



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 990**

51 Int. Cl.:

C07C 43/23 (2006.01)

A61K 31/085 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

C07C 33/26 (2006.01)

C07C 215/68 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02804598 .7**

96 Fecha de presentación : **06.12.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1456160**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2004**

54

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

30

Prioridad: **10.12.2001 FR 01 15924**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.05.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.05.2010

73

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

72

Inventor/es: **Bernardon, Jean-Michel y**
Biadatti, Thibaud

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 337 990 T3

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

DESCRIPCIÓN

Análogos de la vitamina D.

5 La invención se refiere, a título de nuevos y útiles productos industriales, a compuestos tri-aromáticos, análogos de la vitamina D.

La invención también se refiere a su procedimiento de preparación y a su utilización en composiciones farmacéu-
10 ticas que se usarán en medicina humana o veterinaria, o bien incluso en composiciones cosméticas.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad marcada en los campos de la proliferación y de la
15 diferenciación celular y se aplican más particularmente en el tratamiento tópico y sistémico de las afecciones derma-
tológicas (u otras) vinculadas a un trastorno de la queratinización, de las afecciones con componente inflamatorio y/o
inmunoalérgico y de la hiperproliferación de tejidos de origen ectodérmico (piel, epitelio, etc.), ya sea benigna o ma-
ligna. Estos compuestos pueden utilizarse además para luchar contra el envejecimiento de la piel, ya sea fotoinducido
o cronológico y tratar los trastornos de la cicatrización.

También pueden utilizarse los compuestos de acuerdo con la invención en composiciones cosméticas para la higie-
20 ne corporal y capilar.

La vitamina D es una vitamina esencial para la prevención y el tratamiento de los defectos de mineralización
del cartílago (raquitismo), y del hueso (osteomalacia), e incluso de ciertas formas de osteoporosis en un sujeto de
edad avanzada. Sin embargo, también se admite que sus funciones se extienden mucho más allá de la regulación del
25 metabolismo óseo y de la homeostasis cálcica. Entre éstas, pueden mencionarse sus acciones sobre la proliferación
y sobre la diferenciación celular y el control de las defensas inmunitarias. Su descubrimiento ha abierto el camino a
nuevos enfoques terapéuticos en dermatología, en oncología, así como en el campo de las enfermedades autoinmunes
y de los trasplantes de órganos o de tejidos.

Un enfoque terapéutico eficaz se ha enfrentado durante mucho tiempo a la toxicidad de esta vitamina (hipercalce-
30 mia, a veces mortal). Actualmente, se sintetizan análogos estructurales de la vitamina D, de los que algunos solamente
conservan las propiedades diferenciadoras y no ejercen ninguna acción sobre el metabolismo cálcico.

La Solicitante ya ha propuesto en la solicitud WO 01/38303 nuevos compuestos análogos de la vitamina D que
muestran una actividad selectiva sobre la proliferación y sobre la diferenciación celular sin presentar carácter hiper-
35 calcemiente.

La Solicitante acaba de descubrir, de forma sorprendente, que algunos compuestos no específicamente descritos
en la solicitud WO 01/38303 muestran una actividad biológica muy superior a la de los compuestos específicamente
40 descritos. Esta actividad es tan fuerte que es superior o igual a la actividad de la 1,25-dihidroxivitamina D₃.

De este modo, la presente invención se refiere a compuestos caracterizados por que se seleccionan, en solitario o
en mezclas, entre el grupo constituido por:

- 1- {5-[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroxiometilfenil} metanol;
- 45 2- {5-[6,2'-Dietil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)bifenil-3-iloximetil]-2-hidroxiometil-fenil} metanol;
- 3- {4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroxiometilfenil} metanol;
- 50 4- {4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-isopropilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroxiometilfenil} metanol;
- 5- (4-{2-[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]etil}-2-hidroxiometilfenil)metanol;
- 6- {4-[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-ilmetoxi]-2-hidroxiometilfenil} metanol;
- 55 7- (4-{[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-ilamino]metil}-2-hidroxiometilfenil)metanol;
- 8- [4-({[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]metilamino} metil)-2-hidroxiometilfenil]meta-
60 nol;
- 9- [4-({Etil-[4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]amino} metil)-2-hidroxiometilfenil]meta-
nol;
- 10- [4-({[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]propilamino} metil)-2-hidroxiometilfenil]me-
65 tanol;
- 11- (2-Hidroxiometil-4-{2-[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-il]
etil}fenil)metanol;

ES 2 337 990 T3

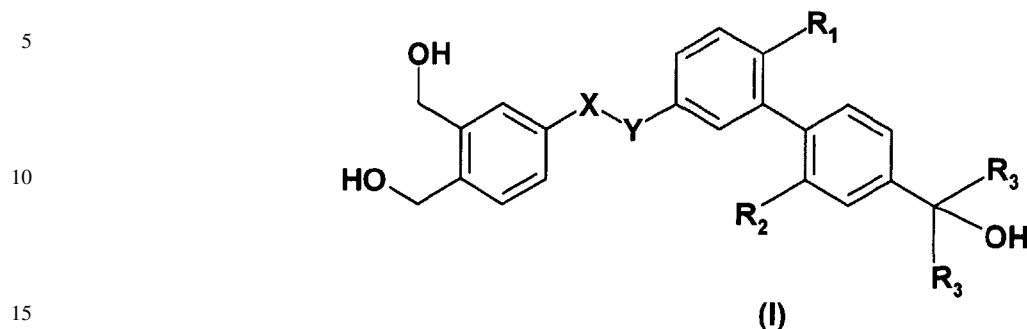
- 12- {2-Hidroximetil-4-[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-iloxime-
til]fenil}metanol;
- 5 13- {2-Hidroximetil-4-[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-ilmetoxi]
fenil}metanol;
- 14- (2-Hidroximetil-4-{{6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-ilamino]
metil}fenil)metanol;
- 10 15- [2-Hidroximetil-4-({N-metil[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-
il]amino}metil)fenil]metanol;
- 16- [4-({N-Etil[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-il]amino}metil)-
2-idroximetilfenil]metanol;
- 15 17- [2-Hidroximetil-4-({[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-il]N-
propil-amino}metil)fenil]metanol;
- 18- (4-{2-[6-Etil-4'-(1-etil-1-idroxi-propil)-2'-propilbifenil-3-il]etil}-2-idroxi-metilfenil)metanol;
- 20 19- {4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-idroxi-propil)-2'-propilbifenil-3-ilmetoxi]-2-idroxi-metilfenil}metanol;
- 20- (4-{{6-Etil-4'-(1-etil-1-idroxi-propil)-2'-propilbifenil-3-ilamino]metil}-2-idroximetilfenil)metanol;
- 25 21- [4-({[6-Etil-4'-(1-etil-1-idroxi-propil)-2'-propilbifenil-3-il]metilamino}metil)-2-idroximetilfenil]meta-
nol;
- 22- [4-({Etil-[6-etil-4'-(1-etil-1-idroxi-propil)-2'-propilbifenil-3-il]amino}metil)-2-idroximetilfenil]metanol;
- 30 23- [4-({[6-Etil-4'-(1-etil-1-idroxi-propil)-2'-propilbifenil-3-il]propilamino}metil)-2-idroximetilfenil]meta-
nol;
- 24- (4-{2-[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-il]etil}-2-idroximetilfe-
nil)metanol;
- 35 25- {4-[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-iloximetil]-2-idroximetil-
fenil}metanol;
- 40 26- {4-[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-ilmetoxi]-2-idroximetilfe-
nil}metanol;
- 27- (4-{{6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-ilamino]metil}-2-idroxi-
metilfenil)metanol;
- 45 28- [4-({[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-il]metilamino}metil)-2-
idroximetilfenil]metanol;
- 29- [4-({N-Etil[6-etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-il]amino}metil)-2-
idroximetilfenil]metanol;
- 50 30- [4-({[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-il]-N-propil-ami-
no}metil)-2-idroximetilfenil]metanol;
- 55 31- (4-{{4'-(1-Etil-1-idroxi-propil)-6,2'-dimetilbifenil-3-ilamino]metil}-2-idroximetilfenil)metanol.

60

65

ES 2 337 990 T3

Los compuestos de la presente invención son abarcados por la fórmula general (I) tal como se describe a continuación y pueden prepararse de acuerdo con los esquemas de reacción que se presentan en la figura 1.



en la que:

20 - X-Y representan los enlaces de estructuras siguientes:

-CH₂-CH₂-

-CH₂-O.

25 -O-CH₂-

-CH₂-N(R₄)-

30 Teniendo R₄ los significados que se dan a continuación

- R₁ representa un radical metilo o un radical etilo,

- R₂ representa un radical etilo, un radical propilo o un radical isopropilo,

35 - R₃ representa un radical etilo o un radical trifluorometilo,

- R₄ representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un radical etilo o un radical propilo.

40 Cuando -X-Y- representa un enlace de estructura -CH₂-O- o -CH₂-N (R₄)-, los compuestos de fórmula (Ia) se preparan preferiblemente a partir de los compuestos (1) y (2), obtenidos de acuerdo con los esquemas de reacción de la figura 2.

45 Los compuestos (1) (en el caso en el que Y = O) y (2) pueden obtenerse respectivamente a partir de los compuestos (4) y (9), en primer lugar mediante formación de los derivados trifluorometano sulfonato (respectivamente (5) y (10)) en presencia de anhídrido trifluorometanosulfónico y de una base tal como trietilamina en diclorometano. Después, mediante una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki con los derivados ácido borónico (6) en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), se obtienen respectivamente los derivados (7) y (11), y a continuación reacción de acoplamiento con los derivados bromados (8) en presencia de carbonato de potasio en metiletilcetona. En el caso en el que Y = NR₄, el compuesto (1) puede obtenerse a partir del compuesto (12), en primer lugar mediante una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki con el derivado ácido borónico (13) en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), se obtiene el derivado (14) y a continuación mediante reacción de acoplamiento con los derivados bromados (8) en presencia de hidruro de sodio en dimetilformamida.

55 Cuando -X-Y- representa un enlace de estructura -CH₂-CH₂-, los compuestos de fórmula (Ia) presentes en la figura 1 se preparan a partir de los compuestos (3), obtenidos de acuerdo con el esquema de reacción que se presenta en la figura 3.

60 Mediante reacción de tipo Suzuki de los derivados de trifluorometanosulfonato (5) con los derivados de ácido borónico (15) en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como 1,2-dimetoxietano, se obtienen los compuestos (16). Estos últimos se transforman en compuestos (18) mediante una reacción de tipo Horner-Emmons con el compuesto (17) y después en compuestos (19) mediante protección de la función cetónica en forma de dioxolano (etilenglicol, ácido paratoluenosulfónico, tolueno). Mediante reducción del doble enlace en presencia de paladio sobre carbono en un disolvente tal como metanol, se obtienen los compuestos (3).

El compuesto (6) puede obtenerse de acuerdo con el esquema de reacción de la figura 4.

ES 2 337 990 T3

Los compuestos (8) y (17) pueden obtenerse de acuerdo con el esquema de reacción de la figura 5.

Los compuestos (12) y (13) pueden obtenerse de acuerdo con el esquema de reacción de la figura 6.

5 El compuesto (15) puede obtenerse de acuerdo con el esquema de reacción de la figura 7.

Cuando R₃ representa el radical trifluorometilo, los compuestos (I) pueden obtenerse a partir del derivado bromado correspondiente mediante formación del derivado de magnesio o litio y después reacción con hexafluoroacetona.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención presentan propiedades biológicas análogas a las de la vitamina D, particularmente las propiedades de transactivación de los elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE), tales como una actividad agonista o antagonista frente a receptores de la vitamina D o a sus derivados. Por vitaminas D o sus derivados se entiende, por ejemplo, los derivados de la vitamina D₂ o D₃ y en particular la 1,25-dihidroxitivitamina D₃ (calcitriol).

15 Esta actividad agonista frente a receptores de la vitamina D o a sus derivados puede demostrarse "in vitro" mediante métodos reconocidos en el campo del estudio de la transcripción génica (Hansen *et al.*, The Society For Investigative Dermatology, vol. 1, N° 1, abril de 1996).

20 Las propiedades biológicas análogas a la vitamina D también pueden medirse mediante la capacidad del producto para inducir la diferenciación de las células de leucemia promielocítica HL60. El protocolo, así como los resultados obtenidos con los compuestos de acuerdo con la invención, se describen en el ejemplo 8 de la presente solicitud.

25 Como ejemplo, la actividad agonista de VDR puede ensayarse en la línea celular HeLa, mediante cotransfección de un vector de expresión del receptor VDR humano y del plásmido informador p240Hase-CAT. La actividad agonista también puede caracterizarse en este sistema de cotransfección, mediante la determinación de la dosis necesaria para alcanzar el 50% de la actividad máxima del producto (CA50). El detalle del protocolo de este ensayo, así como los resultados obtenidos con los compuestos de acuerdo con la invención, se describen en el ejemplo 9 de la presente solicitud.

