



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 741**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 65/28</b> (2006.01)	<b>C07C 69/94</b> (2006.01)
<b>C07C 69/007</b> (2006.01)	<b>C07C 69/76</b> (2006.01)
<b>C07C 69/68</b> (2006.01)	<b>C07C 235/42</b> (2006.01)
<b>C07C 317/22</b> (2006.01)	<b>C07D 333/40</b> (2006.01)
<b>A61K 8/18</b> (2006.01)	<b>A61P 17/00</b> (2006.01)
<b>A61K 31/381</b> (2006.01)	<b>A61K 31/435</b> (2006.01)
<b>A61K 31/192</b> (2006.01)	<b>A61K 31/235</b> (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04804395 .4**

96 Fecha de presentación : **07.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1694627**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.08.2006**

54

Título: **Nuevos ligandos de los activadores RAR útiles en medicina y en cosmética.**

30

Prioridad: **08.12.2003 FR 03 14336**  
**17.12.2003 US 529986 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.10.2009**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.10.2009**

73

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

72

Inventor/es: **Biadatti, Thibaud y**  
**Arlabosse, Jean Marie**

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 326 741 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

Nuevos ligandos de los activadores RAR útiles en medicina y en cosmética.

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

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

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

20 Se han identificado y descrito tres subtipos de RAR humanos: RAR $\alpha$ , RAR $\beta$  y RAR $\gamma$ .

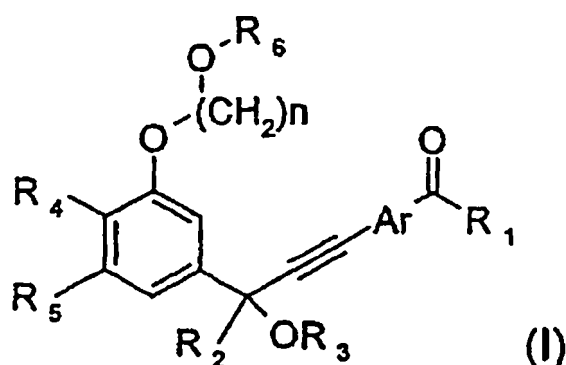
Se conocen por la técnica anterior compuestos químicos con actividad activadora sobre los receptores de tipo RAR. Se pueden mencionar especialmente los compuestos biarílicos heterocíclicos aromáticos descritos en la patente EP 0.816.352 B1, que encuentran aplicaciones en el tratamiento de afecciones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

La patente EP 0.661.258 da protección a compuestos propinílicos biaromáticos, más particularmente que contienen un sustituyente alcoxi sobre el anillo aromático. Esta cadena de alquilo limita la solubilidad de los compuestos.

30 Parece, por lo tanto, ventajoso disponer de compuestos con una mejor solubilidad en agua, para tener compuestos con propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas que sean más adecuados para aplicación como productos medicinales o como cosméticos para el hombre; esta mejor solubilidad permitiría también una mayor facilidad de formulación del principio activo en una composición.

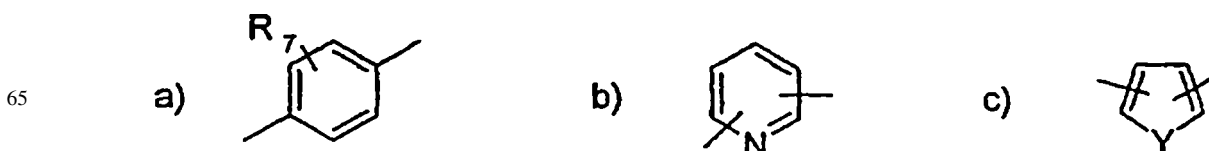
35 La Solicitante ha descubierto ahora, sorprendente e inesperadamente, nuevos compuestos que son ligandos activadores de los receptores del ácido retinoico, que contienen un radical hidroxialquilo O-sustituido sobre el anillo aromático, el cual permite una mayor solubilidad en agua, y que encuentran aplicaciones en medicina humana, especialmente en dermatología, y en el campo de la cosmética.

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



donde:

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

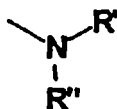


## ES 2 326 741 T3

teniendo  $R_7$  e  $Y$  los significados dados a continuación;

-  $R_1$  representa un radical:

- 5 (a) un átomo de hidrógeno,  
(b) un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  
10 (c) un radical de fórmula:



(d) un radical  $-OR_8$ ;

20 teniendo  $R$ ,  $R''$  y  $R_8$  los significados dados a continuación;

- $R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  
25 -  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical  $-CO-R_9$ ;

teniendo  $R_9$  el significado dado a continuación;

- 30 -  $R_4$  y  $R_5$ , tomados conjuntamente, pueden formar, con el anillo aromático adyacente, un anillo de 5 ó 6 miembros eventualmente sustituido con grupos metilo y/o eventualmente interrumpido con un átomo de oxígeno o de azufre;  
-  $R_6$  representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical  $(CO)R_{10}$ ;

35 teniendo  $R_{10}$  los significados dados a continuación;

- $R_7$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical  $-OR_{11}$ ;

40 teniendo  $R_{11}$  el significado dado a continuación;

- 45 -  $R_8$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 20 átomos de carbono, un radical alqueno, un radical mono- o polihidroxialquilo, un radical arilo o aralquilo eventualmente sustituido o un residuo de azúcar o un residuo de aminoácido o peptídico;

- $R_9$  y  $R_{10}$  representan  $CF_3$  o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  
50 -  $R_{11}$  representa H, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical  $(CO)-R_{12}$ ;

teniendo  $R_{12}$  el significado dado a continuación;

- 55 -  $R_{12}$  representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  
-  $R'$  y  $R''$  representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical mono- o polihidroxialquilo, un radical arilo eventualmente sustituido o un residuo de aminoácido, de péptido o de azúcar, o alternativamente, tomados conjuntamente, forman un heterociclo;

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

-  $n$  es un número entero de entre 2 y 6;

65 y las sales de los compuestos de fórmula (I) cuando  $R_1$  representa una función OH, y también los isómeros ópticos y geométricos de dichos compuestos de fórmula (I).

