий: нормальные человеческие кератиноциты засевают с низкой плотностью в 24-луночный планшет. Через 4 часа в культурную среду добавляют испытываемые соединения. После 5 дней культивирования пролиферацию кератиноцитов определяют введением 5-бром-2'-дезоксиуридина (БДУ) (BrdU) в ДНК. Количество включенного БДУ измеряют затем, используя тест ELISA (Enzime Linked Immuno Sorbent Essay, поставляемый в продажу фирмой Roche Molecular Biochemicals).

Ингибирующее действие на пролиферацию кератиноцитов соединений согласно изобретению и кальцитриола, используемого в качестве стандартного соединения, резюмировано в таблице III.

Величина КИ50 (IC50) показывает концентрацию испытываемого соединения, при которой соединение ингибирует пролиферацию кератиноцитов на 50%.

Представленные результаты позволяют показать, что соединения согласно изобретению оказывают ингибирующее действие на пролиферацию в тех же самых диапазонах величин, что и кальцитриол, соединение примера 5 отличается тем, что его активность более чем в 5 раз выше активности кальцитриола.

Что касается соединения примера 6, оно проявляет менее хорошую активность по сравнению с кальцитриолом, но, тем не менее, остается соединением, очень интересным по сравнению с соединениями известного уровня техники.

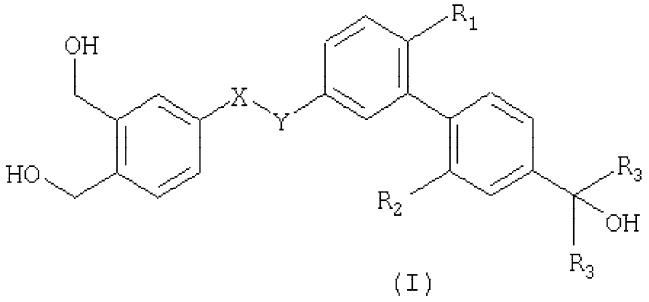
**Таблица III**

| Тестируемое соединение | КИ50-пролиферация НКЧ (в нМ) |
|---|---|
| Кальцитриол | 15,3 |
| Соединение примера 1 | 16,0 |
| Соединение примера 2 | 53,0 |
| Соединение примера 3 | 15,0 |

| | |
|---|---|
| Соединение примера 4 | 26,0 |
| Соединение примера 5 | 2,4 |
| Соединение примера 6 | 122 |

## Формула изобретения

1. Соединения, имеющие следующую общую структурную формулу (I):



(I)

в которой X-Y обозначает связи следующих структур:

$-CH_2-CH_2-$,

$-CH_2-O-$,

$-O-CH_2-$,

$-CH_2-N(R_4)-$,

при этом $R_4$ имеет значения, приведенные ниже,

$R_1$ обозначает метил или этил,

$R_2$ обозначает этил, пропил или изопропил,

$R_3$ обозначает этил или трифторметил,

$R_4$ обозначает атом водорода, метил, этил или пропил, за исключением {5-[2'-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метилбифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил} метанола, {5-[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'изопропил-6-метилбифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанола и {2-гидроксиметил-5-[2'изопропил-6-метил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-илоксиметил]-фенил}метанола.

2. Соединения по п.1, выбранные из группы, включающей следующие соединения:

{5-[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол;

{5-[6,2'-диэтил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)бифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол;

{4-[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-пропилбифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол;

{4-[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-изопропилбифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол;

(4-{2-[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-ил]этил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;

{4-[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-илметокси]-2-гидроксиметилфенил}метанол;

(4-{[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-иламино]метил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;

[4-({[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-ил]метиламино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;

(4-({этил-[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-ил]амино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;

[4-({[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6-метил-2'-пропилбифенил-3-ил]пропиламино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;

(2-гидроксиметил-4-{2-[6-метил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-ил]этил}фенил)метанол;

{2-гидроксиметил-4-[6-метил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-

трифторметилэтил)бифенил-3-илоксиметил]фенил}метанол;

{2-гидроксиметил-4-[6-метил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1- гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-илметокси]фенил}метанол;

(2-гидроксиметил-4-{[6-метил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-иламино]метил}фенил)метанол;

[2-гидроксиметил-4-({N-метил-[6-метил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-ил]амино}метил)фенил]метанол;

[4-({N-этил-[6-метил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-ил]амино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;

[2-гидроксиметил-4-({[6-метил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-ил]-N-пропиламино}метил)фенил]метанол;

(4-{2-[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-пропилбифенил-3-ил]этил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;

