



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 349 478**

51 Int. Cl.:
C07C 65/17 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06819799 .5**
96 Fecha de presentación : **28.11.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1963249**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2008**

54 Título: **Derivados bifenílicos como agonistas selectivos de receptores RAR-gamma.**

30 Prioridad: **15.12.2005 FR 05 12762**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.01.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.01.2011

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

72 Inventor/es: **Thoreau, Etienne y**
Biadatti, Thibaud

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 349 478 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

[0001] La presente invención se relaciona con la utilización en terapia, especialmente en el campo de la dermatología, de compuestos bifenílicos substituidos por un radical aromático con actividad selectiva para el subtipo gamma de la familia de los receptores RAR.

[0002] Se describió una familia de compuestos bifenílicos en la solicitud de patente WO 99/10308. Se describe que estos compuestos tienen una aplicación en el tratamiento tópico y sistémico de las afecciones dermatológicas ligadas a un trastorno de la queratinización y de las afecciones oftalmológicas, especialmente.

[0003] Se puso especialmente en evidencia la actividad de estos compuestos mediante pruebas de diferenciación de las células F9 de teratocarcinoma embrionario de ratón y pruebas de diferenciación de los queratinocitos en el hombre.

[0004] En cambio, este documento no tiene en absoluto en cuenta una eventual actividad específica de los compuestos frente al subtipo gamma de los receptores RAR.

[0005] Ahora bien, el subtipo gamma de la familia de los receptores RAR es ampliamente mayoritario en la epidermis, donde representa aproximadamente un 90% del total de los receptores («Retinoic acid receptors and binding proteins in human skin», Elder JT, Astrom A, Pettersson U, Tavakkol A, Krust A, Kastner P, Chambon P, Voorhees JJ: J. Invest. Dermatol. 1992; 98 (6 Suppl): 36S-41S; o: "Retinoic acid receptor expression in human skin keratinocytes and dermal fibroblasts in vitro", Redfern CP, Todd C., J. Cell. Sci. 1992; 102 (Pt 1): 113-21), y es la interacción con este receptor RAR gamma la responsable de la eficacia de los retinoides sobre la epidermis («Retinoic acid receptor gamma mediates topical retinoid efficacy and irritation in animal models», Chen S, Ostrowski J, Whiting G, Roalsvig T, Hammer L, Currier SJ, Honeyman

J, Kwasniewski B, Yu KL, Sterzycki R et al., J. Invest. Dermatol. 1995; 104 (5): 779-83).

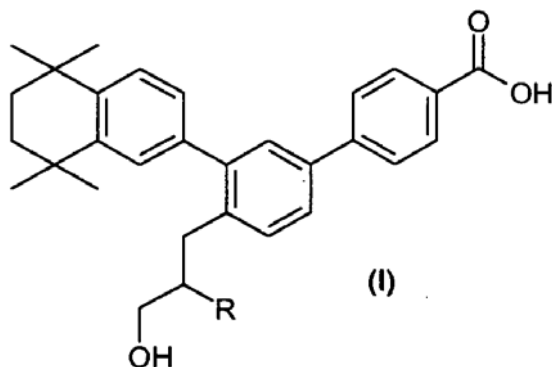
[0006] Los receptores RAR gamma son, pues, el único objetivo en el tratamiento de patologías a nivel de la epidermis, como por ejemplo el acné o la psoriasis, o de cualquier otra patología cutánea tratada mediante los retinoides.

[0007] Por otra parte, se pueden evitar ciertos efectos secundarios propios de RAR alfa o RAR beta si se utilizan compuestos que tienen una acción selectiva sobre RAR gamma.

[0008] Sorprendentemente, se ha visto ahora que los compuestos según la invención presentan una actividad agonista selectiva para el subtipo gamma de la familia de los receptores RAR extremadamente interesante.

[0009] Los compuestos según la invención, agonistas selectivos del subtipo RAR gamma, permiten así prevenir y/o tratar diversas patologías o trastornos dermatológicos, disminuyendo al mismo tiempo los efectos secundarios habitualmente debidos a la acción de los principios activos sobre los subtipos RAR alfa y beta.

[0010] La presente invención tiene, pues, como primer objeto compuestos que pueden ser representados por la fórmula general siguiente:



donde R representa un hidrógeno o un radical hidroxilo, así como las sales de los compuestos de fórmula (I).

[0011] Por sal farmacéuticamente aceptable, se en-

tiende especialmente una sal de metal alcalino, o una sal alcalinotérrea, o una sal de amina orgánica.

[0012] Según una forma de realización preferida, los compuestos de fórmula (I) son seleccionados entre el ácido 4'-(3-hidroxiopropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxílico y el ácido 4'-(2,3-dihidroxiopropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxílico.

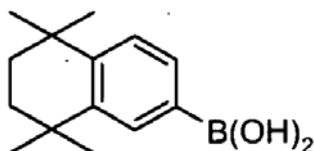
[0013] La invención contempla igualmente la utilización de al menos un compuesto de fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica o cosmética destinada a prevenir y/o tratar patologías para las cuales se desea una actividad agonista selectiva para el subtipo gamma de la familia de los receptores RAR.

[0014] Se representa una ruta sintética general para preparar los compuestos de fórmula (I) en el esquema según la figura 1.

[0015] Las materias primas y/o los reactivos utilizados pueden ser adquiridos comercialmente y/o pueden ser preparados según métodos conocidos de la literatura.