## ES 2 326 741 T3

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

Según la presente invención, el término “alquilo de 1 a 6 átomos de carbono” significa preferiblemente radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, c-propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo o n-hexilo.

El término “alquilo lineal o ramificado de 1 a 20 átomos de carbono” significa especialmente radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, c-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-etilhexilo, octilo, dodecilo, hexadecilo u octadecilo.

El término “radical monohidroalquilo” significa un radical preferiblemente de 2 ó 3 átomos de carbono, especialmente un radical 2-hidroxi-2-tilo, 2-hidroxi-3-tilo o 3-hidroxi-3-tilo.

El término “radical polihidroalquilo” significa un radical preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono y de 2 a 5 grupos hidroxilo, tal como radicales 2,3-dihidroxi-3-tilo, 2,3,4-trihidroxi-4-tilo o 2,3,4,5-tetrahidroxi-5-tilo o un residuo de pentaeritritol.

El término “radical arilo” preferiblemente significa un radical fenilo eventualmente sustituido con al menos un halógeno o una función hidroxilo o nitro.

El término “radical aralquilo” preferiblemente significa un radical bencilo o fenetilo eventualmente sustituido con al menos un halógeno o una función hidroxilo o nitro.

El término “radical alqueno” significa un radical preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono y que contiene una o más insaturaciones etilénicas, más particularmente tal como un radical alilo.

El término “residuo de azúcar” significa un residuo derivado especialmente de glucosa, galactosa o manosa, o alternativamente de ácido glucurónico, tal como 6'-manosilo, 6'-glucosilo o 6'-galactosilo.

El término “residuo de aminoácido” significa especialmente un residuo derivado de lisina, glicina o ácido aspártico y el término “residuo peptídico” significa más particularmente un residuo de dipéptido o de tripéptido resultante de la combinación de aminoácidos.

El término “heterociclo” significa preferiblemente un radical piperidino, morfolino, pirrolidino o piperazino, eventualmente sustituido en posición 4 con un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un radical mono- o polihidroalquilo como se ha definido anteriormente.

El término “átomo de halógeno” significa preferiblemente un átomo de flúor, cloro o bromo.

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

Ar representa el radical (a),

n es 2 ó 3,

R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno,

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman, con el anillo aromático adyacente, un anillo de 6 miembros y

R<sub>6</sub> representa un radical alquilo.

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

1. Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-metoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-inil}benzoico

2. Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-inil}benzoico

3. Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-inil}-2-hidroxi-2-tilo

4. (S)-Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-inil}benzoico

5. (R)-Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-inil}benzoico

## ES 2 326 741 T3

6. Ácido 6-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-inil} nicotínico
7. Ácido 5-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-inil} piridino-2-carboxílico
8. Ácido 5-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil} tiofeno-2-carboxílico
9. Ácido 4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil} tiofeno-2-carboxílico
10. Ácido 5-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil} tiofeno-3-carboxílico
11. Ácido 5-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil} furan-2-carboxílico
12. Ácido 4-{3-[4-(3-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil} benzoico
13. Ácido 4-{3-[4-(3-metoxipropoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil} benzoico
14. Ácido 4-{3-[4-(4-metoxibutoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil} benzoico
15. Ácido 4-{3-[4-(5-metoxipentoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil} benzoico
16. Ácido 4-{3-[4-(6-metoxihexiloxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil} benzoico
17. Ácido 4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-but-1-inil} benzoico
18. Ácido 4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-pent-1-inil} benzoico
19. Ácido 4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-acetoxi-3-prop-1-inil} benzoico
20. Ácido 4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-propioniloxi-3-prop-1-inil} benzoico
21. Ácido 4-{3-[7-(2-etoxietoxi)-1,1,3,3-tetrametil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil} benzoico
22. Ácido 4-{3-[8-(2-etoxietoxi)-4,4-dimetilcroman-6-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil} benzoico
23. Ácido 4-{3-[8-(2-etoxietoxi)-4,4-dimetiltiocroman-6-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil} benzoico
24. Ácido 4-{3-[5-(2-etoxietoxi)-4,4-dimetilcroman-7-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil} benzoico
25. Ácido 4-{3-[5-(2-etoxietoxi)-4,4-dimetiltiocroman-7-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil} benzoico
26. Ácido 4-{3-[4-(2-acetoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil} benzoico
27. Ácido 4-(3-hidroxi-3-{5,5,8,8-tetrametil-4-[2-(2,2,2-trifluoroacetoxi)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il}prop-1-inil)benzoico
28. Ácido 4-(3-hidroxi-3-[5,5,8,8-tetrametil-4-(2-propioniloxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-inil)benzoico
29. Ácido 4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil}-2-metilbenzoico
30. Ácido 2-cloro-4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil}benzoico