{4-[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-пропилбифенил-3-илметокси]-2-гидроксиметилфенил}метанол;

(4-{[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-пропилбифенил-3-иламино]метил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;

[4-({[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-пропилбифенил-3-ил]метиламино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;

[4-({этил-[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-пропилбифенил-3-ил]амино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;

[4-({[6-этил-4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-2'-пропилбифенил-3-ил]пропиламино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;

(4-{2-[6-этил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-ил]этил}-2- гидроксиметилфенил)метанол;

{4-[6-этил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-илоксиметил]-2-гидроксиметилфенил}метанол;

{4-[6-этил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-илметокси]-2-гидроксиметилфенил}метанол;

(4-{[6-этил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-иламино]метил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;

[4-({[6-этил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-ил]метиламино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;

[4-({[N-этил-[6-этил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-ил]амино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;

[4-({[6-этил-2'-пропил-4'-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)бифенил-3-ил]-N-пропиламино}метил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;

(4-{[4'-(1-этил-1-гидроксипропил)-6,2'-диметилбифенил-3-иламино]метил}-2-гидроксиметилфенил)метанол.

3. Соединения по п.1, обладающие одной из следующих характеристик:

(i) -X-Y- обозначает $-CH_2-CH_2-$;

(ii) $R_1$ представляет собой этил;

(iii) $R_2$ представляет собой пропил;

(iv) $R_3$ представляет собой этил.

4. Соединения по п.1, обладающие следующими характеристиками:

(i) -X-Y- обозначает $-CH_2-CH_2-$;

(ii) $R_1$ представляет собой этил;

(iii) $R_2$ представляет собой пропил;

(iv) $R_3$ представляет собой этил.

5. Соединения по любому из пп.1-4 в качестве лекарственного средства, индуцирующего дифференциацию или ингибирующего пролиферацию клеток.

6. Применение одного или нескольких соединений по любому из пп.1-4 для изготовления фармацевтической композиции, предназначенной для лечения

1) дерматологических заболеваний, связанных с нарушением дифференциации или пролиферации кератиноцитов или себоцитов;

2) нарушений кератинизации;

3) дерматологических заболеваний, связанных с нарушением кератинизации с воспалительным и/или иммуноаллергическим компонентом;

4) воспалительных заболеваний, не являющихся нарушением кератинизации;

5) кожных или эпидермических разрастании;

6) дерматологических нарушений, таких как пузырчатые дерматозы и коллагенозы;

7) старения кожи, фотоиндуцированного или возрастного, или для уменьшения пигментации и кератозов, возникающих под действием света, или любых кожных патологий, связанных с возрастным или фотоиндуцированным старением;

8) нарушений заживления и рубцов на коже;

9) нарушений жировой функции, таких как угревая гиперсеборея или простая себорея или себорейная экзема;

10) дерматологических заболеваний с иммунологическим компонентом;

11) в терапии или в профилактике недостатков витамина D и других нарушений гомеостаза неорганических веществ в плазме и костях, таких как рахит, остеомаляция, остеопороз, в частности, в случае женщин в периоде менопаузы, почечная остеодистрофия, нарушения функции паращитовидной железы.

7. Применение по п.6, отличающееся тем, что дерматологические заболевания, связанные с нарушением дифференциации или пролиферации кератиноцитов или себоцитов, имеют отношение к юношеским, обыкновенным, полиморфным, розовым угрям, узелково-кистозным, шаровидным угрям, старческим угрям, вторичным угрям, таким как солнечные, медикаментозные или профессиональные угри.

8. Применение по п.6, отличающееся тем, что нарушения кератинизации имеют отношение к ихтиозам, ихтиозоподобным состояниям, болезни Дарье (Darier), ладонно-подошвенным кератодермиям, лейкоплакиям и лейкоплакиоподобным состояниям, кожному лишаю или лишаю слизистой оболочки (слизистой оболочки рта).

9. Применение по п.6, отличающееся тем, что дерматологические заболевания, связанные с нарушением кератинизации с воспалительным и/или иммуноаллергическим компонентом, имеют отношение ко всем формам псориаза, будь то псориаз кожи, слизистой оболочки или ногтей, псориатическому ревматизму и кожной атопии, такой как экзема или респираторная атопия или десневая гипертрофия.

10. Применение по п.6, отличающееся тем, что кожные или эпидермические пролиферации могут быть доброкачественными или злокачественными, невирусной природы или вирусной природы, такими как обыкновенные простые бородавки, плоские бородавки и эпидермодисплазия, напоминающая бородавку, оральные или кровоточащие папилломатозы, причем пролиферации могут быть вызваны ультрафиолетовым излучением, в частности, в случае базалиомы и спиноцеллюлярной эпителиомы.