[0016] Según otro aspecto, la presente invención se relaciona también con un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) antes descritos, que comprende las etapas siguientes:

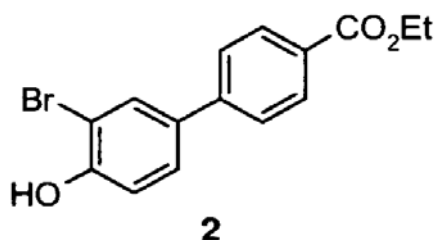
i) reacción de copulación, preferentemente de tipo reacción de Suzuki, entre el compuesto de fórmula **1** preparado, por ejemplo, como se describe en la solicitud de patente WO 99/10308:

**1**

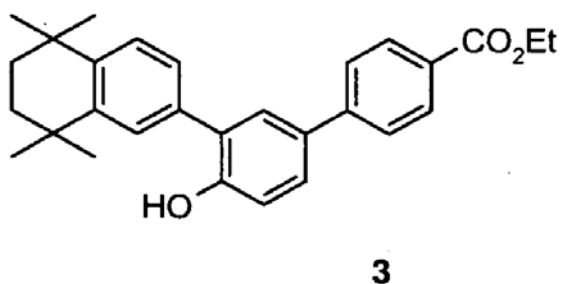
30

y el compuesto de fórmula **2** preparado, por ejemplo, como se describe en la solicitud de patente WO 99/10308:

4

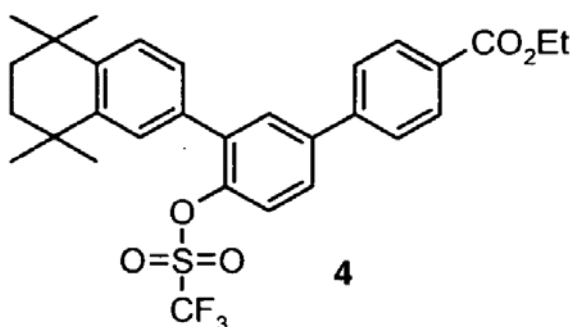


para obtener el compuesto de fórmula **3**:



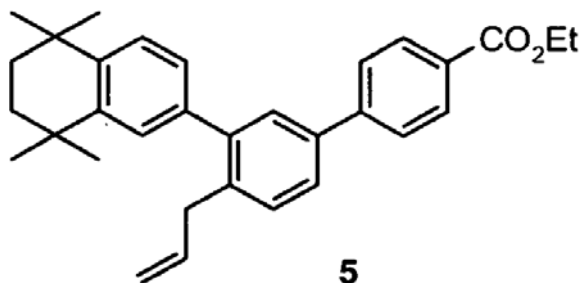
5

ii) reacción de la función fenol del compuesto de fórmula **3** con el anhídrido trifílico ((CF₃CO)₂O), según métodos conocidos en la literatura (véanse, por ejemplo, Kotsuki H. & col., *Synthesis*, 1990, (12), 1145-1147, o Prince P. & col., *Synlett*, 1991, (6), 405-406), para obtener el compuesto de fórmula **4**:

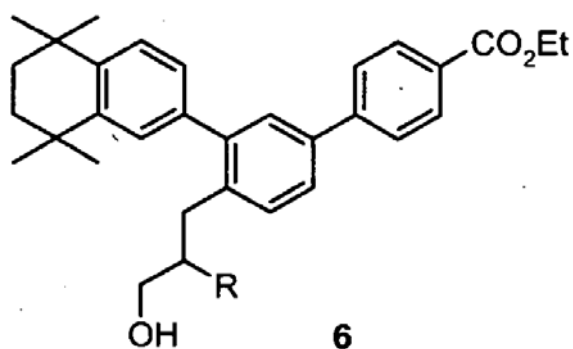


iii) reacción de tipo copulación de Stille del compuesto de fórmula **4** con aliltri-*n*-butilestaño (CH₂=CHCH₂-SnBu₃) según métodos conocidos en la literatura (véanse, por ejemplo, Tilley J.W. & col., *J. Org. Chem.* 1990, 55(3), 906, o Saa J.M. & col., *J. Org. Chem.* 1992, 57(2), 678-685), para obtener el compuesto de fórmula **5**:

5



iv) hidratación del doble enlace alílico del compuesto de fórmula **5**, por ejemplo mediante una reacción clásica de hidrobromación seguida de una oxidación, según métodos conocidos en la literatura (véanse, por ejemplo: Liotta, R., Brown, H. C., J. Org. Chem. 1977, 42, 2836, o Luo, F. T., Negishi, E. J., Org. Chem. 1983, 48, 5144), o dihidroxilación del doble enlace alílico del compuesto de fórmula **5** según métodos conocidos en la literatura (véanse, por ejemplo: Corey, E. J. & col., Tetrahedron Lett. 1984, 25 (44), 5013, y Sharpless, K. B. & col. J. Am. Chem. Soc. 1976, 98 (7), 1986), para obtener los compuestos de fórmula **6**, siendo respectivamente R = H y R = OH:



v) saponificación de la función éster del compuesto de fórmula **6** para obtener el compuesto de fórmula (I) (compuesto **7** en la figura 1), donde R representa un hidrógeno o un radical hidroxilo.

[0017] La etapa i) puede, por ejemplo, ser realizada en presencia de carbonato de potasio o de tetrakis(trife-

nilfosfino)paladio en una solución de tolueno.

[0018] La etapa ii) puede, por ejemplo, ser realizada en presencia de anhídrido trifluorometanosulfónico y de una base, como la trietilamina, en un solvente aprótico, como el diclorometano.

[0019] La etapa iii) puede, por ejemplo, ser realizada en presencia de un catalizador de paladio, como por ejemplo el cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) o también el tris(dibencilidenacetono)dipaladio ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), en un solvente polar, como por ejemplo la dimetilformamida.