30 Las propiedades biológicas análogas a la vitamina D también pueden medirse mediante la capacidad del producto para inhibir la proliferación de los queratinocitos humanos normales (QHN en cultivo). El producto se añade a QHN cultivados en condiciones que favorecen el estado proliferativo. El producto se deja en contacto con las células durante cinco días. El número de células proliferativas se mide mediante incorporación de Bromodesoxiuridina (BRdU) en el ADN. El protocolo de este ensayo, así como los resultados obtenidos con los compuestos de acuerdo con la invención, se describen en el ejemplo 10 de la presente solicitud.

La presente invención también se refiere a, como medicamento, los compuestos descritos anteriormente.

40 Los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente convenientes en los siguientes campos de tratamiento:

- 45 1) Para tratar las afecciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de la diferenciación o de la proliferación de los queratinocitos o de los sebocitos, particularmente para tratar los acné vulgares, comedonianos, polimorfos, rosáceas, acné nodulístico, conglobata, acné seniles, acné secundarios tales como acné solar, medicamentoso o profesional;
- 50 2) Para tratar trastornos de la queratinización, particularmente ictiosis, estados ictiosiformes, enfermedad de Darier, queratodermias palmoplantares, leucoplasias y estados leucoplasiformes, liquen cutáneo o mucoso (bucal);
- 55 3) Para tratar otras afecciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de la queratinización con un componente inflamatorio y/o inmunoalérgico y, particularmente, todas las formas de psoriasis ya sea cutánea, mucosa o ungueal, e incluso el reumatismo psoriático, o también atopia cutánea, tal como eccema o atopia respiratoria o también hipertrofia gingival;
- 60 4) Para tratar algunas afecciones inflamatorias que no presentan trastorno de la queratinización, tales como eccema atópico y alergias de contacto;
- 65 5) Para tratar todas las proliferaciones dérmicas o epidérmicas, ya sean benignas o malignas, sean o no de origen viral tales como verrugas vulgares, verrugas planas y epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis orales o floridas y las proliferaciones que pueden ser inducidas por los rayos ultra-violeta, particularmente en el caso de epiteloma baso y espinocelulares;
- 6) Para tratar otros trastornos dermatológicos tales como dermatosis bulosas y enfermedades del colágeno;

ES 2 337 990 T3

- 7) Para prevenir o tratar los signos del envejecimiento de la piel, ya sea fotoinducido o cronológico o para reducir las pigmentaciones y las queratosis actínicas, o todas las patologías cutáneas asociadas al envejecimiento cronológico o actínico;
- 5 8) Para prevenir o tratar trastornos de la cicatrización o para prevenir o reparar las estrías;
- 9) Para luchar contra los trastornos de la función sebácea tales como hiperseborrea del acné o seborrea simple o también eccema seborreico;
- 10 10) Para tratar algunos trastornos oftalmológicos, particularmente las corneopatías;
- 11) En el tratamiento o la prevención de estados cancerosos o precancerosos de cánceres que presentan o que pueden ser inducidos para presentar receptores de vitamina D, tales como, aunque sin limitación, cáncer de mama, leucemia, síndromes mielodisplásicos y linfomas, carcinomas de las células del epitelio de malpighi y cánceres gastrointestinales, melanomas, y osteosarcoma;
- 15 12) En el tratamiento de afecciones inflamatorias tales como artritis o poliartritis reumatoide;
- 13) En el tratamiento de cualquier afección de origen viral a nivel cutáneo o general;
- 20 14) En la prevención o el tratamiento de la alopecia de diferentes orígenes, particularmente la alopecia debida a la quimioterapia o a las radiaciones;
- 15) En el tratamiento de afecciones dermatológicas o generales con componente inmunológico;
- 25 16) En el tratamiento de afecciones inmunitarias, tales como enfermedades auto-inmunes (como, aunque sin limitación, diabetes mellitus de tipo 1, esclerosis en placas, lupus y las afecciones de tipo lupus, asma, glomerulonefritis, etc.), de las disfunciones selectivas del sistema inmunitario (por ejemplo el SIDA) y la prevención del rechazo inmune [como los rechazos de injertos (por ejemplo de riñón, corazón, médula ósea, hígado, islotes pancreáticos o todo el páncreas, piel, etc.) o la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped];
- 30 17) En el tratamiento de afecciones endocrinas, dado que los análogos de la vitamina D pueden modular la secreción hormonal tal como el aumento de la secreción de insulina o la supresión selectiva de la secreción de la hormona paratiroidea (por ejemplo en insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo secundario);
- 35 18) En el tratamiento de afecciones caracterizadas por una gestión anormal del calcio intracelular; y
- 40 19) En el tratamiento y/o la prevención de carencias de vitamina D y otras afecciones de la homeostasis de los minerales en el plasma y los huesos, tal como raquitismo, osteomalacia, osteoporosis, particularmente en el caso de las mujeres menopáusicas, osteodistrofia renal, trastornos de la función paratiroidea.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto tal como se ha definido anteriormente en un soporte farmacéuticamente aceptable.

La administración de los compuestos de acuerdo con la invención puede realizarse por vía enteral, parenteral, tópica u ocular.

Por vía enteral, las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de comprimidos, de cápsulas duras, de grageas, de jarabes, de suspensiones, de soluciones, de polvos, de gránulos, de emulsiones, de suspensiones de microsferas o nanoesferas o de vesículas lipídicas o poliméricas que permiten una liberación controlada.

Por vía parenteral, las composiciones pueden presentarse en forma de soluciones o suspensiones para perfusión o para inyección.

Los compuestos de acuerdo con la invención se administran generalmente a una dosis diaria de aproximadamente 0,001 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y preferiblemente de aproximadamente 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal en de 1 a 3 tomas.

Por vía tópica, las composiciones farmacéuticas a base de compuestos de acuerdo con la invención son para el tratamiento de la piel, del cuero cabelludo y de las mucosas y se presentan en forma de ungüentos, de cremas, de leches, de pomadas, de polvos, de tampones embebidos, de soluciones, de geles, de sprays, de lociones o de suspensiones. Éstas también pueden presentarse en forma de suspensiones de microsferas o nanoesferas o de vesículas lipídicas o poliméricas o de parches poliméricos y de hidrogeles que permiten una liberación controlada. Estas composiciones por vía tópica pueden presentarse en forma anhidra, o en forma acuosa de acuerdo con la indicación clínica.

Por vía ocular, son principalmente colirios.

ES 2 337 990 T3

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

5 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden aplicarse también en el campo cosmético, en particular en la higiene corporal y capilar y particularmente para el tratamiento de las pieles con tendencia al acné, para el crecimiento del cabello, o para frenar su caída, para luchar contra el aspecto graso de la piel o del cabello, en la protección contra los efectos perjudiciales del sol o en el tratamiento de las pieles secas, para prevenir y/o tratar el envejecimiento cutáneo fotoinducido o cronológico.

10 La presente invención también prevé, por lo tanto, una composición cosmética que contiene, en un soporte cosméticamente aceptable, al menos un compuesto tal como se ha definido anteriormente.

15 Esta composición cosmética puede presentarse particularmente en forma de una crema, de una leche, de una loción, de un gel, de una suspensión de microesferas o nanoesferas o de vesículas lipídicas o poliméricas, de un jabón o de un champú.

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

En los campos farmacéutico y cosmético, los compuestos de acuerdo con la invención pueden emplearse ventajosamente en combinación con aditivos inertes o incluso farmacodinámica o cosméticamente activos o combinaciones de estos aditivos y particularmente:

- 25 - agentes humectantes;
- agentes mejoradores del sabor;
- 30 - agentes conservantes tales como ésteres del ácido parahidroxibenzoico
- agentes estabilizantes;
- agentes reguladores de humedad;
- 35 - agentes reguladores de pH;
- agentes modificadores de presión osmótica;
- 40 - agentes emulsionantes;
- filtros UV-A y UV-B;
- 45 - anti-oxidantes tales como α -tocoferol, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, Superóxido Dismutasa, Ubiquinol o algunos quelantes de metales;
- agentes despigmentantes tales como hidroquinona, ácido azelaico, ácido cafeico o ácido kójico;
- 50 - emolientes;
- agentes hidratantes como glicerol, PEG 400, tiamorfolina y sus derivados o urea;
- 55 - agentes antiseborreicos o anti-acné, tales como S-carboximetilcisteína, S-bencil-cisteamina, sus sales y sus derivados, o peróxido de benzoílo;
- antibióticos como eritromicina y sus ésteres, neomicina, clindamicina y sus ésteres, tetraciclina;
- 60 - agentes antifúngicos tales como ketoconazol o polimetilen-4,5 isotiazolinonas-3;
- agentes que favorecen el crecimiento del cabello, como Minoxidil (2,4-diamino-6-piperidin-pirimidin-3-óxido) y sus derivados, Diazóxido (7-cloro 3-metil 1,2,4-benzotiadiazin-1,1-dióxido) y fenitoína (5,4-difenilimidazolidin-2,4-diona);
- 65 - agentes anti-inflamatorios no esteroideos;
- carotenoides y, particularmente β -caroteno;

ES 2 337 990 T3

- agentes anti-psoriáticos tales como antralina y sus derivados;
- ácidos eicosa-5,8,11,14-tetraicoico y eicosa-5,8,11-triicoico, sus ésteres y las amidas;
- 5 - retinoides, es decir ligandos de los receptores RAR o RXR, naturales o sintéticos;
- corticosteroides o estrógenos
- 10 - α -hidroxi ácidos y α -ceto ácidos o sus derivados, tales como los ácidos láctico, málico, cítrico, glicólico, mandélico, tártrico, glicérico, ascórbico, así como sus sales, amidas o ésteres, o β -hidroxi ácidos o sus derivados, tales como ácido salicílico así como sus sales, amidas o ésteres;
- bloqueantes de los canales iónicos tales como los canales de potasio;
- 15 - o también, más particularmente para las composiciones farmacéuticas, en asociación con medicamentos que se sabe que interfieren con el sistema inmunitario (por ejemplo, ciclosporina, FK 506, glucocorticoides, anticuerpos monoclonales, citoquinas o factores de crecimiento...).

20 Por supuesto, el especialista en la técnica se encargará de seleccionar el o los eventuales compuestos a añadir a estas composiciones de tal manera que las propiedades ventajosas de los compuestos de la presente invención no se alteren o no se alteren sustancialmente mediante la adición prevista.

25 A continuación se proporcionarán, a título ilustrativo y sin ningún carácter limitante, ejemplos de obtención de compuestos activos de acuerdo con la invención, tales como los mencionados anteriormente, así como diversas formulaciones concretas a base de dichos compuestos y ensayos de evaluación de la actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la invención.

30 Ejemplo 1

{5-[4'-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetil-fenil}-metanol

35 (a) *1-(4-Hidroxi-3-propil-fenil)-propan-1-ona*

En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 7,1 g (53 mmoles) de cloruro de aluminio en 70 ml de nitrobenzeno. La mezcla se calienta a 70°C hasta la completa disolución. A continuación se enfría a 0°C y se añaden 7,2 ml (52 mmoles) de 2-propilfenol. Se deja subir la temperatura a temperatura ambiente y después se calienta a 40°C. A continuación se añaden 4,6 ml (52 mmoles) de cloruro de propionilo, gota a gota. El medio de reacción se calienta a 40°C durante 2 horas y después se agita 48 horas a temperatura ambiente. A continuación se vierte en hielo con 20 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de la extracción con éter etílico, la fase orgánica se lava con sosa 2 N. Las fases acuosas se acidifican con ácido clorhídrico y se extraen con éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. El sólido negro obtenido se tritura en heptano, se filtra y se seca. Se obtienen 3,5 g (35%) del producto esperado en forma de un polvo negro.

(b) *1,1,1-Trifluoro-metanosulfonato de 4-propionil-2-propil-fenilo*

50 En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 3,4 g (18 mmoles) de 1-(4-Hidroxi-3-propil-fenil)-propan-1-ona en 100 ml de diclorometano. El medio de reacción se enfría a 0°C y después se añaden 3,3 ml (23 mmoles) de tietilamina. 15 minutos después, se añaden 4,3 ml (26 mmoles) de anhídrido trifluorometanosulfónico. 1 hora después, el medio se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (70/30). Después de la evaporación de los disolventes, se obtienen 5,4 g (93%) del producto esperado en forma de un aceite marrón.

(c) *3-Bromo-4-metil-fenilamina*

60 En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 30 g (139 mmoles) de 2-bromo-4-nitrotolueno en 180 ml de agua, 400 ml de etanol y 110 ml de ácido acético. El medio se calienta a 70°C y se añaden, en pequeñas fracciones, 31 g (556 mmoles) de hierro. Se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 horas y a continuación, después del enfriamiento, se añaden lentamente 180 ml de amoniaco al 34%. La mezcla se filtra sobre celite y la fase orgánica se extrae con agua y acetato de etilo. A continuación se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. Se obtienen 25,5 g (100%) del producto esperado en forma de un aceite marrón.

ES 2 337 990 T3

(d) 3-Bromo-4-metil-fenol

En un matraz, se introducen 25 g (134 mmoles) de 2-bromo-4-aminotolueno en 400 ml de ácido sulfúrico 1 M y después la mezcla se enfría a 0°C. Se añaden 13 g (190 mmoles) de nitrito de sodio en solución en 30 ml de agua y después 21 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 horas. A continuación, se extrae con éter etílico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (90/10) y se obtienen 12,1 g (48%) del producto esperado en forma de un aceite marrón.