## ES 2 326 741 T3

31. Ácido 4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-  
prop-1-inil}-2-fluoroben-  
zoico
32. Ácido 4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-  
prop-1-inil}-3-fluoroben-  
zoico
33. Ácido 4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-  
prop-1-inil}-3-metilben-  
zoico
34. 4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-  
prop-1-inil}benzoato de etilo
35. 4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-  
prop-1-inil}benzoato de isopro-  
pilo
36. 4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-  
prop-1-inil}benzoato de isobuti-  
lo
37. 4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-  
prop-1-inil}benzoato de 2,3-di-  
hidroxipropilo
38. 4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-  
prop-1-inil}benzoato de 6-glu-  
cosilo
39. 4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-  
prop-1-inil}benzoato de 6-ga-  
lactosilo
40. 4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-  
prop-1-inil}-N,N-dimetilbenza-  
mida
41. 4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-  
prop-1-inil}-N,N-dietilbenzami-  
da
42. (4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-  
prop-1-inil}fenil)piperidin-1-il-  
metanona
43. (4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-  
prop-1-inil}fenil)morfolin-4-il-  
metanona
44. (4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-  
prop-1-inil}fenil)pirrolidin-1-il-  
metanona
45. (4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-  
prop-1-inil}-N-etilbenzamida
46. Ácido (4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-  
prop-1-inil}benzoilami-  
no)acético
47. Ácido 2-(4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-  
prop-1-inil}benzoila-  
mino)-3-fenilpropiónico.

Son también objeto de la presente invención los procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula (I), en particular según los esquemas de reacción que se dan en la Figura 1.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser obtenidos a partir de materiales de partida de fórmula general 1. Específicamente, se puede obtener el intermediario de fórmula general 2 tras alquilación del fenóxido derivado de los compuestos 1 en presencia, por ejemplo, de hidruro de sodio con un grupo alquilante correspondiente. Se puede obtener la función alcohol propargílico de 3a por reacción con un anión etinilo, por ejemplo en presencia de bromuro de etinilmagnesio. Se pueden obtener los compuestos de fórmula general 3b por una simple reacción de alquilación o acilación, por ejemplo por reacción con un yoduro de alquilo en presencia de óxido de plata o con un cloruro de acilo en medio básico, respectivamente. Se obtienen entonces los compuestos de fórmula general (I) por copulación de los compuestos de fórmula 3 con un yoduro de arilo 4 correspondiente, por ejemplo en las condiciones de copulación de Sonogashira.

Los compuestos según la invención tienen propiedades activantes de los receptores de tipo RAR. Esta actividad activante de los receptores RAR es medida en una prueba de transactivación por medio de la constante de disociación  $K_{dapp}$  (aparente) y de la  $CA_{50}$  (concentración que da un 50% de la actividad de la molécula de referencia).

## ES 2 326 741 T3

Según la invención, la expresión “activador de los receptores de tipo RAR” significa cualquier compuesto que, para al menos uno de los subtipos RAR, tiene una constante de disociación  $K_{dapp}$  y un valor de  $CA_{50}$  inferior o igual a  $1 \mu M$ , en una prueba de transactivación como se describe en el Ejemplo 6.

5 Los compuestos preferidos de la presente invención tienen, para al menos uno de los subtipos RAR, una constante de disociación  $K_{dapp}$  inferior o igual a 500 nM y ventajosamente inferior o igual a 100 nM, y una  $CA_{50} \leq 100$  nM.

Un objeto de la presente invención son también los compuestos de la fórmula (I) antes descrita como productos medicinales.

10

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

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

15

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

20

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

25

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

30

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

35

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

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

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

40

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

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

45

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

50

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

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

55

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

60

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

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

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

65

## ES 2 326 741 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Es también un objeto de la invención el uso no terapéutico de una composición cosmética que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento y/o de la piel seca.

Es también un objeto de la invención el uso no terapéutico de una composición cosmética que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) para la higiene corporal o capilar.