[0020] La etapa iv) puede, por ejemplo, ser realizada en presencia de tetraóxido de osmio catalítico y de un oxidante, como por ejemplo el N-óxido de N-metilmorfolina. Como se ha indicado anteriormente, en este caso la reacción da lugar al compuesto **6** en el cual R representa el radical hidroxilo.

[0021] Alternativamente, la etapa iv) puede también ser realizada en presencia de un borano, como por ejemplo el 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN), seguido de una oxidación utilizando, por ejemplo, agua oxigenada. En este caso, la reacción da lugar al compuesto **6** en el cual R representa hidrógeno.

[0022] La etapa v) puede, por ejemplo, ser realizada en presencia de hidróxido de sodio y de THF.

[0023] La presente invención tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmula (I) tales como antes descritos a modo de medicamento.

[0024] Según otro aspecto, la invención tiene por objeto una composición farmacéutica o cosmética, caracterizada por incluir en un vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable al menos un compuesto de fórmula (I).

[0025] Por "vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable", se entiende un vehículo adaptado para una utilización en contacto con células de humanos y de ani-

males, sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares, y proporcionado a una razón ventaja/riesgo razonable.

[0026] La administración puede ser efectuada por vía
5 tópica, enteral u oral, parenteral u ocular. Entre estas
vías de administración, la vía tópica resulta particularmente preferida.

[0027] Por vía tópica, la composición farmacéutica
según la invención está más particularmente destinada al
10 tratamiento de la piel y de las mucosas y puede presentarse
en forma líquida, pastosa o sólida, y más particularmente
en forma de ungüentos, de cremas, de leches, de pomadas,
de polvos, de tampones embebidos, de syndets, de soluciones,
de geles, de sprays, de espumas, de suspensiones,
15 de barras, de champús o de bases de lavado. Puede también
presentarse en forma de suspensiones de microesferas o
nanoesferas o de vesículas lipídicas o poliméricas o de
parches poliméricos o gelificados que permitan una liberación
controlada.

[0028] Los compuestos son utilizados por vía tópica
20 a una concentración generalmente comprendida entre el
0,001% y el 3% en peso con respecto al peso total de la
composición.

[0029] Para una aplicación cosmética, la composición
25 está preferentemente en forma de una crema, de una leche,
de una loción, de un gel, de microesferas o nanoesferas o
vesículas lipídicas o poliméricas, de un jabón o de un
champú.

[0030] Por vía enteral u oral, la composición puede
30 presentarse en forma de comprimidos, de cápsulas, de grageas,
de jarabes, de suspensiones, de soluciones, de polvos,
de granulados, de emulsiones, de suspensiones de microesferas
o nanoesferas o de vesículas lipídicas o poliméricas que
permitan una liberación controlada. Por vía
35 parenteral, la composición puede presentarse en forma de

soluciones o suspensiones para perfusión o para inyección.

[0031] Los compuestos según la invención son generalmente administrados a una dosis diaria de aproximadamente 0,01 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal, en 1 a 3
5 tomas.

[0032] Los compuestos de la invención son útiles, solos o en mezcla, para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento y/o a la prevención
10 de patologías ligadas a una deficiencia de la activación del receptor RAR gamma.

[0033] La invención se relaciona igualmente con un método de tratamiento terapéutico o cosmético, consistente en la administración de una composición farmacéutica o
15 cosmética que contiene al menos un compuesto de fórmula (I), cuyo compuesto ejerce una actividad agonista selectiva del receptor RAR gamma.

[0034] La composición farmacéutica puede estar más particularmente destinada a tratar una patología para cuyo tratamiento se desee una actividad agonista selectiva
20 del receptor RAR gamma, más particularmente a nivel de los tejidos epiteliales, de la piel y de los huesos.

[0035] La composición es especialmente útil para el tratamiento de una patología ligada a los trastornos de
25 la diferenciación y/o de la proliferación celular, en particular en el campo de la dermatología.

[0036] Más particularmente, es útil para el tratamiento de una patología ligada a un trastorno de la queratinización.

[0037] Se contempla así el tratamiento del acné, especialmente los acnés vulgares, comedonianos o polimorfos, los acnés noduloquísticos o conglobata, los acnés seniles y los acnés secundarios, tales como el acné solar, medicamentoso o profesional.

[0038] La composición farmacéutica que contiene un
35

compuesto de fórmula (I) es igualmente útil para tratar otras afecciones dermatológicas ligadas a una alteración de la queratinización con un componente inflamatorio y/o inmunoalérgico, y especialmente todas las formas de psoriasis, ya sea cutánea, mucosa o ungueal.

5 **[0039]** Los compuestos según la invención son igualmente útiles en una composición cosmética para luchar contra el envejecimiento cutáneo, ya sea, por ejemplo, fotoinducido o cronológico, o también para el tratamiento de las pieles con tendencia acnéica o para luchar contra el aspecto graso de la piel o del cabello.

10 **[0040]** La composición farmacéutica o cosmética puede permitir además la regulación de las pigmentaciones de la piel y el tratamiento de las queratosis actínicas.

15 **[0041]** En todas las aplicaciones contempladas, dicho compuesto puede asociarse a otro agente terapéutico útil en el tratamiento de una patología ligada a los trastornos de la diferenciación o de la proliferación celular.