(e) 2-Bromo-4-etoximetoxi-1-metil-benceno

En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 12,1 g (65 mmoles) de 3-bromo-4-metil-fenol en 100 ml de dimetilformamida seca. A 0°C, se añaden lentamente 3,1 g (78 mmoles) de hidruro de sodio al 60%. 1 hora después, se añaden 7,3 ml (78 mmoles) de cloruro de metoxietilo, gota a gota. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (85/15) y se obtienen 13,2 g (83%) del producto esperado en forma de un aceite.

(f) Ácido 5-etoximetoxi-2-metil-fenilborónico

En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 1,4 g (59 mmoles) de virutas de magnesio en tetrahydrofurano. Se añaden lentamente 13,2 g (54 mmoles) de 2-Bromo-4-etoximetoxi-1-metil-benceno diluidos en un poco de THF. El medio se lleva a la temperatura de reflujo durante 20 minutos. A continuación se añade, por medio de una cánula, a 15 ml (65 mmoles) de borato de triisopropilo. La mezcla se solidifica y a continuación se vierte en una solución de ácido clorhídrico 1 N y se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. Se obtienen 9,8 g (87%) del producto esperado en forma de un aceite marrón.

(g) 1-(5'-Etoximetoxi-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il)-propan-1-ona

En un matraz y en corriente de nitrógeno, 1,56 g (7,4 mmoles) de ácido 5-etoximetoxi-2-metil-fenilborónico, 2 g (6,2 mmoles) de 1,1,1-Trifluoro-metanosulfonato de 4-propionil-2-propil-fenilo, 517 mg (12 mmoles) de cloruro de litio y 7,4 ml de una solución de carbonato de potasio 2 M se disuelven en 50 ml de 1,2-dimetoxietano. La mezcla se lleva a la temperatura de reflujo durante 10 horas. A continuación se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. Se obtiene un aceite marrón que se utiliza tal cual en lo sucesivo en la síntesis.

(h) 1-(5'-Hidroxi-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il)-propan-1-ona. CS 755.064

La 1-(5'-Etoximetoxi-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il)-propan-1-ona, obtenida en la etapa (g), se disuelve en metanol y se añaden varias gotas de ácido sulfúrico. La agitación se mantiene durante toda la noche y después el medio se extrae con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (75/25) y se obtienen 1,53 g (88%) del producto esperado en forma de un aceite marrón.

(i) 4-Hidroximetil-ftalato de dimetilo

En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 50 g (260 mmoles) de anhídrido trimelítico en 500 ml de dioxano. Se añaden, gota a gota, 520 ml (520 mmoles) de borano (1 M/THF) y se agita 48 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte, a continuación, lentamente en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. El residuo se disuelve en 400 ml de metanol y se añaden 5 ml de ácido sulfúrico. Se calienta a 80°C durante una noche. El metanol se evapora y el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. Se obtienen 52,7 g (90%) del producto esperado en forma de un aceite amarillo.

(j) 4-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-ftalato de dimetilo

En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 19 g (84,8 mmoles) de 4-hidroximetil-ftalato de dimetilo en 250 ml de dimetilformamida. Se añaden 14 g (93 mmoles) de cloruro de *terc*-butildimetilsilano y 8 g (118 mmoles) de imidazol. El medio de reacción se agita 3 horas a temperatura ambiente, a continuación se concentra y el residuo

ES 2 337 990 T3

se disuelve en éter y después se filtra. El filtrado se evapora y el producto se purifica por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (50/50) y se obtienen 23,7 g (83%) del producto esperado en forma de un aceite amarillo.

5

(k) [4-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol

En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 17,8 g (469 mmoles) de hidruro de litioaluminio en 800 ml de éter etílico. A 0°C, se añade, gota a gota, una solución de 66,4 g (196 mmoles) de 4-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-ftalato de dimetilo en 200 ml de éter y 100 ml de THF. El medio de reacción se agita a 0°C durante 2 horas. Muy lentamente, se añaden 18 ml de agua, 18 ml de una solución de sosa al 15%, y después 54 ml de agua. El precipitado formado se filtra, se aclara con éter y el filtrado se evapora. Se obtienen 52 g (94%) del producto esperado en forma de un aceite incoloro.

15

(l) Benzoato de 2-benzoiloximetil-4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)encilo

En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 40 g (141 mmoles) de [4-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol en 400 ml de THF. A 0°C, se añaden 49 ml (352 mmoles) de dietilamina y después, gota a gota, 34,5 ml (297 mmoles) de cloruro de benzoilo. El medio de reacción precipita y se añaden a continuación 350 mg (2,8 mmoles) de dimetilaminopiridina. Se deja subir la temperatura a temperatura ambiente durante una noche. El medio se filtra y el sólido se lava con acetato de etilo. El filtrado se evapora y el residuo se recoge con diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y después con agua. A continuación se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtienen 69,5 g (100%) del producto esperado en forma de un aceite anaranjado.

25

(m) Benzoato de 2-benzoiloximetil-4-hidroxi-metil)encilo

En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 69 g (140 mmoles) de benzoato de 2-benzoiloximetil-4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)encilo en 450 ml de acetato de etilo. Se añaden 178 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M/THF). El medio se agita 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y acetato de etilo (40/60) y se obtienen 46,6 g (88%) del producto esperado en forma de un polvo blanco de punto de fusión 92°C.

35

(n) Bromuro de (3,4-bis-benzoiloximetil)encilo

40

En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 40 g (106 mmoles) de benzoato de 2-benzoiloximetil-4-hidroxi-metil)encilo en 500 ml de diclorometano y 77,6 g (234 mmoles) de tetrabromuro de carbono. A 0°C se añade, gota a gota, una solución de 61,3 g (233 mmoles) de trifenilfosfina en 200 ml de diclorometano. Se deja subir la temperatura a temperatura ambiente durante 2 horas. El medio de reacción se vierte en agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y acetato de etilo (70/30) y se obtienen 32,6 g (70%) del producto esperado en forma de un polvo blanco.

45

(o) 1-[5'-(3,4-Bis-benzoiloximetil-benciloxi)-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il]-propan-1-ona

50

En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 1,5 g (5,4 mmoles) de 1-(5'-Hidroxi-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il)-propan-1-ona, 2,5 g (5,7 mmoles) de bromuro de (3,4-bis-benzoiloximetil)encilo y 750 mg (5,4 mmoles) de carbonato de potasio en 50 ml de metiletilcetona. La mezcla se lleva a la temperatura de reflujo durante toda una noche y a continuación, después del enfriamiento, se filtra sobre celite. El filtrado se extrae con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (85/15) y se obtienen 1,93 g (56%) del producto esperado en forma de un aceite amarillo oscuro.

55

60

(p) 1-[5-(3,4-Bis-hidroxi-metil-benciloxi)-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il]-propan-1-ona

En un matraz, se disuelven 1,9 g (3 mmoles) de 1-[5'-(3,4-Bis-benzoiloximetil-benciloxi)-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il]-propan-1-ona en 40 ml de una solución metanólica al 2% de carbonato de potasio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. A continuación se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (70/30) y se obtienen 890 mg (69%) del producto esperado.

65

ES 2 337 990 T3

(q) *{5-[4'-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-ilo-ximetil]-2-hidroxi-metil-fenil}-metanol*

En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 890 mg (2 mmoles) de 1-[5'-(3,4-Bis-hidroxi-metil-ben-ciloxi)-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il]-propan-1-ona en 40 ml de THF seco. A 0°C, se añaden 4,1 ml (12 mmoles) de bromuro de etilmagnesio. A temperatura ambiente, el medio de reacción se agita 1 hora y 30 minutos y después se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (50/50) y se obtienen 550 mg (64%) de {5-[4'-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-ilo-ximetil]-2-hidroxi-metil-fenil}-metanol en forma de cristales blancos de punto de fusión 97°C.

Ejemplo 2

15 *{5-[6,2'-Dietil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-bifenil-3-ilo-ximetil]-2-hidroxi-metil-fenil}-metanol*

(a) *4-Bromo-2-etil-fenol*

En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 5,57 g (45 mmoles) de 2-etilfenol en 250 ml de cloroformo. Se añaden, en pequeñas fracciones, 43,4 g (90 mmoles) de tribromuro de tetrabutilamonio. El medio se agita 1 hora a temperatura ambiente, y después, se hidroliza con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. Se obtienen 9,1 g (100%) del producto esperado en forma de un aceite amarillo.

25 (b) *(4-Bromo-2-etil-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano*

De manera análoga al ejemplo 1(j), a partir de 9,1 g (45 mmoles) de 4-Bromo-2-etil-fenol, se obtienen, después de purificación por cromatografía en columna de sílice eluída con heptano, 11,9 g (83%) del producto esperado en forma de un aceite incoloro.

30 (c) *1-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo-xi)-3-etil-fenil]-propan-1-ol*

En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 11,9 g (38 mmoles) de (4-Bromo-2-etil-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano en 200 ml de THF. El medio de reacción se enfría a -78°C y se añaden, gota a gota, 16,6 ml (41 mmoles) de n-Butillitio (2,5 M/THF). 30 minutos después, se añaden, gota a gota, 3,2 ml (45 mmoles) de aldehído propiónico. El medio se agita durante 3 horas a -78°C. A continuación, se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. Se obtienen 11,1 g (100%) del producto esperado en forma de un aceite incoloro.

40 (d) *1-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo-xi)-3-etil-fenil]-propan-1-ona*

En un matraz, se introducen 11,1 g (37 mmoles) de 1-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo-xi)-3-etil-fenil]-propan-1-ol en 100 ml de diclorometano y se añaden 32,8 g (377 mmoles) de dióxido de manganeso. El medio se agita durante una noche a temperatura ambiente. A continuación se filtra sobre celite y se aclara con diclorometano. El filtrado se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y acetato de etilo (90/10) y se obtienen 6,8 g (62%) del producto esperado en forma de un aceite anaranjado.

(e) *1-(3-Etil-4-hidroxi-fenil)-propan-1-ona*

50 De manera análoga al ejemplo 1(m), a partir de 6,8 g (23 mmoles) de 1-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo-xi)-3-etil-fenil]-propan-1-ona en 50 ml de THF, se obtienen 4,1 g (100%) del producto esperado en forma de un aceite de color beige.

(f) *1,1,1-Trifluoro-metanosulfonato de 2-etil-4-propionil-fenilo*

55 De manera análoga al ejemplo 1(b), mediante reacción de 4,6 g (26,3 mmoles) de 1-(3-Etil-4-hidroxi-fenil)-propan-1-ona con 4,8 ml (28,9 mmoles) de anhídrido trifluorometanosulfónico, se obtienen 8,1 g (99%) del producto esperado en forma de un aceite marrón.

60 (g) *1-bromo-2-etil-5-nitro-benceno*

En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 25 g (165 mmoles) de 4-etilnitrobenceno en 200 ml de diclorometano. Se añaden 20 ml (230 mmoles) de ácido trifluorometanosulfónico y 33 g (115 mmoles) de 1,3-dibromo-5,5-dimetil hidantoína y el medio de reacción se agita 2 horas a temperatura ambiente. Se añade a continuación una solución acuosa saturada de hidrosulfito de sodio. Las fases se separan y la fase orgánica se neutraliza con una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio, y después se lava con agua. A continuación, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtienen 35 g (92%) del producto esperado en forma de un aceite amarillo.

ES 2 337 990 T3

(h) 3-bromo-4-etil-fenilamina

De manera análoga al ejemplo 1(c), mediante reacción de 34 g (148 mmoles) de 1-bromo-2-etil-5-nitro-benceno con 33 g (591 mmoles) de hierro, se obtienen, después de purificación por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (90/10), 27 g (89%) del producto esperado en forma de un aceite amarillo.

(i) 3-bromo-4-etil-fenol

De manera análoga al ejemplo 1(d), mediante reacción de 27 g (135 mmoles) 3-bromo-4-etil-fenilamina con 11 g (162 mmoles) de nitrito de sodio, se obtienen, después de purificación por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (90/10), 13 g (49%) del producto esperado en forma de un aceite marrón.

(j) 1-bromo-2-etil-5-etoximetoxi-benceno

De manera análoga al ejemplo 1(e), mediante reacción de 13 g (65 mmoles) de 3-bromo-4-etil-fenol con 6,7 ml (72 mmoles) de cloruro de metoxietilo, se obtienen, después de purificación por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (90/10), 12 g (76%) del producto esperado en forma de un aceite amarillo.

(k) Ácido 2-etil-5-etoximetoxi-fenilborónico

En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 12 g (49 mmoles) de 1-bromo-2-etil-5-etoximetoxi-benceno en 200 ml de THF seco. El medio de reacción se enfría a -78°C y se añaden, gota a gota, 23 ml (58 mmoles) de n-Butilitio 2,5 M/hexano. 20 minutos después, se añaden lentamente 13,6 ml (59 mmoles) de borato de triisopropilo. La agitación se mantiene 1 hora a -78°C. La mezcla se vierte a continuación en una solución de agua y de ácido clorhídrico, y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (50/50). Después de la evaporación de los disolventes, se obtienen 6,7 g (65%) del producto esperado en forma de cristales blancos.