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

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

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

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

## ES 2 326 741 T3

- agentes humectantes;
- potenciadores del sabor;
- 5 - agentes conservantes, tales como ésteres del ácido para-hidroxibenzoico;
- estabilizantes;
- reguladores de la humedad;
- 10 - reguladores del pH;
- modificadores de la presión osmótica;
- 15 - emulsionantes;
- agentes filtrantes del UV-A y del UV-B;
- antioxidantes, tales como el  $\alpha$ -tocoferol, el butilhidroxianisol, el butilhidroxitolueno, la superóxido dismutasa, el
- 20 ubiquinol o ciertos agentes quelantes de metales;
- agentes despigmentantes, tales como la hidroquinona, el ácido azelaico, el ácido cafeico o el ácido cójico;
- emolientes;
- 25 - hidratantes, por ejemplo el glicerol, el PEG 400, la tiamorfolinona y sus derivados o la urea;
- agentes antiseborreicos o antiacneicos, tales como la S-carboximetilcisteína, la S-bencilcisteamina, sus sales o
- 30 derivados o el peróxido de benzoílo;
- antibióticos, por ejemplo la eritromicina y sus ésteres, la neomicina, la clindamicina y sus ésteres y las tetraciclinas;
- 35 - agentes antifúngicos, tales como el ketoconazol o las poli-4,5-metilen-3-isotiazolidonas;
- agentes para promover el rebrote del cabello, por ejemplo el Minoxidil (3-óxido de 2,4-diamino-6-piperidino-pirimidina) y sus derivados, el Diazóxido (1,1-dióxido de 7-cloro-3-metil-1,2,4-benzotiadiazina) y la Fenitoína (5,4-difenilimidazolidino-2,4-diona);
- 40 - agentes antiinflamatorios no esteroideos;
- carotenoides y especialmente el  $\beta$ -caroteno;
- agentes antipsoriásicos, tales como la antralina y sus derivados;
- 45 - ácido eicosa-5,8,11,14-tetraínoico y ácido eicosa-5,8,11-triínoico y sus ésteres y amidas;
- retinoides, es decir, ligandos naturales o sintéticos de los receptores RXR;
- 50 - corticosteroides o estrógenos;
- $\alpha$ -hidroxiácidos y  $\alpha$ -cetoácidos o sus derivados, tales como el ácido láctico, el ácido málico, el ácido cítrico, el ácido glicólico, el ácido mandélico, el ácido tartárico, el ácido glicérico o el ácido ascórbico, y también sus sales, amidas o ésteres, o  $\beta$ -hidroxiácidos o sus derivados, tales como el ácido salicílico y sus sales, amidas o ésteres;
- 55 - bloqueantes de canales iónicos, tales como bloqueantes de los canales de potasio;
- o alternativamente, más en particular para composiciones farmacéuticas, en combinación con productos medicinales que se sabe interfieren con el sistema inmune (por ejemplo, ciclosporina, FK 506, glucocorticoides, anticuerpos monoclonales, citokinas o factores de crecimiento, etc.).
- 60

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

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

## ES 2 326 741 T3

La activación de los receptores del ácido retinoico con los compuestos de fórmula (I) según la invención posibilita la obtención de una piel cuyo aspecto superficial está mejorado.

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

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

*Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-metoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-in-il}benzoico*

##### a. 3-Bromo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-ol

Se disuelven 60 g (347 mmol) de 3-bromofenol en 600 mL de diclorometano. Se añade esta solución a una solución de 46 g (347 mmol) de cloruro de aluminio en 200 mL de diclorometano. Se añaden 127 g (694 mmol) de 2,5-dicloro-2,5-dimetilhexano en porciones de 10 g cada 40 minutos. Se agita entonces el medio durante 10 horas, después de lo cual se vierte sobre hielo y se extrae con diclorometano. Se disuelve el residuo obtenido en éter etílico y se lava después esta fase orgánica con una solución 1N de hidróxido de sodio y luego con agua. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía (eluyente: heptano y luego heptano/diclorometano 1/1). Se obtiene un aceite espeso (67 g; rendimiento = 68%).

##### b. 4-Hidroxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbaldehído

Se disuelven 30 g (106 mmol) de 3-bromo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-ol en 500 mL de THF anhidro. Se enfría el medio a -78°C y se añaden entonces gota a gota 156 mL (265 mmol) de terc-butillitio. Después de 45 minutos a esta temperatura, se añaden 12,3 mL (159 mmol) de dimetilformamida. Se calienta la mezcla hasta la temperatura ambiente y se trata después con una solución 1N de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. Se purifica entonces el residuo obtenido por cromatografía (eluyente: heptano/acetato de etilo 9/1). Se obtiene un sólido blanco (m = 16,5 g; rendimiento = 67%; p.f. = 144°C).

##### c. 5,5,8,8-Tetrametil-4-(2-metoxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbaldehído

Se disuelven 34 g (148 mmol) de 4-hidroxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbaldehído en 400 mL de DMF anhidra. Se añaden entonces 7,2 g (178 mmol) de hidruro de sodio al 60% por porciones y se agita el medio de reacción durante 1 hora. Se añaden gota a gota 16,5 mL (178 mmol) de cloruro de 2-metoxietilo y se agita el medio a temperatura ambiente durante 2 horas y se hidroliza luego y se extrae con éter etílico. Se lava la fase orgánica con una solución 1N de hidróxido de sodio y luego tres veces con agua. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía (eluyente: heptano). Se obtiene un aceite amarillo (m = 42,7 g; rendimiento = 95%).

##### d. 1-[5,5,8,8-Tetrametil-4-(2-metoxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-2-inil-1-ol

Se disuelven 0,65 g (2,1 mmol) de 5,5,8,8-tetrametil-4-(2-metoxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbaldehído en 20 mL de THF. Se añaden 6,4 mL (3,2 mmol) de una solución 0,5N de bromuro de etilmagnesio y se agita entonces el medio de reacción durante 1 hora. Después de tratar con una solución 1N de ácido clorhídrico y de extraer con acetato de etilo, seguido de evaporación, se purifica el residuo por cromatografía en columna de sílice (eluyente: heptano/EtOAc 8/2). Se obtiene un aceite amarillo (m = 0,48 g; rendimiento = 69%).