20 **[0042]** Como agentes terapéuticos utilizables en las composiciones según la invención, se pueden citar los agentes moduladores de la diferenciación y/o la proliferación y/o la pigmentación cutánea, tales como el ácido retinoico y sus isómeros, el retinol y sus ésteres, el retinal, los retinoides, los estrógenos, los antibacterianos, los antibióticos, los antiparasitarios, los antifúngicos, los agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos, los agentes anestésicos, los agentes anti-pruriginosos, los agentes antivíricos, los agentes queratolíticos, los agentes antirradicales libres, los antiséborreicos, los anticaspa, los antiacnéicos, los agentes para luchar contra la caída del cabello y la vitamina C y sus derivados, a condición, como se ha indicado anteriormente, de que los principios activos estén en forma solubilizada en la composición según la invención.

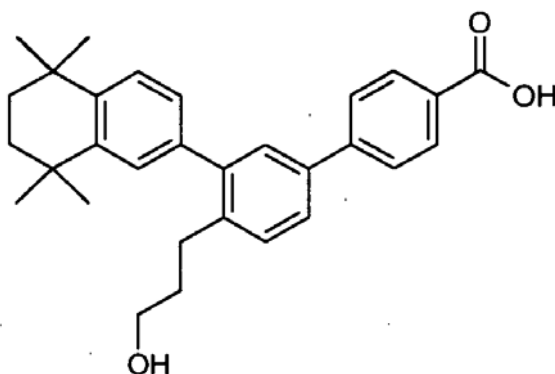
35 **[0043]** Los siguientes ejemplos ilustran la inven-

ción, sin no obstante limitarla. Los productos de partida utilizados son productos conocidos o preparados según modos operativos conocidos.

[0044] En los ejemplos siguientes, se analizaron las muestras por RMN ^1H y RMN ^{13}C y HPLC/MS.

Ejemplo 1: Síntesis del ácido 4'-(3-hidroxipropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxílico

[0045]



a) 4'-Hidroxipropil-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo:

[0046] En un matraz de tres bocas, se ponen 10 g (31 mmol) de 3'-bromo-4'-hidroxibifenil-4-carboxilato de etilo (preparado según EP 952.974), 8,7 g (37 mmol) de ácido 6-(1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen)borónico (preparado según EP 952.974) y 34 mL (74,6 mmol) de una solución acuosa 2M de carbonato de potasio en 200 mL de tolueno y se añaden luego 1,8 g (1,55 mmol) de tetrakis(trifenilfosfino)paladio bajo nitrógeno. Se calienta la mezcla de reacción durante 24 h a 110°C. Después de enfriar, se detiene la reacción por adición de 200 mL de agua y se extrae luego con acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas, se lavan con una solución de cloruro de sodio saturada y se secan sobre sulfato de magnesio. Se evaporan los solventes y se purifica después el residuo por cromatografía en gel de sílice (Heptano/Acetato

de etilo 80/20).

[0047] Se obtienen 8 g de 4'-hidroxi-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (rendimiento = 60%).

b) 3'-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-4'-trifluorometanosulfoniloxibifenil-4-carboxilato de etilo:

[0048] En un matraz de tres bocas bajo nitrógeno, se añaden 8,8 mL (63 mmol) de trietilamina gota a gota a 18 g (42 mmol) de 4'-hidroxi-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en solución en 250 mL de diclorometano. Se enfría el medio de reacción hacia 0°C y se añaden luego 8,48 mL (50 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico gota a gota. Se agita el medio de reacción durante 3 h a 0°C, se hidroliza después, se lava con una solución de bicarbonato de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Tras la evaporación de los solventes, se purifica el producto aislado por cromatografía en gel de sílice (Heptano/Acetato de etilo = 95/5).

[0049] Se obtienen 24 g de 3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-4'-trifluorometanosulfoniloxibifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un polvo blanco (rendimiento = 100%).

c) 4'-Alil-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo:

[0050] En un matraz de tres bocas bajo nitrógeno, se introducen 6 g (10,7 mmol) de 3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-4'-trifluorometanosulfoniloxibifenil-4-carboxilato de etilo, 0,9 g (21 mmol) de cloruro de litio, 1,12 g (1,6 mmol) de dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio, 30 mL de dime-tilformamida y 3,98 mL (12,8 mmol) de aliltri-n-butiles- taño en este orden.

[0051] Se agita la mezcla de reacción durante 12 h a 100°C. Se hidroliza la reacción con una solución de ácido clorhídrico 1 N y luego se extrae con acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se secan sobre sulfato de magnesio. Se evaporan los solventes. Se purifica el producto bruto obtenido en forma de aceite por cromatografía en gel de sílice (Heptano/Acetato de etilo: = 95/5).

10 **[0052]** Se obtienen 6,1 g de 4'-alil-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo claro (rendimiento = 100%).

d) 4'-(3-Hidroxipropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo:

15 **[0053]** En un matraz de tres bocas bajo nitrógeno, se introducen 0,5 g (1,1 mmol) de 4'-alil-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en 20 mL de tetrahidrofurano. Se enfría esta solución a 0°C y se añaden luego gota a gota 6,6 mL (3,3 mmol) de una solución de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano 0,5 M en tetrahidrofurano. Tras completarse la adición, se agita el medio de reacción hasta regresar a la temperatura ambiente. Se agita aún durante una hora a esta temperatura y se enfría luego de nuevo hacia 0°C. Se añaden lentamente 3,4 mL (3,4 mmol) de una solución 1 M de sosa al medio de reacción y se añaden después gota a gota 2,8 mL (27,6 mmol) de una solución de agua oxigenada al 30%. Tras completarse la adición, se agita el medio de reacción dejando que la temperatura vuelva a subir a la ambiente. Se agita el medio durante 12 h a esta temperatura y se hidroliza después con una solución de cloruro de amonio. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas reunidas con agua y se secan luego sobre sulfato de magnesio. Se evaporan los sol-

20
25
30
35

ventes. Se purifica el producto bruto obtenido por cromatografía en gel de sílice (Heptano/Acetato de etilo: = 95/5).