(l) 1-(5-Etoximetoxi-2,2'-dietil-bifenil-4-il)-propan-1-ona

De manera análoga al ejemplo 1(g), mediante reacción de 2 g (8,9 mmoles) de ácido 2-etil-5-etoximetoxi-fenilborónico con 2,1 g (6,9 mmoles) de 1,1,1-Trifluoro-metanosulfonato de 2-etil-4-propionil-fenilo, se obtiene un aceite negro que se utiliza tal cual en lo sucesivo en la síntesis.

(m) 1-(2,2'-Dietil-5'-hidroxi-bifenil-4-il)-propan-1-ona

De manera análoga al ejemplo 1(h), a partir de 1-(5'-Etoximetoxi-2,2'-dietil-bifenil-4-il)-propan-1-ona, se obtienen, después de purificación por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (50/50), 1,6 g (86%) del producto esperado en forma de un aceite amarillo.

(n) 1-[5'-(3,4-Bis-benzoiloximetil-benciloxi)-2,2'-dietil-bifenil-4-il]-propan-1-ona

De manera análoga al ejemplo 1(o), mediante reacción de 1,67 g (5,9 mmoles) de 1-(2,2'-Dietil-5'-hidroxi-bifenil-4-il)-propan-1-ona con 2,73 g (6,2 mmoles) de bromuro de (3,4-bis-benzoiloximetil)bencilo, se obtienen, después de purificación por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (95/5), 1,88 g (50%) del producto esperado en forma de un aceite.

(o) 1-[5'-(3,4-Bis-hidroximetil-benciloxi)-2,2'-dietil-bifenil-4-il]-propan-1-ona

De manera análoga al ejemplo 1(p), a partir de 1,8 g (2,9 mmoles) de 1-[5'-(3,4-Bis-benzoiloximetil-benciloxi)-2,2'-dietil-bifenil-4-il]-propan-1-ona, se obtienen, después de purificación por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (40/60), 840 mg (68%) del producto esperado en forma de un aceite incoloro.

ES 2 337 990 T3

(p) *{5-[6,2'-Dietil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetil-fenil}metanol*

De manera análoga al ejemplo 1(q), mediante reacción de 840 mg (1,9 mmoles) de 1-[5'-(3,4-Bis-hidroximetil-benciloxi)-2,2'-dietil-bifenil-4-il]-propan-1-ona con 5,2 ml (16 mmoles) de bromuro de etilmagnesio (3 M/éter), se obtienen, después de purificación por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (40/60), 254 mg (29%) de {5-[6,2'-Dietil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetil-fenil}-metanol en forma de cristales blancos de punto de fusión 93°C.

10 Ejemplo 3

{4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-2'-propil-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetil-fenil}-metanol

(a) *1-(5'-Etoximetoxi-2'-etil-2-propil-bifenil-4-il)-propan-1-ona*

De manera análoga al ejemplo 1(g), mediante reacción de 1,58 g (7,1 mmoles) de ácido 2-etil-5-etoximetoxifenilborónico obtenido en 2(j) con 1,76 g (5,4 mmoles) de 1,1,1-Trifluoro-metanosulfonato de 4-propionil-2-propilfenilo obtenido en 1(b), se obtiene un aceite marrón que se utiliza sin purificación.

(b) *1-(2'-Etil-5'-hidroxi-2-propil-bifenil-4-il)-propan-1-ona*

De manera análoga al ejemplo 1(h), a partir de 1-(5'-Etoximetoxi-2'-etil-2-propil-bifenil-4-il)-propan-1-ona, se obtienen, después de purificación por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (90/10), 1,28 g (80%) del producto esperado en forma de un aceite.

(c) *1-[5'-(3,4-Bis-benzoiloximetil-benciloxi)-2'-etil-2-propil-bifenil-4-il]-propan-1-ona*

De manera análoga al ejemplo 1(o), mediante reacción de 1,28 g (4,3 mmoles) de 1-(2'-Etil-5'-hidroxi-2-propil-bifenil-4-il)-propan-1-ona con 1,98 g (4,5 mmoles) de bromuro de (3,4-bis-benzoiloximetil)bencilo, se obtiene un aceite que se utiliza sin purificación.

(d) *1-[5'-(3,4-Bis-hidroximetil-benciloxi)-2'-etil-2-propil-bifenil-4-il]-propan-1-ona*

De manera análoga al ejemplo 1(p), a partir de 1-[5'-(3,4-Bis-benzoiloximetil-benciloxi)-2'-etil-2-propil-bifenil-4-il]-propan-1-ona, se obtienen, después de purificación por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (30/70), 830 mg (43%) del producto esperado en forma de un aceite incoloro.

(e) *{4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-2'-propil-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetil-fenil}-metanol*

De manera análoga al ejemplo 1(q), mediante reacción de 830 mg (1,9 mmoles) de 1-[5'-(3,4-Bis-hidroximetil-benciloxi)-2'-etil-2-propil-bifenil-4-il]-propan-1-ona con 5,1 ml (15,2 mmoles) de bromuro de etilmagnesio (3 M/éter), se obtienen, después de purificación por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (40/60), 700 mg (77%) de {4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-2'-propil-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetil-fenil}-metanol en forma de cristales blancos de punto de fusión 101°C.

50 Ejemplo 4

{4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-2'-isopropil-bifenil-3-iloximetil]-2-hidroximetil-fenil}-metanol

(a) *1-(4-Hidroxi-3-isopropil-fenil)-propan-1-ona*

De manera análoga al ejemplo 1(a), mediante reacción de 10 g (73 mmoles) de 2-isopropilfenol con 6,3 ml (73 mmoles) de cloruro de propionilo, se obtienen 4,5 g (32%) del producto esperado en forma de cristales blancos de punto de fusión 105°C.

(b) *1,1,1-Trifluoro-metanosulfonato de 2-isopropil-4-propionil-fenilo*

De manera análoga al ejemplo 1(b), mediante reacción de 4,5 g (24 mmoles) de 1-(4-Hidroxi-3-isopropil-fenil)-propan-1-ona con 4,4 ml (26 mmoles) de anhídrido trifluorometanosulfónico, se obtienen 7,5 g (100%) del producto esperado.

ES 2 337 990 T3

(c) *1-(5'-Etoximetoxi-2'-etil-2-isopropil-bifenil-4-il)-propan-1-ona*

De manera análoga al ejemplo 1(g), mediante reacción de 1,8 g (8 mmoles) de ácido 2-etil-5-etoximetoxi-fenilbónico obtenido en 2(j) con 2 g (6,2 mmoles) de 1,1,1-Trifluoro-metanosulfonato de 2-isopropil-4-propionil-fenilo, se obtiene un aceite marrón que se utiliza sin purificación.

(d) *1-(2'-Etil-5'-hidroxi-2-isopropil-bifenil-4-il)-propan-1-ona*

De manera análoga al ejemplo 1(h), a partir de 1-(5'-Etoximetoxi-2'-etil-2-isopropil-bifenil-4-il)-propan-1-ona, se obtienen, después de purificación por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (80/20), 660 mg (35%) del producto esperado en forma de un aceite incoloro.

(e) *1-[5'-(3,4-Bis-benzoiloximetil-benciloxi)-2'-etil-2-isopropil-bifenil-4-il]-propan-1-ona*

De manera análoga al ejemplo 1(o), mediante reacción de 660 mg (2,2 mmoles) de 1-(2'-Etil-5'-hidroxi-2-isopropil-bifenil-4-il)-propan-1-ona con 1 g (2,3 mmoles) de bromuro de (3,4-bis-benzoiloximetil)bencilo, se obtiene un aceite que se utiliza sin purificación.

(f) *1-[5'-(3,4-Bis-hidroxiometil-benciloxi)-2'-etil-2-isopropil-bifenil-4-il]-propan-1-ona*

De manera análoga al ejemplo 1(p), a partir de 1-[5'-(3,4-Bis-benzoiloximetil-benciloxi)-2'-etil-2-isopropil-bifenil-4-il]-propan-1-ona, se obtienen, después de purificación por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (50/50), 810 mg (83%) del producto esperado en forma de un aceite incoloro.

(g) *{4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-2'-isopropil-bifenil-3-iloximeti]-2-hidroxiometil-fenil}-metanol*

De manera análoga al ejemplo 1(q), mediante reacción de 810 mg (1,8 mmoles) de 1-[5'-(3,4-Bis-hidroxiometil-benciloxi)-2'-etil-2-isopropil-bifenil-4-il]-propan-1-ona con 4,8 ml (15 mmoles) de bromuro de etilmagnesio (3 M/éter), se obtienen, después de purificación por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (35/65), 600 mg (70%) de {4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxi-propil)-2'-isopropil-bifenil-3-iloximeti]-2-hidroxiometil-fenil}-metanol en forma de cristales blancos de punto de fusión 109°C.

Ejemplo 5

40 *{2-[4'-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-il]-etil}-2-hidroxiometil-fenil}-metanol*

(a) *(3-Bromo-4-metil-fenil)-metanol*

En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 15 g (70 mmoles) del ácido 3-bromo-4-metilbenzoico en 150 ml de THF anhidro. Se añaden, gota a gota, 84 ml de borano 1 M/THF y el medio de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Una solución de THF/agua (50/50) se añade lentamente a 0°C y después la mezcla se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. Se obtienen 14,4 g (100%) del producto esperado en forma de un aceite amarillo.

(b) *3-Bromo-4-metil-benzaldehído*

En un matraz, se introducen 14,4 g (72 mmoles) de (3-Bromo-4-metil-fenil)-metanol en 200 ml de diclorometano. Se añaden 62,6 g (72 mmoles) de óxido de manganeso y el medio se agita a temperatura ambiente una noche. La mezcla se filtra sobre celite y el disolvente se evapora. Se obtienen 11,8 g (85%) del producto esperado en forma de un aceite.

(c) *2-(3-Bromo-4-metil-fenil)-[1,3]dioxolano*

En un matraz y en nitrógeno, se introducen 11,8 g (60 mmoles) de 3-Bromo-4-metil-benzaldehído en 150 ml de tolueno. Se añaden 16,5 ml (300 mmoles) de etilenglicol y 571 mg (3 mmoles) de ácido paratoluenosulfónico. Se calienta a la temperatura de reflujo durante 36 horas y se separa el agua formada con ayuda de un montaje Dean-Stark. A temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte en una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y después se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtienen 13 g (89%) del producto esperado en forma de un aceite marrón.

ES 2 337 990 T3

(d) *Ácido 5-[1,3]Dioxolan-2-il-2-metil-fenilborónico*

De manera análoga al ejemplo 2(k), mediante reacción de 11,1 g (46 mmoles) de 2-(3-Bromo-4-metil-fenil)-[1,3]dioxolano con 12,3 ml (55 mmoles) de borato de triisopropilo, se obtienen 6 g (88%) del producto en forma de un aceite.

(e) *6-Metil-4'-propionil-2'-propil-bifenil-3-carbaldehído*

De manera análoga al ejemplo 1(g), mediante reacción de 2 g (6,2 mmoles) de 1,1,1-Trifluoro-metanosulfonato de 4-propionil-2-propil-fenilo con 1,2 g (8 mmoles) de ácido 5-[1,3]Dioxolan-2-il-2-metil-fenilborónico, se obtienen, después de purificación por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (90/10), 1,42 g (78%) del producto en forma de un aceite amarillo claro.

(f) *4-Bromometil-ftalato de dimetilo*

En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 10 g (44,6 mmoles) de 4-Hidroximetil-ftalato de dimetilo obtenido en 1(i) en 75 ml de diclorometano. A 5°C, se añade una solución de 2,1 ml (22 mmoles) de tribromuro de fósforo. 2 horas después, se añade lentamente agua. Después de la decantación, la fase acuosa se extrae con diclorometano, las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Se obtienen 8,8 g (69%) del producto esperado en forma de un aceite amarillo.

(g) *4-(Dietoxi-fosforilmetil)-ftalato de dimetilo*

En un matraz, se introducen 65,7 g (229 mmoles) de 4-bromometil-ftalato de dimetilo en 100 ml (583 mmoles) de trietilfosfita. Se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 horas. El medio se calienta a continuación para eliminar la trietilfosfita. Se obtienen 60,7 g (77%) del producto esperado en forma de un aceite amarillo.

(h) *4-[(Z)-2-(6-Metil-4'-propionil-2'-propil-bifenil-3-il)-vinil]-ftalato de dimetilo*

En un matraz y en corriente de nitrógeno, se introducen 2 g (6 mmoles) de 4-(Dietoxi-fosforilmetil)-ftalato de dimetilo en 50 ml de THF. Se añaden 3 ml de di-isopropilamiduro de litio (2 M/THF) y después 1,42 g (5 mmoles) de 6-Metil-4'-propionil-2'-propil-bifenil-3-carbaldehído. La agitación se mantiene durante 3 días a temperatura ambiente. El medio de reacción se vierte a continuación en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluída con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (90/10). Después de la evaporación de los disolventes, se obtienen 900 mg (39%) del producto esperado en forma de un aceite amarillo.