11. Фармацевтическая композиция, индуцирующая дифференциацию или ингибирующая пролиферацию клеток, отличающаяся тем, что она содержит в фармацевтически приемлемом носителе по меньшей мере одно из соединений, таких как определенные в любом из пп.1-4.

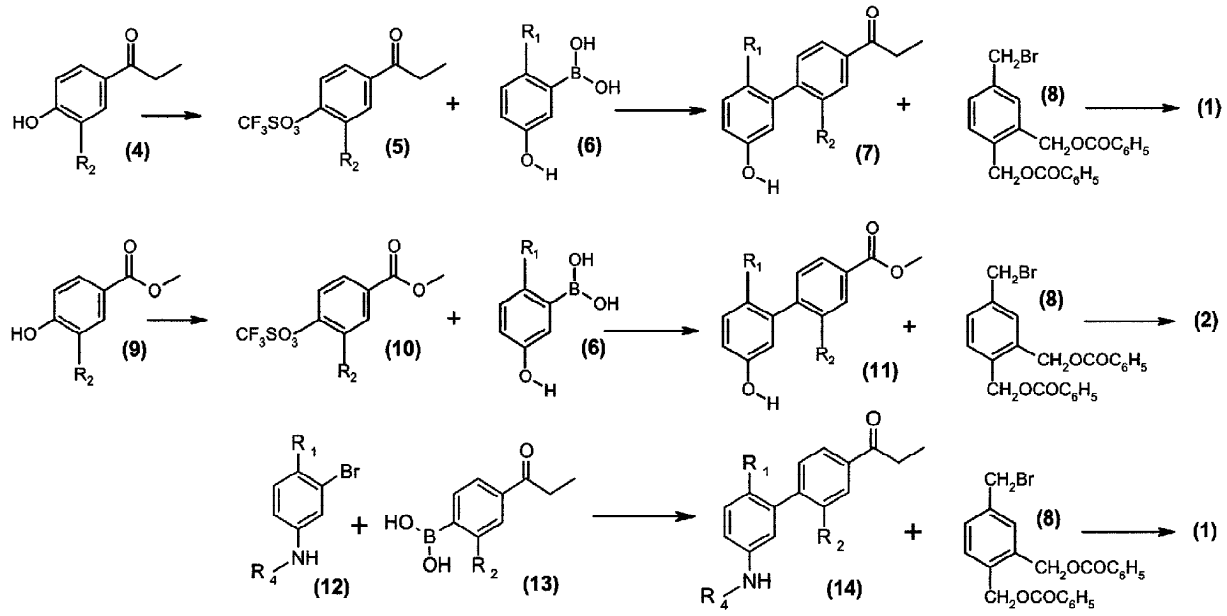
12. Композиция по п.11, отличающаяся тем, что концентрация соединения(ий) по одному из пп.1-4 находится в интервале от 0,001 до 5 мас.% по отношению к общей массе композиции.

13. Косметическая композиция для ухода за кожей и волосами, отличающаяся тем, что она содержит в косметически приемлемом носителе по меньшей мере одно из соединений, таких как определенные в любом из пп.1-4.

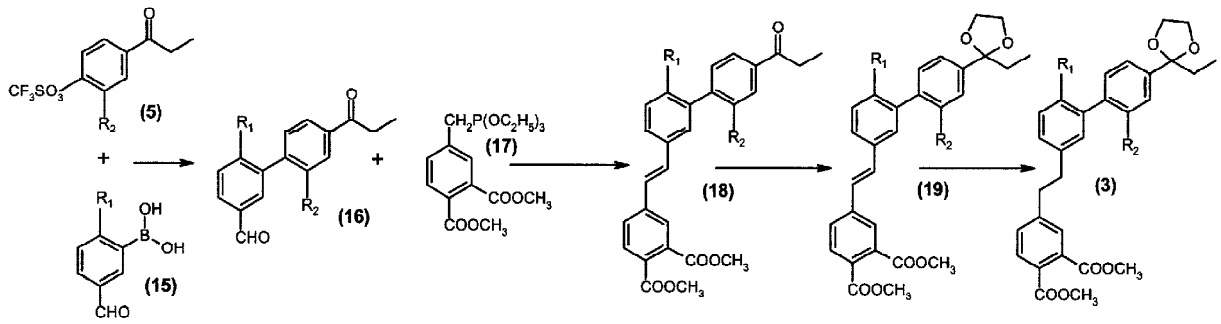
14. Композиция по п.13, отличающаяся тем, что концентрация соединения(ий) находится в интервале от 0,001 до 3 мас.% по отношению к общей массе композиции.