[0054] Se obtienen 300 mg de 4'-(3-hidroxi-
5 3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-
bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite in-
coloro (rendimiento = 58%).

e) Ácido 4'-(3-hidroxi-
5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxílico:

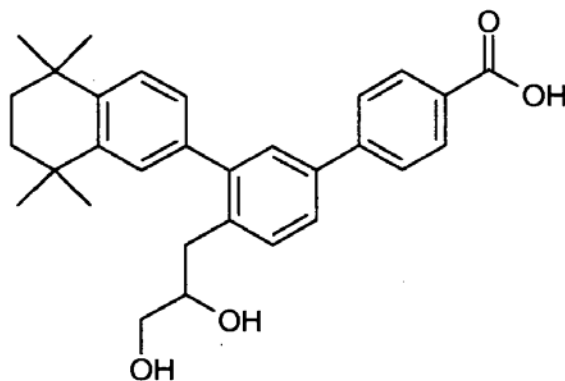
10 **[0055]** Se añade 1 mL (1 mmol) de una solución acuosa
de hidróxido de sodio (1 M) a una solución de 300 mg
(0,64 mmol) de 4'-(3-hidroxi-
15 3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxilato
de etilo en 15 mL de tetrahidrofurano y 1 mL de etanol.
Se agita la mezcla de reacción durante 14 h calentando a
50°C. Después de regresar a temperatura ambiente, se añaden
2 mL (2 mmol) de una solución de ácido clorhídrico (1
N). Se extrae el medio con acetato de etilo. Se lava la
20 fase orgánica con agua y se seca luego sobre sulfato de
magnesio. Tras la evaporación de los solventes, se purifica
el producto obtenido por cromatografía en gel de
sílice (Heptano/Acetato de etilo: = 3/2).

[0056] Se obtienen 230 mg de ácido 4'-(3-hidroxi-
25 pil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-
il)bifenil-4-carboxílico (sólido blanco, P.F. = 203°C,
rendimiento = 90%).

**Ejemplo 2: Síntesis del ácido 4'-(2,3-dihidroxi-
propil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-
bifenil-4-carboxílico**

[0057]

5



a) 4'-(2,3-Dihidroxi-
propil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-
5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxilato de
etilo:

10 [0058] En un matraz de tres bocas bajo nitrógeno, se
introducen 2,84 g (6,3 mmol) de 4'-alil-3'-(5,5,8,8-te-
trametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carbo-
xilato de etilo (preparado según el ejemplo 1, etapa c)
en 15 mL de diclorometano y se añade luego 1,0 g (7,5
15 mmol) de N-óxido de N-metilmorfolina.

[0059] Se añaden 2,27 mL (0,18 mmol) de una solución
de tetraóxido de osmio al 2,5% en peso en isopropanol a
temperatura ambiente. El medio de reacción se vuelve ama-
rillo oscuro. Se agita durante 3 h a temperatura ambien-
20 te y luego se hidroliza y se extrae con diclorometano. Se
lavan las fases orgánicas reunidas con tiosulfato de so-
dio y se secan después sobre sulfato de magnesio. Tras la
evaporación de los solventes, se purifica el producto ob-
tenido por cromatografía en gel de sílice (Heptano/Aceta-
25 to de etilo = 1/1).

[0060] Se obtienen 1,92 g de 4'-(2,3-dihidroxi-
propil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-
il)bifenil-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite

beis (rendimiento = 63%).

b) Ácido 4'-(2,3-dihidroxipropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxílico:

[0061] Se añade 1 mL (1 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M) a una solución de 200 mg (0,41 mmol) de 4'-(2,3-dihidroxipropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxilato de etilo en 5 mL de tetrahidrofurano y 2 mL de etanol. Se agita la mezcla de reacción durante 48 h calentando a 50°C. Después de regresar a temperatura ambiente, se añaden 2 mL (2 mmol) de una solución de ácido clorhídrico (1 N). Se extrae el medio con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y se seca después sobre sulfato de magnesio. Tras la evaporación de los solventes, se purifica el producto obtenido por cristalización en una mezcla de heptano/éter dietílico.

[0062] Se obtienen 180 mg de ácido 4'-(2,3-dihidroxipropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxílico (sólido beis, P.F. = 145°C, rendimiento = 96%).

Ejemplo 3: Prueba de transactivación

a) Principio de la prueba:

[0063] La activación de los receptores por un agonista (activador) en células HeLa conduce a la expresión de un gen indicador, la luciferasa, que, en presencia de un substrato, genera luz. Se puede, pues, medir la activación de los receptores cuantificando la luminiscencia producida tras incubación de las células en presencia de un antagonista de referencia. Los productos activadores desplazan el antagonista de su sitio, permitiendo así la activación del receptor. Se realiza la medición de la actividad por cuantificación del aumento de la luz producida. Esta medida permite determinar la actividad activadora del compuesto útil en la invención.

[0064] En este estudio, se determina una constante

que representa la afinidad de la molécula por el receptor. Al poder este valor fluctuar según la actividad basal y la expresión del receptor, se la designa K_d aparente (K_{dApp}).

5 **[0065]** Para determinar esta constante, se realizan «curvas cruzadas» del producto de ensayo (ácido 4'-(3-hidroxipropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxílico y ácido 4'-(2,3-dihidroxipropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxílico) contra un antagonista de referencia, también denominado ligando de referencia, el ácido 4-(5,5-dimetil-8-p-tolil-5,6-dihidronaftalen-2-iletinil)benzoico. Se utiliza el producto de ensayo a 10 concentraciones y el antagonista de referencia a 7
10 concentraciones. En cada pocillo (de una placa de 96 pocillos), las células están en contacto con una concentración del producto de ensayo y con una concentración del antagonista de referencia.