(i) *4-[(Z)-2-[4'-(2-Etil-[1,3]dioxolan-2-il)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-il]-vinil]-ftalato de dimetilo*

De manera análoga al ejemplo 6(c), a partir de 900 mg (1,9 mmoles) de 4-[(Z)-2-(6-Metil-4'-propionil-2'-propil-bifenil-3-il)-vinil]-ftalato de dimetilo, se obtienen 700 mg (70%) del producto esperado en forma de un aceite amarillo.

(j) *4-[2-[4'-(2-Etil-[1,3]dioxolan-2-il)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-il]-etil]-ftalato de dimetilo*

En un reactor, se introducen 700 mg (1,3 mmoles) de 4-[(Z)-2-[4'-(2-Etil-[1,3]dioxolan-2-il)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-il]-vinil]-ftalato de dimetilo en 15 ml de metanol, 15 ml de acetato de etilo y 1 ml de tietilamina. Se desgasifica el medio de reacción y se añaden 100 mg de paladio sobre carbono (10%) e hidrógeno a presión de 3,5 bares a 80°C. El medio de reacción se filtra, se evapora y se obtienen 640 mg (93%) del producto esperado en forma de un aceite.

(k) *4-[2-[4-(2-Etil-[1,3]dioxolan-2-il)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-il]-etil]-2-hidroximetil-fenil]-metanol*

En un matraz y en nitrógeno, se introducen 182 mg (4,8 mmoles) de hidruro de litioaluminio en 20 ml de THF seco. A 0°C se añade, gota a gota, una solución de 640 mg (1,2 mmoles) de 4-[2-[4'-(2-Etil-[1,3]dioxolan-2-il)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-il]-etil]-ftalato de dimetilo en 5 ml de THF. El medio de reacción se agita 1 hora a temperatura ambiente. Se añaden, a continuación, muy lentamente, 200 µl de agua, y después 200 µl de una solución de sosa al 15% y después 600 µl de agua. El medio se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. Se obtienen 640 mg (100%) del producto esperado en forma de un aceite incoloro.

ES 2 337 990 T3

(l) *1-{5'-[2-(3,4-Bis-hidroximetil-fenil)-etil]-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il}-propan-1-ona*

En un matraz, se introducen 640 mg (1,4 mmoles) de (4-{2-[4'-(2-Etil-[1,3]dioxolan-2-il)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-il]-etil]-2-hidroximetil-fenil)-metanol en 15 ml de acetona y 15 ml de agua. Se añade una punta de espátula de ácido p-toluenosulfónico y la solución se lleva a la temperatura de reflujo durante 2 horas y 30 minutos. A temperatura ambiente, la solución se vierte en una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se evapora. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (30/70). Se obtienen 300 mg (50%) del producto esperado en forma de un aceite incoloro.

(m) *(4-{2-[4'-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-il]-etil]-2-hidroximetil-fenil)-metanol*

De manera análoga al ejemplo 1(q), mediante reacción de 300 mg (0,7 mmoles) de 1-{5'-[2-(3,4-Bis-hidroximetil-fenil)-etil]-2'-metil-2-propil-bifenil-4-il}-propan-1-ona con 1,9 ml (5,6 mmoles) de bromuro de etilmagnesio (3 M/éter), se obtienen, después de purificación en columna de sílice eluida con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (40/60), 180 mg (56%) de (4-{2-[4'-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-6-metil-2'-propil-bifenil-3-il]-etil]-2-hidroximetil-fenil)-metanol en forma de cristales blancos de punto de fusión 76°C.

Ejemplo 6

(4-{[4'-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-6,2'-dimetil-bifenil-3-ilamino]-metil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol

(a) *1-(4-Bromo-3-metil-fenil)-propan-1-ona*

24,7 g (126 mmoles) de 4-bromo-3-metil-benzonitrilo se disuelven en 400 ml de dioxano anhidro, y después el medio se enfría a 0°C. Se añaden 124 ml (372 mmoles) de bromuro de etilmagnesio gota a gota, y después el medio se lleva a temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. El medio de reacción se trata con 250 ml de HCl 3 N, y después se extrae con una mezcla de agua/éter. Se obtiene un sólido blanco después de la trituración en heptano (m = 14,5 g, R = 52%).

(b) *2-(4-Bromo-3-metil-fenil)-2-etil-[1,3]dioxolano*

13 g (57 mmoles) de 1-(4-bromo-3-metil-fenil)-propan-1-ona se disuelven en 130 ml de tolueno. Se añaden 54 ml (800 mmoles) de etilenglicol, y después 1,4 g (7,4 mmoles) de ácido paratoluenosulfónico. El medio se equipa con un montaje de destilación de tipo Dean-Stark y se calienta a 125°C durante 14 horas. Después del tratamiento con una solución de sosa diluida, la fase orgánica se lava con agua y se concentra a presión reducida. Se obtiene un aceite amarillo (m = 13,6 g, R = 88%).

(c) *Ácido 2-metil-4-propionil-bencenoborónico*

1,6 g (65 mmoles) de magnesio se suspenden en 5 ml de THF y 0,5 ml de 1,2-dibromoetano. Se añade un cristal de yodo. Una solución de 13,6 g (50 mmoles) de 2-(4-bromo-3-metil-fenil)-2-etil-[1,3]dioxolano y se añaden lentamente 0,4 ml de 1,2-dibromoetano en 70 ml de THF. El medio se mantiene a la temperatura de reflujo durante 45 minutos después de finalizar la adición, y después se enfría a -78°C. Se añaden 6,2 ml (55 mmoles) borato de trimetilo, y el medio se mantiene a esta temperatura durante 45 minutos. A continuación se añaden 100 ml de HCL 1 N, y el medio se lleva a temperatura ambiente. Después de la decantación y concentración de la fase orgánica, el residuo obtenido se tritura con heptano: se obtiene un sólido beige (m = 5,1 g, R = 54%).

(d) *1-(2,2'-Dimetil-5'-nitro-bifenil-4-il)-propan-1-ona*

En un matraz, se introducen 2,5 g (13 mmoles) de ácido 2-metil-4-propionil-bencenoborónico en 100 ml de dime-toxietano y se añaden 2,2 g (10 mmoles) de 2-bromo-4-nitrotolueno y 13 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato de potasio. El medio se desgasifica durante 10 minutos con un flujo de nitrógeno, y después 580 mg (0,5 mmoles) de tetrakis(trifenil)fosfina paladio. El medio se agita durante 14 horas a 90°C, y después se somete al tratamiento habitual. El residuo se obtiene después de cromatografía en columna de sílice (eluyente acetato de etilo 1/heptano 9) y se obtienen 2,3 g (81%) del producto esperado en forma de un aceite amarillo.

(e) *1-(5'-Amino-2,2'-dimetil-bifenil-4-il)-propan-1-ona*

2,2 g (7,8 mmoles) de 1-(2,2'-dimetil-5'-nitro-bifenil-4-il)-propan-1-ona se disuelven en una mezcla de 80 ml de etanol y 40 ml de agua y 10 ml de ácido acético. La mezcla se calienta a la temperatura de reflujo mientras que se

ES 2 337 990 T3

añaden 1,7 g (31 mmoles) de polvo de hierro. El medio se calienta durante 1 h, y después se trata mediante adición de amoníaco, se enfría y se filtra sobre celite. La solución obtenida se diluye en acetato de etilo, y después se lava con agua, y la fase orgánica se seca y se concentra a presión reducida. Después de cromatografía en columna de sílice (eluyente heptano 60/acetato de etilo 40), se obtiene un aceite amarillo (m = 1,9 g; R = 96%).

5

(f) *(6,2'-Dimetil-4'-propionil-bifenil-3-il)-carbamato de terc-butilo*

800 mg (3,15 mmoles) de 1-(5'-amino-2,2'-dimetil-bifenil-4-il)-propan-1-ona se disuelven en 50 ml de diclorometano. Se añaden 500 μ l (3,5 mmoles) de tietilamina, seguidos de 760 mg (3,5 mmoles) de dicarbonato de di-terc-butilo. El medio se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, y después 2 horas a 50°C. El medio se trata con agua, y después el residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente heptano 3/acetato de etilo 1), para obtener un sólido cristalino amarillo (pf 119°C, m = 1,05 g, R = 94%).

10

(g) *Benzoato de 2-benzoiloximetil-5-[[terc-butoxicarbonil-(6,2'-dimetil-4'-propionil-bifenil-3-il)-amino]-metil]-bencilo*

15

900 mg (2,5 mmoles) de (6,2'-dimetil-4'-propionil-bifenil-3-il)-carbamato de terc-butilo se disuelven en 30 ml de dimetilformamida. Se añaden 110 mg (2,8 mmoles) de hidruro de sodio al 60%, y el medio se agita durante 15 minutos. A continuación se añaden 1,23 g (2,8 mmoles) de bromuro de (3,4-bis-benzoiloximetil)bencilo, y el medio se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de un tratamiento habitual, el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente heptano 8/acetato de etilo 2). Se obtiene un aceite incoloro (m = 1 g, R = 55%).

20

(h) *Benzoato de 2-benzoiloximetil-5-[(6,2'-dimetil-4'-propionil-bifenil-3-ilamino)-metil]-bencilo*

25

1 g (1,4 mmoles) de benzoato de 2-benzoiloximetil-5-[[terc-butoxicarbonil-(6,2'-dimetil-4'-propionil-bifenil-3-il)-amino]-metil]-bencilo se disuelven en 50 ml de diclorometano. Se añaden 1,1 ml (14 mmoles) de ácido trifluoroacético, y el medio se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de la extracción con agua-diclorometano, el producto deseado se obtiene en forma de aceite amarillento, (m = 820 mg, R = 95%).

30

(i) *1-[5'-(3,4-Bis-hidroximetil-bencilamino)-2,2'-dimetil-bifenil-4-il]-propan-1-ona*

800 mg (1,3 mmoles) de benzoato de 2-benzoiloximetil-5-[(6,2'-dimetil-4'-propionil-bifenil-3-ilamino)-metil]-bencilo se disuelven en una solución metanólica de carbonato de potasio al 2%, y el medio se agita durante 1 hora. Después de la extracción con agua/diclorometano, el residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente heptano 30/acetato de etilo 70). Se obtiene un aceite amarillo (m = 470 mg, R = 88%).

35

(j) *(4-[[4'-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-6,2'-dimetil-bifenil-3-ilamino]-metil]-2-hidroximetil-fenil)-metanol*

450 mg (1,1 mmoles) de 1-[5'-(3,4-bis-hidroximetil-bencilamino)-2,2'-dimetil-bifenil-4-il]-propan-1-ona se disuelven en 30 ml de THF. Se añaden 1,5 ml (4,5 mmoles) de bromuro de etilmagnesio, y el medio se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después del tratamiento habitual, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente heptano 1/acetato de etilo 1). Se obtiene un sólido blanco (m = 130 mg; R = 27%).

40

RMN¹H (CDCl₃): 0,80 (t, 6H, J = 7,4 Hz); 1,85 (c, 4H, J = 7,5 Hz); 1,91 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 2,86 (sa, 2H); 4,30 (s, 2H); 4,72 (s, 2H); 4, 73 (s, 2H); 6,45 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 6,55 (dd, 1H, J1 = 2,4 Hz, J2 = 8,1 Hz); 7,04 (m, 2H); 7,15 (m, 1H); 7,24-7,37 (m, 4H).

45

50 Ejemplo 7

Formulaciones

1) *Vía oral*

55

(a) Se prepara la siguiente composición en forma de un comprimido de 0,2 g

60

Compuesto del ejemplo 2	0,005 g
Almidón pregelatinizado	0,065 g
Celulosa microcristalina	0,075 g
Lactosa	0,050 g
65 Estearato de magnesio	0,005 g

ES 2 337 990 T3

Para el tratamiento de la ictiosis, se administra a un individuo adulto de 1 a 3 comprimidos al día durante de 1 a 12 meses según la gravedad del caso tratado.

5 (b) Se prepara una suspensión bebible, que se envasará en ampollas de 5 ml

10	Compuesto del ejemplo 6	0,050 mg
	Glicerina	0,500 g
	Sorbitol al 70%	0,500 g
15	Sacarinato de sodio	0,010 g
	Parahidroxibenzoato de metilo	0,040 g
	Aroma c.s.	
20	Agua purificada c.s.p	5 ml

25 Para el tratamiento del acné, se administra a un individuo adulto 1 ampolla al día durante de 1 a 12 meses según la gravedad del caso tratado.

(c) Se prepara la siguiente formulación que se envasará en cápsulas duras:

30	Compuesto del ejemplo 5	0,0001 mg
	Almidón de maíz	0,060 g
35	Lactosa c.s.p.	0,300 g

Las cápsulas duras utilizadas están constituidas por gelatina, óxido de titanio y un conservante.

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

45 (d) Se prepara la siguiente formulación que se envasará en cápsulas duras:

50	Compuesto del ejemplo 1	0,02 mg
	Ciclosporina	0,050 g
	Almidón de maíz	0,060 g
55	Lactosa c.s.p	0,300 g

Las cápsulas duras utilizadas están constituidas por gelatina, óxido de titanio y un conservante.