##### e. Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-metoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-in-il}benzoico

Se disuelven 0,4 g (1,2 mmol) de 1-[5,5,8,8-tetrametil-4-(2-metoxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-2-inil-1-ol y 210 mg (0,8 mmol) de ácido 4-yodo-benzoico en 5 mL de DMF y 2 mL de trietilamina. Se añaden 10 mg de yoduro de cobre y 20 mg de dicloropaladio-bis(trifenilfosfina) y se agita el medio de reacción a 50°C durante 2 horas 30 minutos. Se vierte el medio de reacción en una solución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Se purifica el residuo en columna de sílice (eluyente: heptano/EtOAc 6/4). Se obtiene el producto deseado en forma de un polvo amarillento (m = 290 mg; rendimiento = 83%; p.f. = 150°C). <sup>1</sup>H RMN (DMSO D<sub>6</sub>): 1,24 (s, 6H); 1,36 (s, 6H); 1,56-1,60 (m, 4H); 3,33 (s, 3H); 3,73 (m, 2H); 4,08 (m, 2H); 5,53 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 6,10 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 13,1 (s amplio, 1H).

## ES 2 326 741 T3

### Ejemplo 2

*Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-in-il}benzoico*

5 a. *5,5,8,8-Tetrametil-4-(2-etoxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbaldehído*

Se disuelven 36 g (156 mmol) de 4-hidroxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbaldehído en 400 mL de DMF anhidra. Se añaden 6,5 g (163 mmol) de hidruro de sodio al 60% por porciones y se agita el medio de reacción durante 1 hora. Se añaden 25 g (163 mmol) de bromuro de 2-etoxietilo por porciones y se agita el medio a temperatura ambiente durante 2 horas y se hidroliza luego y se extrae con éter etílico. Se lava la fase orgánica con una solución 1N de hidróxido de sodio y luego tres veces con agua. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía (eluyente: heptano). Se obtiene un aceite amarillo (m = 40,7 g; rendimiento = 86%).

15 b. *1-[5,5,8,8-Tetrametil-4-(2-etoxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-2-in-1-ol*

Se disuelven 40 g (131 mmol) de 5,5,8,8-tetrametil-4-(2-etoxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbaldehído en 400 mL de THF. Se añaden 290 mL (145 mmol) de una solución 0,5N de bromuro de etilmagnesio y se agita entonces el medio de reacción durante 1 hora. Tras tratamiento con una solución 1N de ácido clorhídrico y extracción con acetato de etilo, seguida de evaporación, se purifica el residuo por cromatografía en columna de sílice (eluyente: heptano/EtOAc 8/2). Se obtiene un aceite amarillo (m = 42 g; rendimiento = 97%).

25 c. *Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-prop-1-in-il}benzoico*

Se disuelven 5,4 g (15 mmol) de 1-[5,5,8,8-tetrametil-4-(2-etoxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-prop-2-in-1-ol y 2,6 g (11 mmol) de ácido 4-yodobenzoico en 125 mL de DMF y 50 mL de trietilamina. Se añaden 110 mg de yoduro de cobre y 210 mg de dicloropaladio-bis(trifenilfosfina) y se agita el medio de reacción a 50°C durante 2 horas 30 minutos. Se vierte el medio de reacción en una solución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Se purifica el residuo en columna de sílice (eluyente: heptano/EtOAc 6/4). Se obtiene el producto deseado en forma de cristales amarillentos (m = 2,5 g; rendimiento = 50%; p.f. = 158°C). <sup>1</sup>H RMN (DMSO D<sub>6</sub>): 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,23 (s, 6H); 1,35 (s, 6H); 1,56-1,60 (m, 4H); 3,50 (c, J = 7,0 Hz, 2H); 3,75 (m, 2H); 4,06 (m, 2H); 5,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 6,09 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 13,1 (s amplio, 1H).

### Ejemplo 3

*Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-in-il}-2-hidroxibenzoico*

40 a. *Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-in-il}-2-hidroxibenzoico*

Se disuelven 200 mg (0,6 mmol) de 1-[5,5,8,8-tetrametil-4-(2-etoxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-prop-2-in-1-ol (Ejemplo 2b) y 175 mg (0,4 mmol) de ácido 2-hidroxi-4-yodobenzoico en 5 mL de DMF y 2 mL de trietilamina. Se añaden 10 mg de yoduro de cobre y 20 mg de dicloropaladio-bis(trifenilfosfina) y se agita el medio de reacción a 50°C durante 2 horas 30 minutos. Se vierte el medio de reacción en una solución de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Se purifica el residuo en columna de sílice (eluyente: heptano/EtOAc 5/5). Se obtiene el producto deseado en forma de un polvo amarillento (m = 80 mg; rendimiento = 42%; p.f. = 120°C). <sup>1</sup>H RMN (DMSO D<sub>6</sub>): 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,24 (s, 6H); 1,36 (s, 6H); 1,56-1,61 (m, 4H); 3,52 (c, J = 7,0 Hz, 2H); 3,76 (m, 2H); 4,07 (m, 2H); 5,51 (s, 1H); 6,15 (s amplio, 1H); 6,89 (s, 1H); 6,97 (m, 2H); 7,11 (s, 1H); 7,77-7,79 (m, 1H), 11,5 (s amplio, 1H).