[0066] Se realizan igualmente mediciones para los
20 controles de agonista total, también denominado control del 100% (el ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)propenil]benzoico) y de agonista inverso, también denominado control del 0% (el ácido 4-
{(E)-3-[4-(4-terc-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-3-oxopropenil}benzoico).
25

[0067] Estas curvas cruzadas permiten determinar las CA_{50} (concentración a la cual se observa un 50% de activación del receptor) del ligando de referencia a diferentes concentraciones de producto de ensayo. Estas CA_{50} son
30 utilizadas para calcular la regresión de Schild trazando una recta que responde a la ecuación de Schild («quantitation in receptor pharmacology», Terry P. Kenakin, Receptors and Channels, 2001, 7, 371-385).

[0068] En el caso de un agonista, la CA_{50} es calculada trazando la curva del producto a la concentración
35

del ligando de referencia que da un 80% de activación. Se mide igualmente el porcentaje de activación que corresponde al nivel máximo de actividad obtenido.

b) Materiales y método:

5 **[0069]** Las líneas celulares HeLa utilizadas son transfectantes estables que contienen los plásmidos ERE- β Glob-Luc-SV-Neo (gen indicador) y RAR (α , β , γ) ER-DBD-puro. Se siembran estas células en placas de 96 pocillos a razón de 10.000 células por pocillo en 100 μ l de medio
10 DMEM sin rojo de fenol y suplementado con un 10% de suero de ternera deslipidado. Se incuban entonces las placas a 37°C y con un 7% de CO₂ durante 4 horas.

[0070] Se añaden las diferentes diluciones del producto de ensayo, del ligando de referencia (el ácido 4-
15 (5,5-dimetil-8-p-tolil-5,6-dihidronaftalen-2-iletinil)-benzoico), del control del 100% (el ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)propenil]benzoico 100 nM) y del control del 0% (el ácido 4-{(E)3-[4-(4-terc-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahi-
20 dronaftalen-2-il]-3-oxopropenil}benzoico 500 nM) a razón de 5 μ l por pocillo. Se incuban entonces las placas durante 18 horas a 37°C y con un 7% de CO₂.

[0071] Se elimina el medio de cultivo por inversión y se añaden 100 μ l de una mezcla 1:1 de PBS (solución
25 tampón de fosfato)/Luciferina a cada pocillo. Después de 5 minutos, se leen las placas mediante el lector de luminiscencia.

c) Resultados:

[0072] Los valores de las constantes K_d aparentes
30 están indicados en la tabla siguiente. Se comparan estos valores con los de los compuestos de la solicitud de patente WO 99/10308 que presentan las mejores actividades.

	RAR alfa Kdapp (nM)	RAR beta Kdapp (nM)	RAR gamma Kdapp (nM)
Compuesto del ejemplo 1	15	2	0,1
Compuesto del ejemplo 2	60	15	0,5
Compuestos de WO 99/10308:			
Ácido 3''-metil-2'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,1';4',1'']terfenil-4''-carboxílico (Ejemplo 41)	2	1	0,25
Ácido 3''-hidroxi-2'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,1';4',1'']terfenil-4''-carboxílico (Ejemplo 46)	2	1	0,25
Ácido 2''-metoxi-2'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,1';4',1'']terfenil-4''-carboxílico (Ejemplo 44)	4	2	0,5
Ácido 2''-hidroxi-2'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-[1,1';4',1'']terfenil-	8	4	1

4"-carboxílico (Ejemplo 42)			
Ácido 6-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-il]nicotínico (Ejemplo 47)	4	1	1
Ácido 2'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-[1,1';4',1'']terfenil-4"-carboxílico (Ejemplo 14)	2	1	1

[0073] Los resultados obtenidos con el ácido 4'-(3-hidroxi-
 5 propil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-
 naftalen-2-il)bifenil-4-carboxílico y el ácido 4'-(2,3-
 dihidroxipropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahi-
 10 dronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxílico muestran una mejor
 selectividad de estos compuestos por el subtipo de recep-
 tor RAR gamma en comparación con los otros dos subtipos
 RAR alfa y RAR beta. Muestran igualmente una mejor acti-
 15 vidad y una mejor selectividad en comparación con los
 compuestos RAR más activos descritos en la solicitud de
 patente WO 99/10308.

[0074] Estos compuestos son, pues, agonistas o acti-
 vadores selectivos del receptor RAR gamma.

15 **Ejemplo 4: Ejemplos de formulaciones**

[0075] En este ejemplo, se ilustraron diversas for-
 mulaciones concretas a base de los compuestos según la
 invención.