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

65

ES 2 337 990 T3

2) *Vía tópica*

(a) Se prepara la siguiente crema de agua en aceite no iónica:

5

Compuesto del ejemplo 5	0,100 g
Mezcla de alcoholes de lanolina emulsivos, de ceras y de aceites refinados, comercializada por la compañía Beiersdorf con la denominación "Eucérine anhydre"	39,900 g
Parahidroxibenzoato de metilo	0,075 g
Parahidroxibenzoato de propilo	0,075 g
Agua desmineralizada estéril c.s.p	100,000 g

10

15

20

Esta crema se aplica sobre una piel psoriática de 1 a 2 veces al día durante de 1 a 12 meses.

25

(b) Se prepara un gel realizando la siguiente formulación:

Compuesto del ejemplo 2	0,001 g
Eritromicina base	4,000 g
Butilhidroxitolueno	0,050 g
Hidroxipropilcelulosa comercializada por la compañía Hercules con el nombre de "KLUCEL HF"	2,000 g
Etanol (a 95°) c.s.p	100,000 g

30

35

40

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

45

(c) Se prepara una loción antiseborreica procediendo a la mezcla de los siguientes ingredientes:

Compuesto del ejemplo 1	0,030 g
Propilenglicol	5,000 g
Butilhidroxitolueno	0,100 g
Etanol (a 95°) c.s.p	100,000 g

50

55

60

Esta loción se aplica dos veces al día sobre un cuero cabelludo seborreico y se constata una mejoría significativa en un plazo comprendido entre 2 y 6 semanas.

65

ES 2 337 990 T3

(d) Se prepara una composición cosmética contra los efectos perjudiciales del sol, procediendo a la mezcla de los siguientes ingredientes:

5	Compuesto del ejemplo 3	1,000 g
	Bencilideno alcanfor	4,000 g
10	Triglicéridos de ácidos grasos	31,000 g
	Monoestearato de glicerol	6,000 g
	Ácido esteárico	2,000 g
15	Alcohol cetílico	1,200 g
	Lanolina	4,000 g
	Conservantes	0,300 g
20	Propilenglicol	2,000 g
	Trietanolamina	0,500 g
	Perfume	0,400 g
25	Agua desmineralizada c.s.p	100,000 g

30 Esta composición se aplica diariamente, y permite luchar contra el envejecimiento fotoinducido.

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

35	Compuesto del ejemplo 5	0,500 g
	Ácido retinoico	0,020 g
40	Alcohol cetílico	4,000 g
	Monoestearato de glicerol	2,500 g
	Estearato de PEG 50	2,500 g
45	Manteca de Karité	9,200 g
	Propilenglicol	2,000 g
	Parahidroxibenzoato de metilo	0,075 g
50	Parahidroxibenzoato de propilo	0,075 g
	Agua desmineralizada estéril c.s.p.	100,000 g

55 Esta crema se aplica sobre una piel psoriática de 1 a 2 veces al día durante 30 días para el tratamiento de un ataque e indefinidamente para un tratamiento de mantenimiento.

60

65

ES 2 337 990 T3

(f) Se prepara un gel tópico procediendo a la mezcla de los siguientes ingredientes:

	Compuesto del ejemplo 2	0,050 g
5	Etanol	43,000 g
	α -tocoferol	0,050 g
	Polímero carboxivinílico comercializado con la denominación	0,500 g
10	"Carbopol 941" por la compañía "Goodrich"	
	Trietanolamina en solución acuosa al 20% en peso	3,800 g
	Agua	9,300 g
15	Propilenglicol csp	100,000 g

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

20

(g) Se prepara una loción capilar anti-caída y para el crecimiento del cabello procediendo a la mezcla de los siguientes ingredientes:

	Compuesto del ejemplo 4	0,05 g
	Compuesto comercializado con la denominación "Minoxidil"	1,00 g
	Propilenglicol	20,00 g
30	Etanol	34,92 g
	Polietilenglicol (masa molecular = 400)	40,00 g
	Butilhidroxianisol	0,01 g
35	Butilhidroxitolueno	0,02 g
	Agua csp	100,00 g

40

Se aplica esta loción de 1 a 2 veces al día durante 3 meses sobre un cuero cabelludo que haya sufrido una caída de cabello e indefinidamente para tratamiento de mantenimiento.

(h) Se prepara una crema anti-acné procediendo a la mezcla de los siguientes ingredientes:

	Compuesto del ejemplo 6	0,050 g
	Ácido retinoico	0,010 g
	Mezcla de estearatos de glicerol y de polietilenglicol (75 moles)	15,000 g
50	comercializada con el nombre de "Gelot 64" por la compañía	
	"GATTEFOSSE"	
	Aceite de carozo polioxietilenado con 6 moles de óxido de etileno	8,000 g
55	comercializado con el nombre de "Labrafil M2130 CS" por la	
	compañía "GATTEFOSSE"	
60	Perhidroescualeno	10,000 g
	Conservantes	cs
	Polietilenglicol (masa molecular = 400)	8,000 g
65	Sal disódica del ácido etilen-diaminotetraacético	0,050 g
	Agua purificada csp	100,000 g

ES 2 337 990 T3

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

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

	Compuesto del ejemplo 2	0,020 g
10	17-valerato de betametasona	0,050 g
	S-carboximetil cisteína	3,000 g
15	Estearato de polioxietileno (40 moles de óxido de etileno) comercializado con el nombre de "Myrj 52" por la compañía "ATLAS"	4,000 g
20	Monolaurato de sorbitán, polioxietilenado con 20 moles de óxido de etileno, comercializado con el nombre de "Tween 20" por la compañía "ATLAS"	1,800 g
25	Mezcla de mono y diestearato de glicerol comercializado con la denominación de "Geleol" por la compañía "GATTEFOSSE"	4,200 g
	Propilenglicol	10,000 g
30	Butilhidroxianisol	0,010 g
	Butilhidroxitolueno	0,020 g
	Alcohol cetosteárico	6,200 g
35	Conservantes	c. s.
	Perhidroescualeno	18,000 g
40	Mezcla de triglicéridos caprílico-cáprico comercializada con la denominación de "Miglyol 812" por la compañía "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
	Trietanolamina (99% en peso)	2,500 g
45	Agua c.s.p	100,000 g

Esta crema se aplica 2 veces al día sobre una piel afectada por dermatosis inflamatoria durante 30 días.

50

55

60

65

ES 2 337 990 T3

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

5	Ácido láctico	5,000 g
	Compuesto del ejemplo 1	0,020 g
	Estearato de polioxietileno (40 moles de óxido de etileno) comercializado con el nombre de "Myrj 52" por la compañía "ATLAS"	4,000 g
10	Monolaurato de sorbitán, polioxietilenado con 20 moles de óxido de etileno, comercializado con el nombre de "Tween 20" por la compañía "ATLAS"	1,800 g
15	Mezcla de mono y diestearato de glicerol comercializada con la denominación de "Geleol" por la compañía "GATTEFOSSE"	4,200 g
20	Propilenglicol	10,000 g
	Butilhidroxianisol	0,010 g
	Butilhidroxitolueno	0,020 g
25	Alcohol cetosteárico	6,200 g
	Conservantes	c. s.
	Perhidroescualeno	18,000 g
30	Mezcla de triglicéridos caprílico-cáprico comercializada con la denominación de "Miglyol 812" por la compañía "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
35	Agua c.s.p	100,000 g

Esta crema se aplica 1 vez al día, y ayuda a luchar contra el envejecimiento ya sea fotoinducido o cronológico.

40

(k) Se prepara el siguiente ungüento anhidro:

45	Compuesto del ejemplo 5	5,000 g
	Aceite de vaselina	50,00 g
	Butilhidrotolueno	0,050 g
50	Vaselina blanca	cs 100 g

Este ungüento se aplica 2 veces al día sobre una piel afectada por dermatosis escamosa durante 30 días.

55

3) *Vía intralesional*

(a) Se prepara la siguiente composición:

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

65

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

ES 2 337 990 T3

(b) Se prepara la siguiente composición:

5	Compuesto del ejemplo 2	0,050 g
	Aceite de oliva	cs 2 g

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

(c) Se prepara la siguiente composición:

15	Compuesto del ejemplo 3	0,1 mg
	Aceite de sésamo	cs 2 g

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

(d) Se prepara la siguiente composición:

25	Compuesto del ejemplo 4	0,001 mg
30	Benzoato de metilo	cs 10 g

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

4) *Vía intravenosa*

a) Se prepara la siguiente emulsión lipídica inyectable:

40	Compuesto del ejemplo 5	0,001 mg
	Aceite de soja	10,000 g
45	Fosfolípido de huevo	1,200 g
	Glicerina	2,500 g
50	Agua para inyectable c.s.p.	100,000 g

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

(b) Se prepara la siguiente emulsión lipídica inyectable:

60	Compuesto del ejemplo 6	0,010 g
	Aceite de algodón	10,000 g
	Lecitina de soja	0,750 g
	Sorbitol	5,000 g
65	DL,α Tocoferol	0,100 g
	Agua para inyectable c.s.p.	100,000 g

ES 2 337 990 T3

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

5

(c) Se prepara la siguiente emulsión lipídica inyectable:

10	Compuesto del ejemplo 1	0,001 g
	Aceite de soja	15,000 g
	Monoglicéridos acetilados	10,000 g
15	Pluronic F-108	1,000 g
	Glicerol	2,500 g
	Agua para inyectable c.s.p.	100,000 g

20

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

25

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

30	Compuesto del ejemplo 2	0,001 g
	Lecitina	16,930 g
	Ácido glicocólico	8,850 g
35	Agua para inyectable c.s.p.	100,000 g

40

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

(e) Se prepara la siguiente composición de ciclodextrina:

45

	Compuesto del ejemplo 5	0,1 mg
	βciclodextrina	0,100 g
50	Agua para inyectable c.s.p.	10,000 g

55

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

(f) Se prepara la siguiente composición de ciclodextrina:

60

	Compuesto del ejemplo 3	0,010 g
	2-hidroxipropilβciclodextrina	0,100 g
65	Agua para inyectable c.s.p.	10,000 g

ES 2 337 990 T3

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

Ejemplo 8

5 *Ensayos de evaluación de la actividad biológica de los compuestos de la invención - Actividad sobre la diferenciación de las células HL60*

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

15 El método utilizado es el siguiente: las células HL60 se siembran en placas de 6 pocillos y después se tratan inmediatamente con un compuesto a ensayar. Después de 4 días de cultivo, las células se incuban con TPA éster de forbol y NBT durante un corto periodo y las células se diferencian, es decir, son positivas a NBT entre las contabilizadas.

20 El efecto inductor de la diferenciación sobre las células HL60 de los compuestos de acuerdo con la invención así como el del compuesto de referencia, el calcitriol, figura en la tabla 1.

Los resultados muestran que los compuestos de los ejemplos 1 a 4 tienen una actividad de inducción de la diferenciación sobre las células HL60 similar a la del calcitriol, teniendo el compuesto del ejemplo 5 incluso una actividad netamente superior.

25 En cuanto al compuesto del ejemplo 6, presenta una peor actividad en comparación con el calcitriol pero sigue siendo, sin embargo, un compuesto muy interesante en comparación con los compuestos del estado de la técnica.

TABLA I

<i>Compuesto ensayado</i>	<i>CA50-HL60 (en nM)</i>
Calcitriol	10,7
Compuesto del ejemplo 1	7,6
Compuesto del ejemplo 2	15,0
Compuesto del ejemplo 3	11,0
Compuesto del ejemplo 4	27,0
Compuesto del ejemplo 5	1,8
Compuesto del ejemplo 6	147

Ejemplo 9

Ensayos de evaluación de la actividad biológica de los compuestos de la invención - Medición de la actividad agonista de VDR (CA50 hVDR)

50 La actividad agonista de VDR de los compuestos de la invención puede ensayarse en la línea celular HeLa mediante cotransfección del vector de expresión del receptor VDR humano y del plásmido informador p240Hase-CAT que contiene la región -1399 a +76 del promotor de la 24-hidroxilasa de rata, clonada cadena arriba de la fase codificante del gen de cloranfenicol-acetil-transferasa (CAT). 18 horas después de la cotransfección, el compuesto a ensayar se añade al medio. Después de 18 horas de tratamiento, la dosificación de la actividad CAT de los lisados celulares se realiza mediante un ensayo ELISA (Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas [*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*], comercializado por Roche Molecular Biochemicals). La actividad agonista puede caracterizarse en este sistema de cotransfección mediante la determinación de la dosis necesaria para alcanzar el 50% de la actividad máxima del compuesto ensayado (CA50).

60 La medición de la actividad agonista de VDR de los compuestos de acuerdo con la invención, así como la del compuesto de referencia, calcitriol, figura en la tabla II.

Estos resultados muestran que los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen actividades comparables a la del calcitriol, teniendo el compuesto del ejemplo 5, también en este caso, una actividad superior.

65 Estos resultados muestran, también en este caso, que el compuesto del ejemplo 6 presenta una peor actividad en comparación con calcitriol, sin embargo, sigue siendo un compuesto muy interesante en comparación con los compuestos del estado de la técnica.