### Ejemplo 4

55 *(S)-Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-prop-1-in-il}benzoico*

a. *(R)-1-[5,5,8,8-Tetrametil-4-(2-etoxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-2-in-1-ol*

Se disuelven 36 g (110 mmol) de 1-[5,5,8,8-tetrametil-4-(2-etoxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-prop-2-in-1-ol (Ejemplo 2b) en 75 mL de heptano y 10,2 mL de acetato de vinilo. Se añaden 7,26 g de enzima PS30 y se agita el medio de reacción y se calienta a 38°C. Después de 72 horas, se filtra el medio de reacción y se concentra a presión reducida. Se separan dos productos por cromatografía: (R)-acetato de 1-[5,5,8,8-tetrametil-4-(2-etoxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-2-in-1-ol y (S)-1-[5,5,8,8-tetrametil-4-(2-etoxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-2-in-1-ol, que será utilizado para el Ejemplo 5. Se disuelven así 18 g (48 mmol) de (R)-acetato de 1-[5,5,8,8-tetrametil-4-(2-etoxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-2-in-1-ol en 500 mL de una solución al 2% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en metanol y se agita el medio durante 3 horas. Se trata entonces el medio de reacción con una solución 0,01N de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía (eluyente: heptano/EtOAc 8/2). Se obtiene un aceite incoloro (m = 15 g, rendimiento = 41%).

## ES 2 326 741 T3

### b. (S)-Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-inil}benzoico

De un modo similar al del Ejemplo 2c, mediante reacción de 12 g (36 mmol) de (R)-1-[5,5,8,8-tetrametil-4-(2-etoxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-2-in-1-ol, 6,3 g (25 mmol) de ácido 4-yodobenzoico en presencia de 275 mg de yoduro de cobre y 500 mg de dicloropaladio-bis(trifenilfosfina), se obtiene el producto deseado en forma de un polvo blanquecino (m = 9,4 g; rendimiento = 84%; p.f. = 96°C). <sup>1</sup>H RMN (DMSO D<sub>6</sub>): 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,23 (s, 6H); 1,35 (s, 6H); 1,56-1,60 (m, 4H); 3,50 (c, J = 7,0 Hz, 2H); 3,75 (m, 2H); 4,06 (m, 2H); 5,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 6,09 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 13,1 (s amplio, 1H).

### Ejemplo 5

### (R)-Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-in-il}benzoico

De un modo similar al del Ejemplo 4b, mediante reacción de 15 g (45 mmol) de (S)-1-[5,5,8,8-tetrametil-4-(2-etoxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-2-in-1-ol (obtenido en el Ejemplo 4a), 7,9 g (32 mmol) de ácido 4-yodobenzoico en presencia de 350 mg de yoduro de cobre y 630 mg de dicloropaladio-bis(trifenilfosfina), se obtiene el producto deseado en forma de un polvo blanquecino (m = 8,7 g; rendimiento = 47%; p.f. = 94°C) <sup>1</sup>H RMN (DMSO D<sub>6</sub>): 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,23 (s, 6H); 1,35 (s, 6H); 1,56-1,60 (m, 4H); 3,50 (c, J = 7,0 Hz, 2H); 3,75 (m, 2H); 4,06 (m, 2H); 5,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 6,09 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 13,1 (s amplio, 1H).

### Ejemplo 6

#### Prueba de transactivación

La activación de receptores con un agonista (activador) en células HeLa da lugar a la expresión de un gen indicador, la luciferasa, la cual, en presencia de un sustrato, genera luz. La activación de los receptores puede ser así medida cuantificando la luminiscencia producida después de incubar las células en presencia de un antagonista de referencia. Los productos activadores desplazan el antagonista de su sitio, permitiendo de este modo la activación del receptor. Se mide la actividad cuantificando el aumento de luz producida. Esta medición hace posible determinar la actividad activante de los compuestos según la invención.

#### Determinación de la K<sub>dapp</sub>

En este estudio, se determina una constante que representa la afinidad de la molécula por el receptor. Dado que este valor puede fluctuar dependiendo de la actividad basal y de la expresión del receptor, se hace referencia a él como la K<sub>dapparente</sub> (K<sub>dApp</sub>).

Para determinar esta constante, se ponen las células en contacto con una concentración del producto de ensayo y una concentración del antagonista de referencia, el ácido 4-(5,5-dimetil-8-p-tolil-5,6-dihidronaft-2-iletinil)benzoico. Se realizan también mediciones para el agonista total (ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)propenil]benzoico) y el agonista inverso, el ácido 4-{(E)-3-[4-(4-terc-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil}benzoico, como controles.

Estas curvas cruzadas posibilitan la determinación de los valores de la CA<sub>50</sub> (concentración a la cual se observa un 50% de activación) para el ligando de referencia a diversas concentraciones del producto de ensayo. Se usan estos valores de CA<sub>50</sub> para calcular la regresión de Schild representando una línea recta correspondiente a la ecuación de Schild (*"Quantitation in Receptor Pharmacology"*, Terry P. Kenakin, *Receptors y Channels*, 2001, 7, 371-385).

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

Las líneas de células HeLa usadas son transfectantes estables que contienen los plásmidos ERE-βGlob-Luc-SV-Neo (gen indicador) y RAR (α, β, γ) ER-DBD-puro. Se inoculan estas células en placas de 96 pocillos a razón de 10.000 células por pocillo en 100 μl de medio DMEM sin rojo fenol y suplementado con un 10% de suero de ternera desgrasado. Se incuban entonces las placas a 37°C y con un 7% de CO<sub>2</sub> durante 4 horas.

Se añaden las diversas diluciones de los productos de ensayo, del ligando de referencia, (ácido 4-(5,5-dimetil-8-p-tolil-5,6-dihidronaft-2-il)etnil)benzoico), del control del 100% (ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico 100 nM) y del control del 0% (ácido 4-{(E)-3-[4-(4-terc-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil}benzoico) a razón de 5 μl por pocillo. Se incuban luego las placas durante 18 horas a 37°C y con un 7% de CO<sub>2</sub>.