15. Косметическое применение косметической композиции, такой как определенная в одном из п.13 или 14, в гигиене тела или волос.

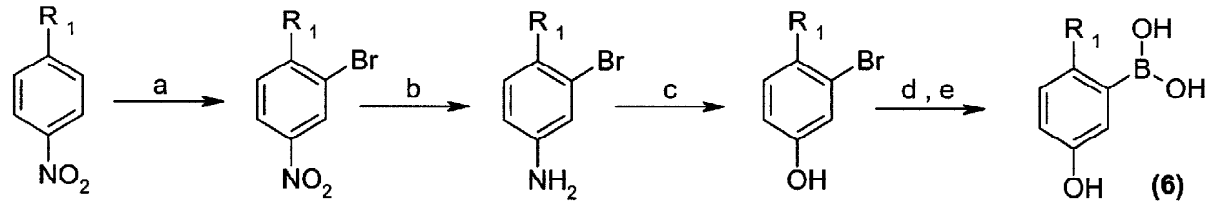
16. Косметическое применение косметической композиции, такой как определенная в одном из п.13 или 14, для предупреждения и/или лечения фотоиндуцированного или возрастного старения кожи.



ФИГ.2

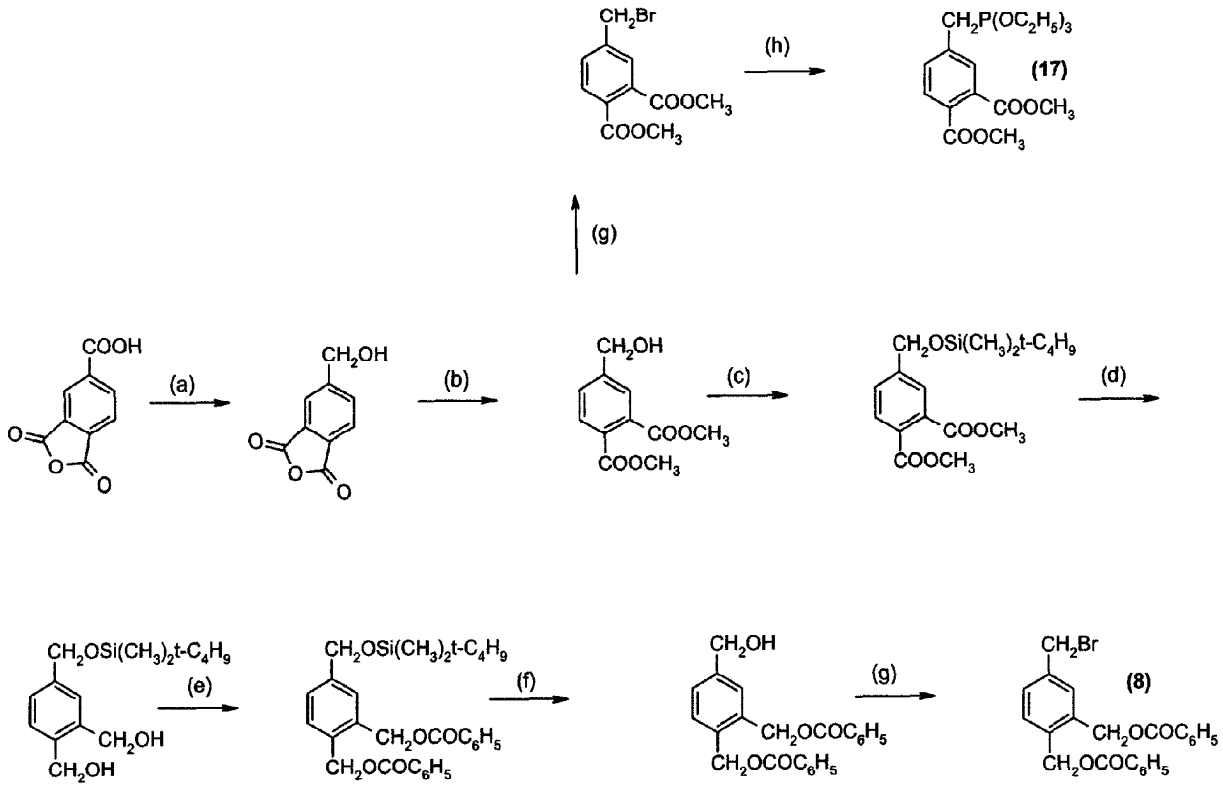


ФИГ.3



a. DBMH, TfOH; b. Fe, AcOH; c. $NaNO_2$, $H_2SO_4$; d. NaH, EOMCl; e. BuLi, $B(OiPr)_3$, HCl.