A- VÍA ORAL(a) Comprimido de 0,2 g**[0076]**

- 5 - Ácido 4'-(3-hidroxiopropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxílico 0,001 g
- Almidón 0,114 g
- Fosfato bicálcico 0,020 g
- Sílice 0,020 g
- 10 - Lactosa 0,030 g
- Talco 0,010 g
- Estearato de magnesio 0,005 g

(b) Suspensión bebible en ampollas de 5 ml**[0077]**

- 15 - Ácido 4'-(3-hidroxiopropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxílico 0,001 g
- Glicerina 0,500 g
- Sorbitol al 70% 0,500 g
- 20 - Sacarinato de sodio 0,010 g
- Parahidroxibenzoato de metilo 0,040 g
- Aroma cs
- Agua purificada csp 5 ml

B- VÍA PARENTERAL25 (a) Composición**[0078]**

- Ácido 4'-(2,3-dihidroxiopropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxílico 0,05%
- 30 - Polietilenglicol 20%
- Solución de NaCl al 0,9% cs 100

(b) Composición de ciclodextrina inyectable**[0079]**

- 35 - Ácido 4'-(2,3-dihidroxiopropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carbo-

xílico 0,1 mg

- β -Ciclodextrina 0,10 g
- Agua para inyectable csp 10,00 g

C- VÍA TÓPICA

5 (a) Ungüento

[0080]

- Ácido 4'-(3-hidroxipropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxílico 0,300 g
- 10 - Vaselina blanca códex csp 100 g

(b) Crema de agua-en-aceite no iónica

[0081]

- Ácido 4'-(2,3-dihidroxipropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxílico 0,100 g
- 15 - Mezcla de alcoholes de lanolina emulsivos, de ceras y de aceites ("Eucerine anhydre", vendido por BDF) 39,900 g
- Parahidroxibenzoato de metilo 0,075 g
- 20 - Parahidroxibenzoato de propilo 0,075 g
- Agua desmineralizada estéril csp 100 g

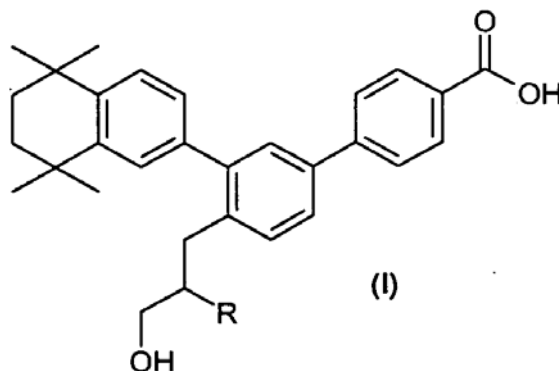
(c) Loción

[0082]

- Ácido 4'-(3-hidroxipropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxílico 0,100 g
- 25 - Polietilenglicol (PEG 400) 69,900 g
- Etanol al 95% 30,000 g

Reivindicaciones

1. Compuestos bifenílicos de fórmula (I)



5 donde R representa un hidrógeno o un radical hidroxilo, así como las sales de los compuestos de fórmula (I).

2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado por** ser seleccionado entre uno de los compuestos siguientes:

10 - el ácido 4'-(3-hidroxipropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxílico y

15 - el ácido 4'-(2,3-dihidroxipropil)-3'-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)bifenil-4-carboxílico.

3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes a modo de medicamento.

20 4. Composición farmacéutica o cosmética, **caracterizada por** incluir en un vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable al menos un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 ó 2.

5. Composición farmacéutica o cosmética según la reivindicación 4, **caracterizada por** estar en forma adaptada para una administración por vía tópica.

25 6. Composición según la reivindicación 5, **caracterizada por** estar comprendida la cantidad de compuesto de fórmula (I) entre el 0,001% y el 3% en peso con respecto al peso total de la composición.

7. Utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 ó 2 para la preparación de una composición farmacéutica destinada a la prevención y/o al tratamiento de patologías ligadas a una deficiencia de la activación del receptor RAR gamma.

8. Utilización según la reivindicación 7 para el tratamiento de una patología ligada a los trastornos de la diferenciación y/o de la proliferación celular.

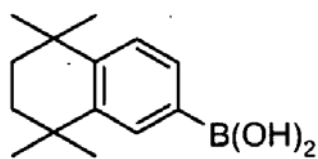
9. Utilización según una de las reivindicaciones 7 ó 8 para el tratamiento de una patología ligada a un trastorno de la queratinización.

10. Utilización según una de las reivindicaciones 7 a 9 para el tratamiento del acné.

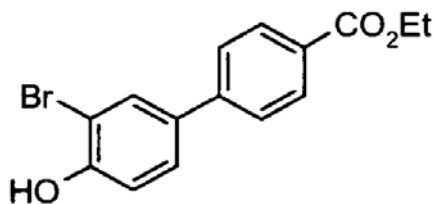
11. Utilización según una de las reivindicaciones 7 a 9 para el tratamiento de la psoriasis.

12. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 ó 2, consistente en las etapas siguientes:

i) la reacción de Suzuki entre el compuesto de fórmula 1

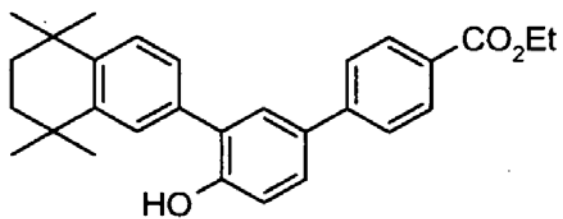
**1**

y el compuesto de fórmula 2

**2**

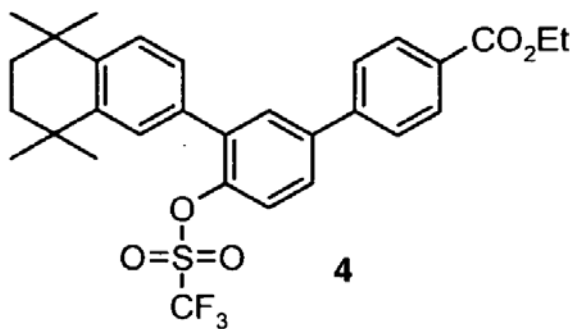
para obtener el compuesto de fórmula 3

24

**3**

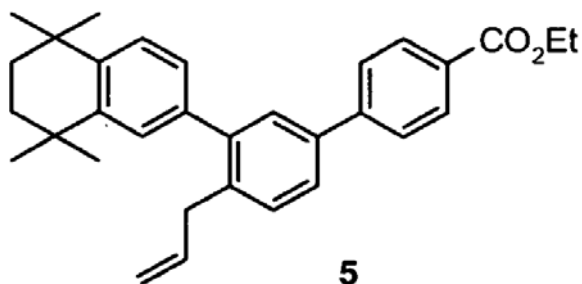
ii) la reacción del compuesto de fórmula 3 con el anhídrido trifílico para obtener el compuesto de fórmula 4