## ES 2 326 741 T3

Se retira el medio de cultivo volteando y se añaden 100  $\mu$ l de una mezcla 1:1 de PBS/luciferina a cada pocillo. Al cabo de 5 minutos, se leen las placas usando el detector de luminiscencia.

5

	RAR alfa		RAR beta		RAR gamma	
	Kdapp (nM)	CA <sub>50</sub> (nM)	Kdapp (nM)	CA <sub>50</sub> (nM)	Kdapp (nM)	CA <sub>50</sub> (nM)
Ej. 1	60	400	60	45	2	2
Ej. 2	1.000	900	250	500	30	50
Ej. 3	30	150	120	100	1	1
Ej. 4	120	800	250	200	1	1, 2
Ej. 5	120	800	250	200	1	1, 8

10

15

20

Los resultados obtenidos con los compuestos según la invención muestran claramente valores de Kdapp  $\leq$  100 nM y un valor de CA<sub>50</sub>  $\leq$  100 nM para al menos uno de los subtipos de receptores, lo cual demuestra claramente un aumento en la señal y en la luminiscencia en presencia del antagonista de referencia. Los compuestos según la invención son, por lo tanto, claramente activadores de los receptores del ácido retinoico (RAR).

30 Ejemplo 7

### *Ejemplos de formulación*

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

35

#### A- Vía Oral

40

#### (a) Tableta de 0,2 g

45

- Compuesto del Ejemplo 5	0,001 g
- Almidón	0,114 g
- Fosfato dicálcico	0,020 g
- Sílice	0,020 g
- Lactosa	0,030 g
- Talco	0,010 g
- Estearato de magnesio	0,005 g

50

#### (b) Suspensión bebible en ampollas de 5 ml

55

60

65

- Compuesto del Ejemplo 3	0,001 g
- Glicerol	0,500 g
- Sorbitol al 70%	0,500 g
- Sacarinato de sodio	0,010 g
- Para-hidroxibenzoato de metilo	0,040 g
- Saborizante	cs
- Agua purificada	5 ml

## ES 2 326 741 T3

### (c) Tableta de 0,8 g

	- Compuesto del Ejemplo 4	0,500 g
5	- Almidón pregelatinizado	0,100 g
	- Celulosa microcristalina	0,115 g
	- Lactosa	0,075 g
10	- Estearato de magnesio	0,010 g

### (d) Suspensión bebible en ampollas de 10 ml

	- Compuesto del Ejemplo 2	0,200 g
15	- Glicerol	1,000 g
	- Sorbitol al 70%	1,000 g
	- Sacarinato de sodio	0,010 g
20	- Para-hidroxibenzoato de metilo	0,080 g
	- Saborizante	cs
25	- Agua purificada	10 ml

## B- Vía Parenteral

### (a) Composición

35	- Compuesto del Ejemplo 3	0,002 g
	- Oleato de etilo	cs 10 g

### (b) Composición

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

### (c) Composición

45	- Compuesto del Ejemplo 3	2,5%
	- Polietilenglicol 400	20%
50	- Solución de NaCl al 0,9%	cs 100

### (d) Composición de ciclodextrina inyectable

55	- Compuesto del Ejemplo 3	0,1 mg
	- $\beta$ -Ciclodextrina	0,10 g
	- Agua para inyección	cs 10,00 g

60

65

## ES 2 326 741 T3

### C- Vía Tópica

#### (a) Ungüento

5	- Compuesto del Ejemplo 2	0,020 g
	- Miristato de isopropilo	81,700 g
	- Fluido de gelatina líquida de petróleo	9,100 g
10	- Sílice ("Aerosil 200", vendida por Degussa)	9,180 g

#### (b) Ungüento

15	- Compuesto del Ejemplo 5	0,300 g
	- Gelatina blanca de petróleo códex cs	100 g

#### (c) Crema no iónica de agua-en-aceite

20	- Compuesto del Ejemplo 4	0,100 g
	- Mezcla de alcoholes de lanolina emulsionantes, ceras y aceites ("Anhidrous Eucerin", vendido por BDF)	39,900 g
25	- Para-hidroxibenzoato de metilo	0,075 g
	- Para-hidroxibenzoato de propilo	0,075 g
30	- Agua desmineralizada estéril cs	100 g

#### (d) Loción

35	- Compuesto del Ejemplo 2	0,100 g
	- Polietilenglicol (PEG 400)	69,900 g
	- Etanol al 95%	30,000 g

#### (e) Ungüento hidrofóbico

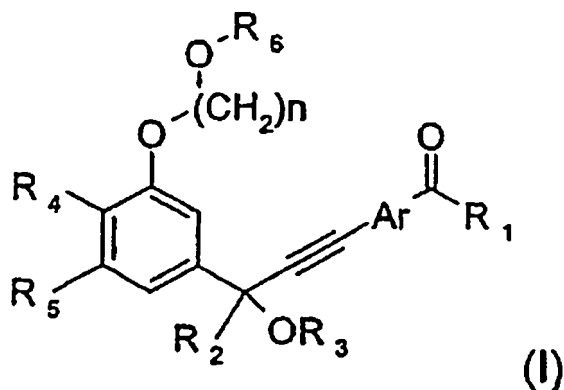
40	- Compuesto del Ejemplo 4	0,300 g
	- Miristato de isopropilo	36,400 g
45	- Aceite de silicona ("Rhodorsil 47.V 300", vendido por Rhône-Poulenc)	36,400 g
	- Cera de abejas	13,600 g
50	- Aceite de silicona ("Abil 300 000 cst", vendido por Goldschmidt) cs	100 g