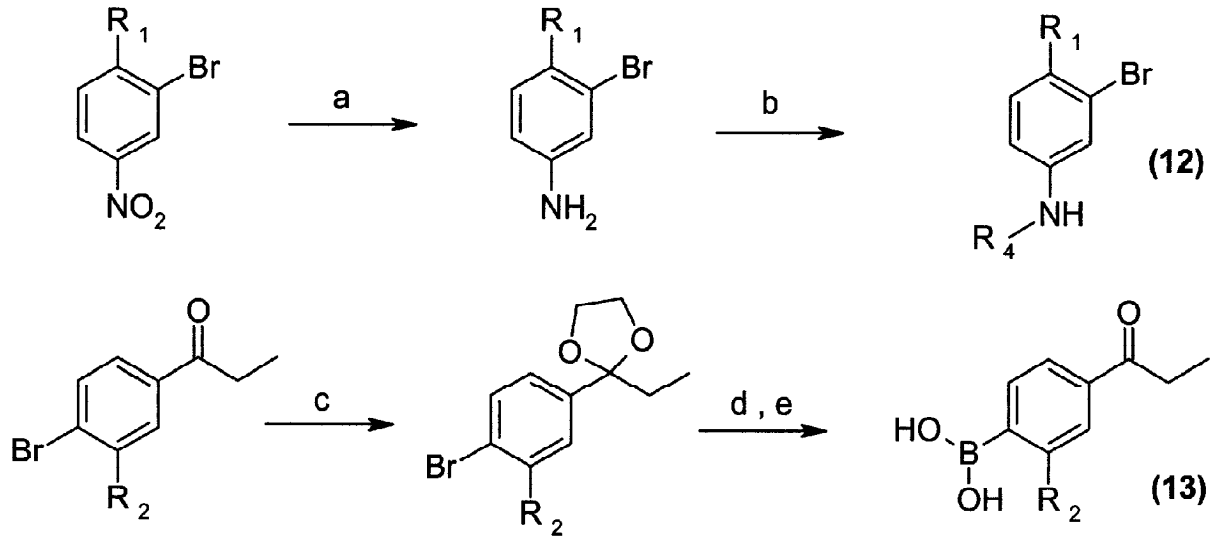
ФИГ.4




(a) $BH_3$ - диоксан (b) $H_2SO_4$ - $CH_3OH$ (c) t-$C_4H_9(CH_3)_2SiCl$ - имидазол - ДМФ (d) $LiAlH_4$ - $(C_2H_5)_2O$

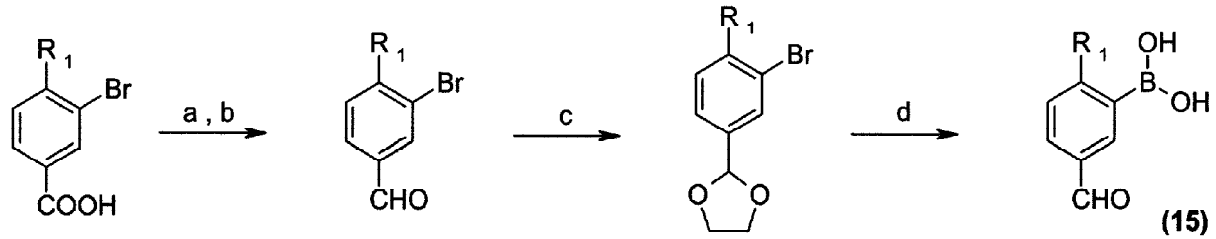
(e) $C_6H_5COCl$ - $(C_2H_5)_3N$ - ТГФ (f) $(C_4H_9)_4NF$ - ТГФ (g) $PBr_3$ - $CH_2Cl_2$ (h) $P(OC_2H_5)_3$

**ФИГ.5**




a. Fe, AcOH; b. NaH, $R_4Br$ или $Et_3N$, $R_4Br$; c. $HOCH_2CH_2OH$, TsOH;
d. BuLi, $B(OiPr)_3$; e.$HCl/H_2O$.

**ФИГ.6**




(15)

a. $BH_3$; b. $MnO_2$; c. $OHCH_2CH_2OH$, TsOH; d. BuLi, $B(OiPr)_3$, HCl.

**ФИГ.7**