5

**4**

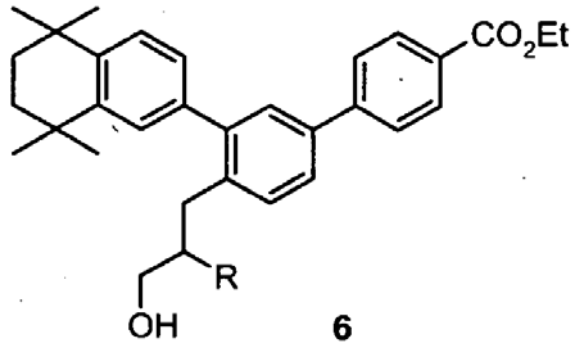
iii) la reacción del compuesto de fórmula 4 con aliltri-*n*-butilestaño para obtener el compuesto de fórmula 5

10

**5**

iv) la hidratación o la dihidroxilación del doble enlace alílico del compuesto de fórmula 5 para obtener el compuesto de fórmula 6 donde R representa, respectivamente, un hidrógeno o un radical hidroxilo

15



v) la saponificación de la función éster del compuesto de fórmula 6.

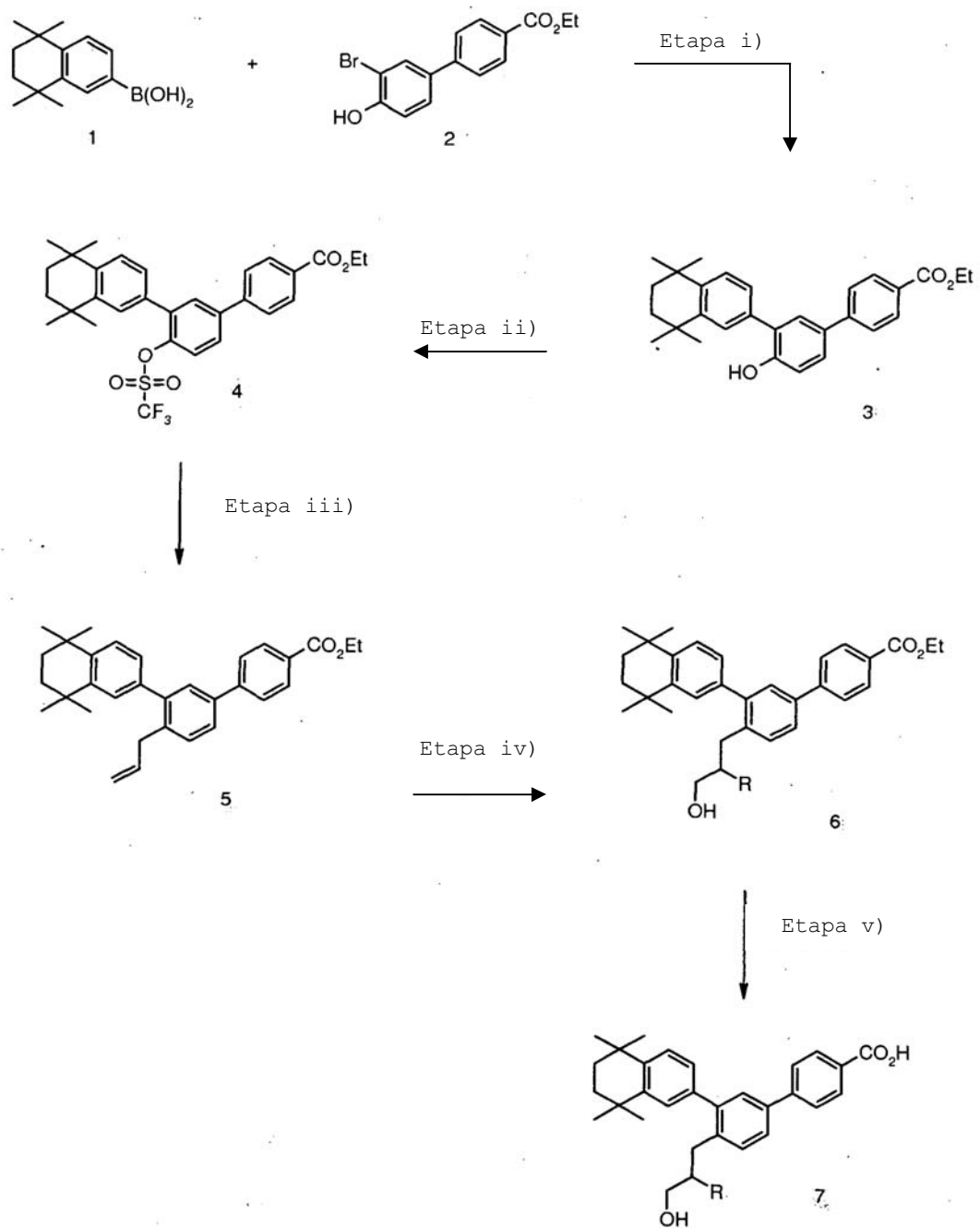


Figura 1