ES 2 337 990 T3

TABLA II

<i>Compuesto ensayado</i>	<i>CA50-hVDR (en nM)</i>
Calcitriol	2,5
Compuesto del ejemplo 1	2,4
Compuesto del ejemplo 2	4,1
Compuesto del ejemplo 3	2,2
Compuesto del ejemplo 4	3,2
Compuesto del ejemplo 5	0,6
Compuesto del ejemplo 6	50

20 Ejemplo 10

Ensayos de evaluación de la actividad biológica de los compuestos de la invención - Actividad sobre la proliferación de los queratinocitos humanos

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

30 El método utilizado es el siguiente: los queratinocitos humanos normales se siembran a baja densidad en una placa de 24 pocillos. Después de 4 horas, los compuestos a ensayar se añaden al medio de cultivo. Después de 5 días de cultivo, la proliferación de los queratinocitos se determina mediante incorporación de 5-bromo-2-desoxiuridina (BrdU) en el ADN. La cantidad de BrdU incorporada se mide a continuación utilizando el ensayo ELISA (Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas [*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*], comercializado por Roche Molecular Biochemicals).

35 El efecto inhibitorio sobre la proliferación de los queratinocitos de los compuestos de acuerdo con la invención y del calcitriol utilizado como compuesto de referencia se resume en la tabla III.

40 El valor CI50 indica la concentración del compuesto ensayado para el que el compuesto inhibe en un 50% la proliferación de los queratinocitos.

Estos resultados permiten mostrar que los compuestos de la invención tienen una actividad inhibitoria sobre la proliferación de los queratinocitos en los mismos intervalos de valor que el calcitriol, el compuesto del ejemplo 5 se destaca con una actividad más de 5 veces superior a la del calcitriol.

45 En cuanto al compuesto del ejemplo 6, éste presenta una peor actividad en comparación con el calcitriol pero sigue siendo, sin embargo, un compuesto muy interesante en comparación con los compuestos del estado de la técnica.

TABLA III

<i>Actividad medida</i>	<i>CI50 - Proliferación de los QHN (en nM)</i>
Calcitriol	15,3
Compuesto del ejemplo 1	16,0
Compuesto del ejemplo 2	53,0
Compuesto del ejemplo 3	15,0
Compuesto del ejemplo 4	26,0
Compuesto del ejemplo 5	2,4
Compuesto del ejemplo 6	122

ES 2 337 990 T3

REIVINDICACIONES

1. Compuestos, **caracterizados** por que se seleccionan, en solitario o en mezclas, entre el grupo constituido por:

- 5 1- {5-[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroxiacetilfenil} metanol;
- 2- {5-[6,2'-Dietil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)bifenil-3-iloximetil]-2-hidroxiacetilfenil} metanol;
- 10 3- {4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroxiacetilfenil} metanol;
- 4- {4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-isopropilbifenil-3-iloximetil]-2-hidroxiacetilfenil} metanol;
- 5- (4-{2-[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]etil}-2-hidroxiacetilfenil)metanol;
- 15 6- {4-[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-ilmetoxi]-2-hidroxiacetilfenil} metanol;
- 7- (4-{[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-ilamino]etil}-2-hidroxiacetilfenil)metanol;
- 20 8- [4-({[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]metilamino} metil)-2-hidroxiacetilfenil]metanol;
- 9- [4-({Etil-[4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]amino} metil)-2-hidroxiacetilfenil]metanol;
- 25 10- [4-({[4'-(1-Etil-1-hidroxiopropil)-6-metil-2'-propilbifenil-3-il]propilamino} metil)-2-hidroxiacetilfenil]metanol;
- 11- (2-Hidroxiacetil-4-{2-[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-il]etil}fenil)metanol;
- 30 12- {2-Hidroxiacetil-4-[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-iloximetil]fenil} metanol;
- 35 13- {2-Hidroxiacetil-4-[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-ilmetoxi]fenil} metanol;
- 14- (2-Hidroxiacetil-4-{[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-ilamino]etil}fenil)metanol;
- 40 15- [2-Hidroxiacetil-4-({N-metil[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-il]amino} metil)fenil]metanol;
- 16- [4-({N-Etil[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-il]amino} metil)-2-hidroxiacetilfenil]metanol;
- 45 17- [2-Hidroxiacetil-4-({[6-metil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-il]N-propil-amino} metil)fenil]metanol;
- 50 18- (4-{2-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-il]etil}-2-hidroxiacetilfenil)metanol;
- 19- {4-[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-ilmetoxi]-2-hidroxiacetilfenil} metanol;
- 20- (4-{[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-ilamino]etil}-2-hidroxiacetilfenil)metanol;
- 55 21- [4-({[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-il]metilamino} metil)-2-hidroxiacetilfenil]metanol;
- 22- [4-({Etil-[6-etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-il]amino} metil)-2-hidroxiacetilfenil]metanol;
- 60 23- [4-({[6-Etil-4'-(1-etil-1-hidroxiopropil)-2'-propilbifenil-3-il]propilamino} metil)-2-hidroxiacetilfenil]metanol;
- 24- (4-{2-[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-il]etil}-2-hidroxiacetilfenil)metanol;
- 65 25- {4-[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-iloximetil]-2-hidroxiacetilfenil} metanol;

ES 2 337 990 T3

- 26- {4-[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-ilmetoxi]-2-hidroximetilfenil}metanol;
- 27- (4-{[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-ilamino]metil}-2-hidroximetilfenil)metanol;
- 28- [4-({[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-il]metilamino}metil)-2-hidroximetilfenil]metanol;
- 29- [4-({[N-Etil[6-etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-il]amino}metil)-2-hidroximetilfenil]metanol;
- 30- [4-({[6-Etil-2'-propil-4'-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)bifenil-3-il]-N-propil-amino}metil)-2-hidroximetilfenil]metanol;
- 31- (4-{[4'-(1-Etil-1-hidroxipropil)-6,2'-dimetilbifenil-3-ilamino]metil}-2-hidroximetilfenil)metanol.

2. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1, como medicamento.

3. Utilización de uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento:

- 1) de las afecciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de la diferenciación o de la proliferación de los queratinocitos o de los sebocitos;
- 2) de los trastornos de la queratinización;
- 3) de las afecciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de la queratinización con un componente inflamatorio y/o inmunoalérgico;
- 4) de las afecciones inflamatorias que no presentan trastorno de la queratinización;
- 5) de las proliferaciones dérmicas o epidérmicas;
- 6) de los trastornos dermatológicos tales como dermatosis bulosas y enfermedades del colágeno;
- 7) del envejecimiento de la piel, ya sea fotoinducido o cronológico o para reducir las pigmentaciones y las queratosis actínicas, o todas las patologías cutáneas asociadas al envejecimiento cronológico o actínico;
- 8) de los trastornos de la cicatrización y de las estrías;
- 9) de los trastornos de la función sebácea tales como hiperseborrea del acné o seborrea simple o también eccema seborreico;
- 10) de las afecciones dermatológicas con componente inmunológico.

4. Utilización de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada** por que las afecciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de la diferenciación o de la proliferación de los queratinocitos o de los sebocitos se refieren a acné vulgar, comedoniano, polimorfo, rosácea, acné nodulístico, conglobata, acné senil, acné secundario tales como acné solar, medicamentoso o profesional.

5. Utilización de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada** por que los trastornos de la queratinización se refieren a ictiosis, estados ictiosiformes, enfermedad de Darier, queratodermias palmoplantares, leucoplasias y estados leucoplasiformes, líquen cutáneo o mucoso (bucal).

6. Utilización de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada** por que las afecciones dermatológicas vinculadas a un trastorno de la queratinización con un componente inflamatorio y/o inmunoalérgico se refieren a todas las formas de psoriasis ya sea cutánea, mucosa o ungueal, e incluso el reumatismo psoriático, y atopia cutánea, tal como eccema o atopia respiratoria o hipertrofia gingival.

7. Utilización de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada** por que las proliferaciones dérmicas o epidérmicas pueden ser benignas o malignas, de origen no viral o de origen viral tales como verrugas vulgares, verrugas planas y epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis orales o floridas y por que las proliferaciones pueden ser inducidas por los rayos ultra-violeta, particularmente en el caso de los epitelomas baso y espinocelulares.

8. Composición farmacéutica, **caracterizada** por que comprende, en un soporte farmacéuticamente aceptable, al menos uno de los compuestos tales como se definen en la reivindicación 1.

ES 2 337 990 T3

9. Composición de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizada** por que la concentración de compuesto(s) de acuerdo con la reivindicación 5 está comprendida entre el 0,001% y el 5% en peso con respecto al peso total de la composición.

5 10. Composición cosmética, **caracterizada** por que comprende, en un soporte cosméticamente aceptable, al menos uno de los compuestos tales como se definen en la reivindicación 1.

11. Composición de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizada** por que la concentración de compuesto(s) está comprendida entre el 0,001% y el 3% en peso con respecto al peso total de la composición.

10 12. Utilización cosmética de una composición cosmética tal como se define en una de las reivindicaciones 10 u 11, para higiene corporal o capilar.

15 13. Utilización cosmética de una composición cosmética tal como se define en una de las reivindicaciones 10 u 11, para prevenir y/o tratar el envejecimiento cutáneo fotoinducido o cronológico.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

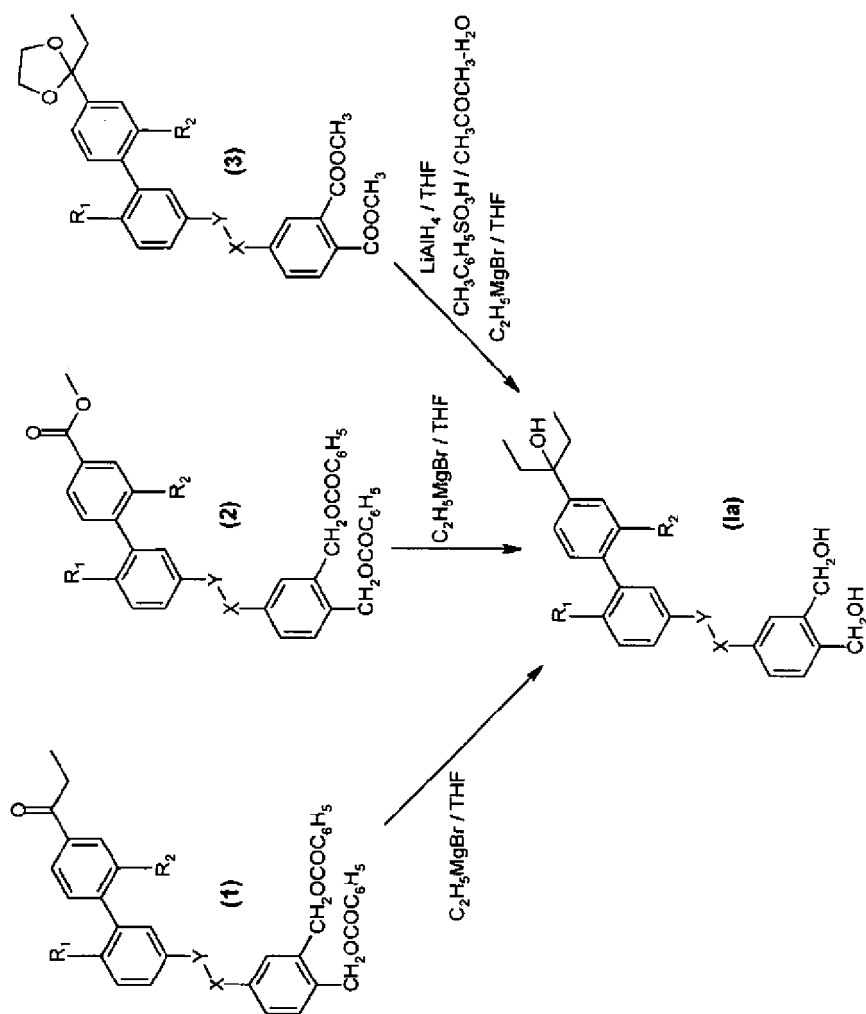


FIGURA 1

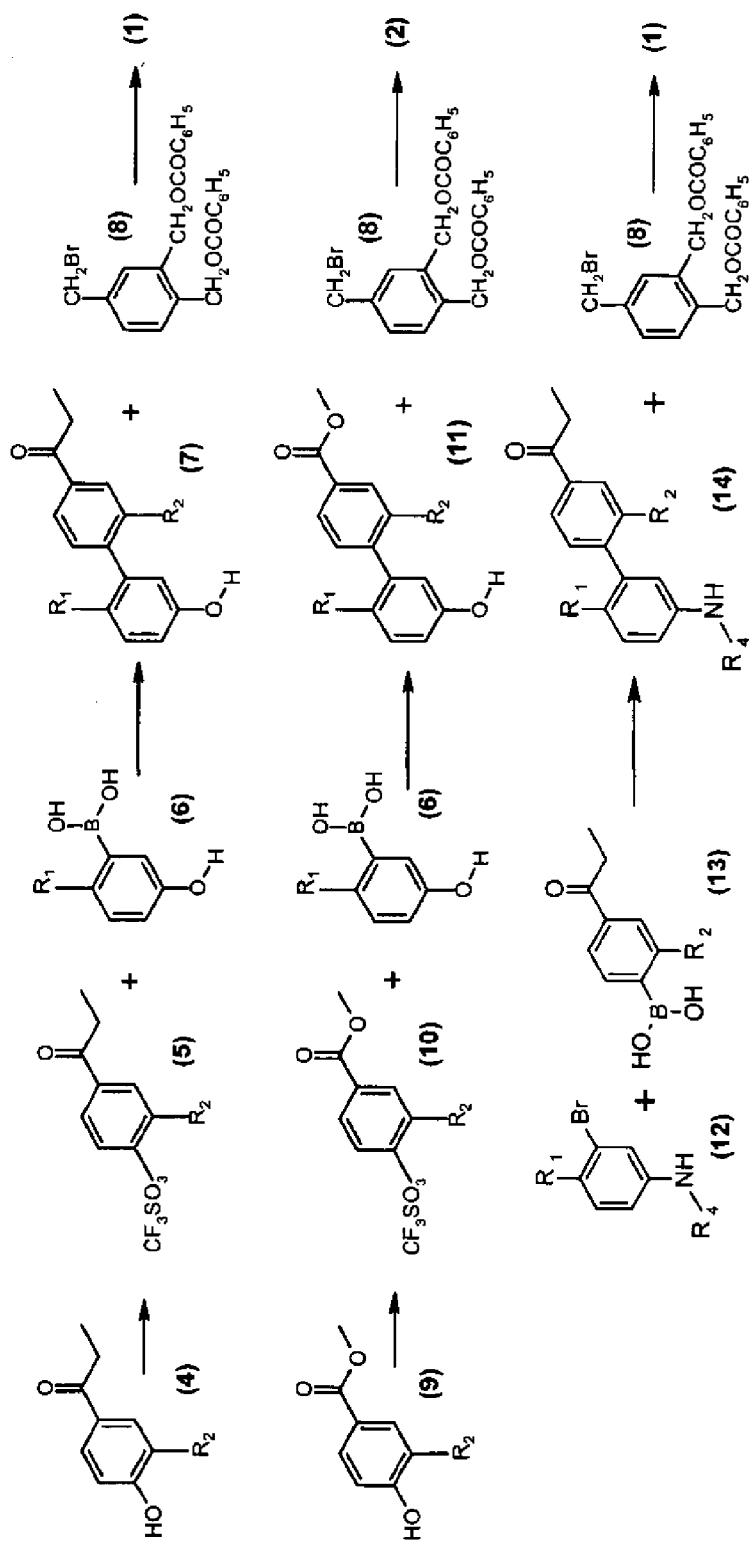


FIGURA 2

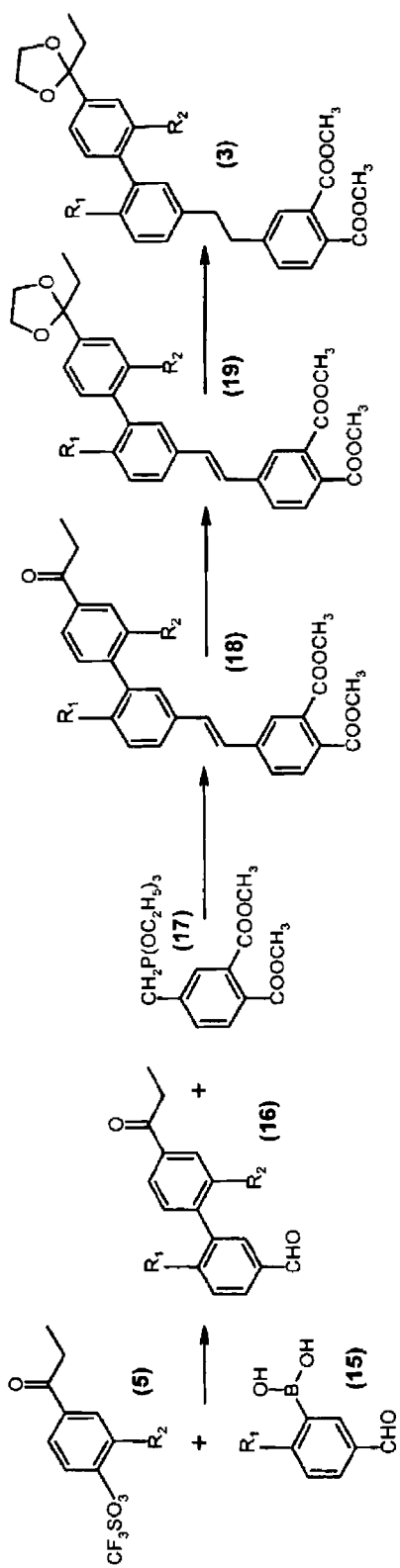
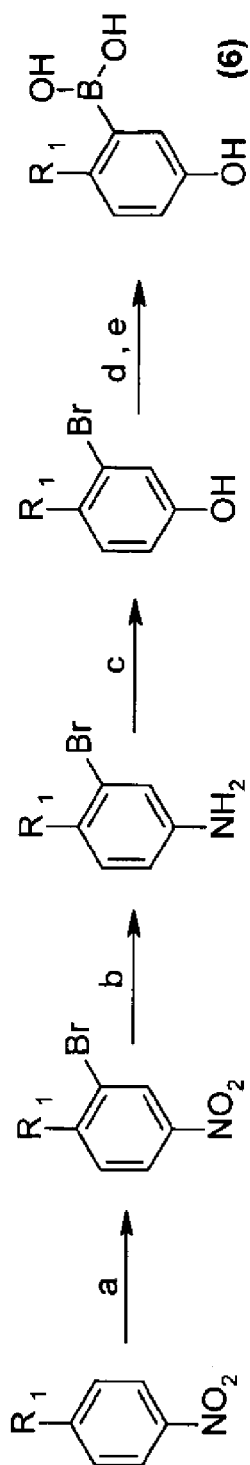
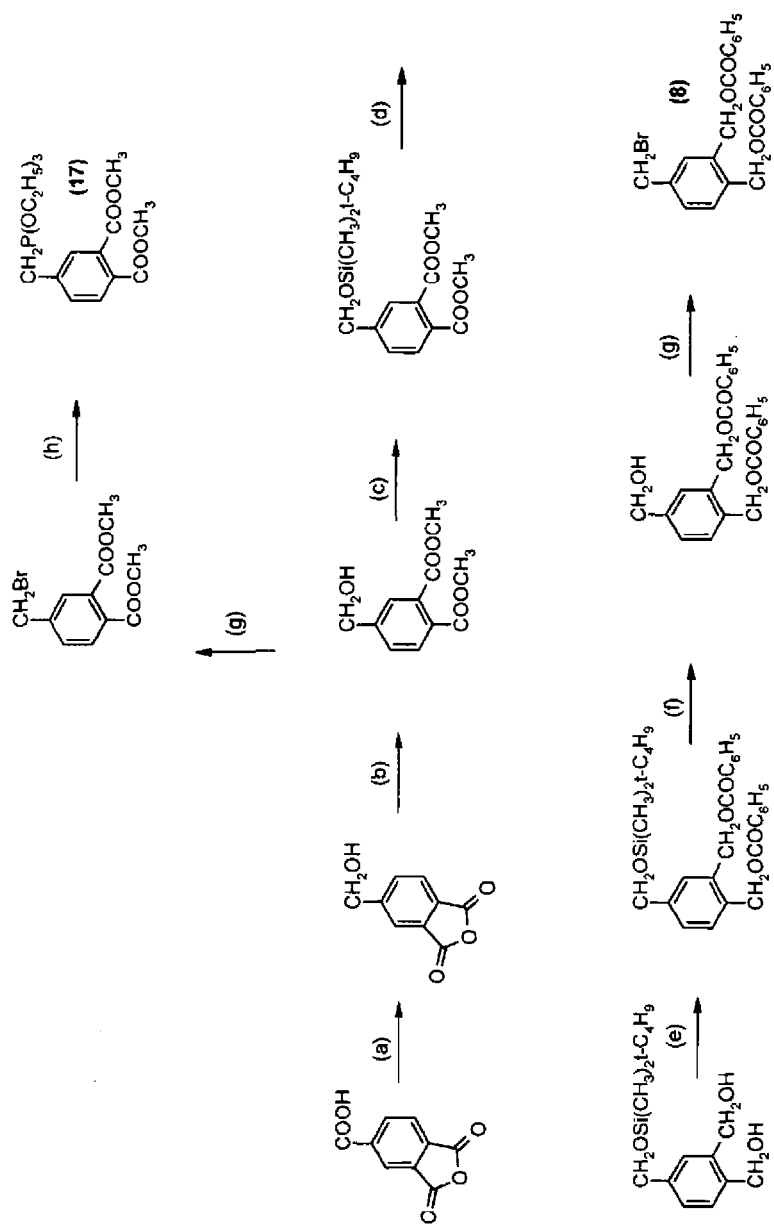


FIGURA 3



a. DBMH, TfOH; b. Fe, AcOH; c. NaNO_2 , H_2SO_4 ; d. NaH, EOMCl; e. BuLi, $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$, HCl.

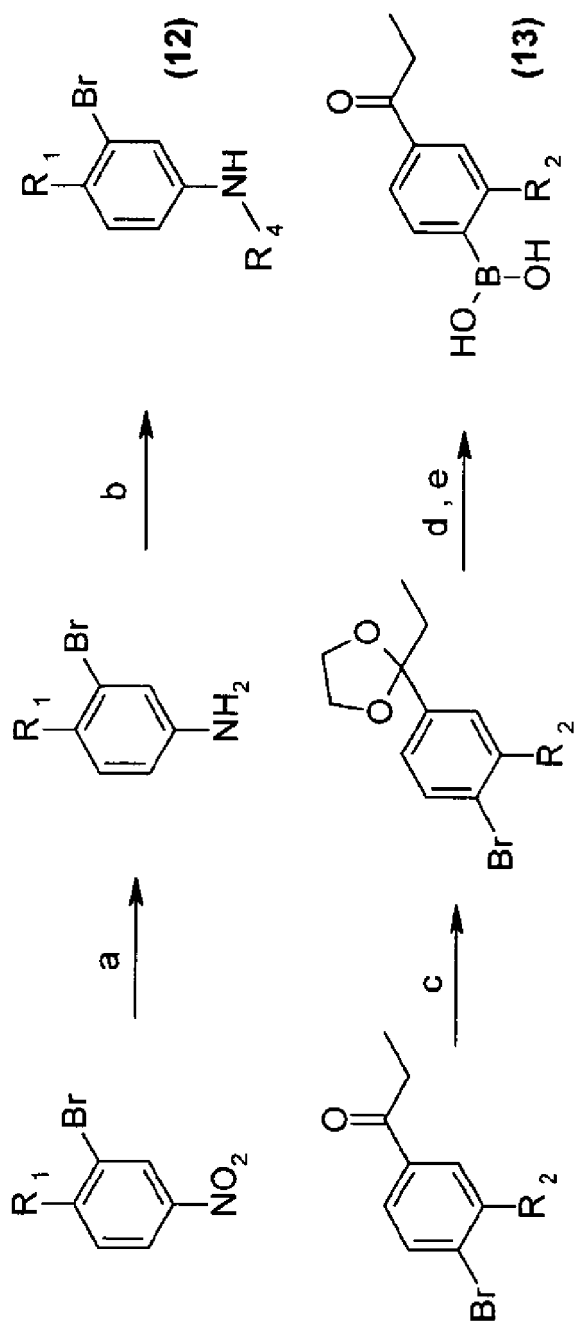
FIGURA 4



(a) BH₃ - Dioxano (b) H₂SO₄ - CH₃OH (c) t-C₄H₉(CH₃)₂SiCl - Imidazol - DMF (d) LiAlH₄ - (C₂H₅)₂O

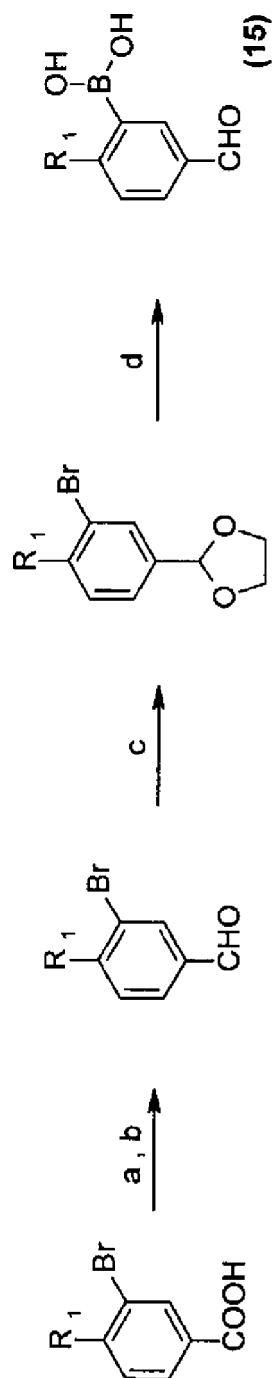
(e) C₆H₅COCl - (C₂H₅)₂N - THF (f) (C₄H₉)₄NF - THF (g) PBr₅ - CH₂Cl₂ (h) P(OC₂H₅)₃

FIGURA 5



a. Fe, AcOH; b. NaH, R_4Br or Et_3N , R_4Br ; c. $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, TsOH;
d. BuLi, B(OiPr)_3 ; e. $\text{HCl/H}_2\text{O}$.

FIGURA 6



a. BH₃; b. MnO₂; c. OHCH₂CH₂OH, TsOH; d. BuLi, B(OiPr)₃, HCl.

FIGURA 7