#### (f) Crema no iónica de aceite-en-agua

55	- Compuesto del Ejemplo 5	1,000 g
	- Alcohol cetílico	4,000 g
	- Monoestearato de glicerilo	2,500 g
60	- Estearato de PEG-50	2,500 g
	- Manteca de karité	9,200 g
	- Propilenglicol	2,000 g
65	- Para-hidroxibenzoato de metilo	0,075 g
	- Para-hidroxibenzoato de propilo	0,075 g
	- Agua desmineralizada estéril cs	100 g

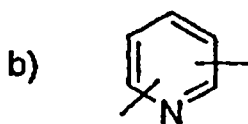
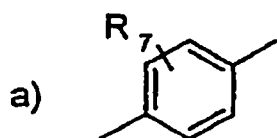
## REIVINDICACIONES

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



donde:

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



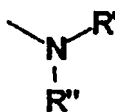
teniendo  $R_7$  e Y los significados dados a continuación;

-  $R_1$  representa un radical:

(a) un átomo de hidrógeno,

(b) un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(c) un radical de fórmula:



(d) un radical  $-OR_8$ ;

teniendo  $R$ ,  $R''$  y  $R_8$  los significados dados a continuación;

-  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

-  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical  $-CO-R_9$ ;

teniendo  $R_9$  el significado dado a continuación;

-  $R_4$  y  $R_5$ , tomados conjuntamente, pueden formar, con el anillo aromático adyacente, un anillo de 5 ó 6 miembros eventualmente sustituido con grupos metilo y/o eventualmente interrumpido con un átomo de oxígeno o de azufre;

-  $R_6$  representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical  $(CO)R_{10}$ ;

## ES 2 326 741 T3

teniendo  $R_{10}$  los significados dados a continuación;

-  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical  $-OR_{11}$ ;

5

teniendo  $R_{11}$  el significado dado a continuación;

-  $R_8$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 20 átomos de carbono, un radical alquenilo, un radical mono- o polihidroxialquilo, un radical arilo o aralquilo eventualmente substituido o un residuo de azúcar o un residuo de aminoácido o peptídico;

10

-  $R_9$  y  $R_{10}$  representan  $CF_3$  o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15

-  $R_{11}$  representa H, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical  $(CO)-R_{12}$ ;

teniendo  $R_{12}$  el significado dado a continuación;

20

-  $R_{12}$  representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

-  $R'$  y  $R''$  representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical mono- o polihidroxialquilo, un radical arilo eventualmente substituido o un residuo de aminoácido, de péptido o de azúcar, o alternativamente, tomados conjuntamente, forman un heterociclo;

25

- Y representa un átomo de oxígeno o de azufre;

- n es un número entero de entre 2 y 6;

30

y las sales de los compuestos de fórmula (I) cuando  $R_1$  representa una función OH, y también los isómeros ópticos y geométricos de dichos compuestos de fórmula (I).

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

35

3. Compuestos según cualquiera de las Reivindicaciones 1 y 2, **caracterizados** por seleccionar los radicales alquilo de 1 a 6 átomos de carbono entre los radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, c-propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

40

4. Compuestos según una de las Reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** por seleccionar los radicales alquilo de 1 a 20 átomos de carbono entre los radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, c-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-etilhexilo, octilo, dodecilo, hexadecilo y octadecilo.

45

5. Compuestos según una de las Reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** por seleccionar los radicales monohidroxialquilo entre los radicales 2-hidroxietilo, 2-hidroxiopropilo y 3-hidroxiopropilo.

6. Compuestos según una de las Reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** por seleccionar los radicales polihidroxialquilo entre los radicales 2,3-dihidroxiopropilo, 2,3,4-trihidroxiopropilo o 2,3,4,5-tetrahidroxipentilo y un residuo de pentaeritritol.

50

7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados** por seleccionar los radicales arilo entre radicales fenilo eventualmente substituidos con al menos un halógeno o una función hidroxilo o nitro.

55

8. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados** por seleccionar los radicales aralquilo entre radicales bencilo y fenetilo, eventualmente substituidos con al menos un halógeno o una función hidroxilo o nitro.

60

9. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados** por seleccionar los radicales alquenilo entre radicales preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono y que contienen una o más insaturaciones etilénicas.

10. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados** por seleccionar el residuo de azúcar entre el grupo consistente en el residuo derivado de glucosa, galactosa o manosa, o alternativamente de ácido glucurónico.

65

11. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados** por seleccionar el residuo de aminoácido entre el grupo consistente en un residuo derivado de lisina, glicina o ácido aspártico.

## ES 2 326 741 T3

12. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados** por seleccionar el residuo peptídico entre el grupo consistente en un residuo de dipéptido o tripéptido resultante de la combinación de aminoácidos.

5 13. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados** por seleccionar los radicales heterocíclicos entre radicales morfolino, pirrolidino y piperazino, eventualmente substituidos en posición 4 con un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un radical mono- o polihidroxialquilo.

10 14. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados** por seleccionar los átomos de halógeno entre átomos de flúor, cloro y bromo.

15 15. Compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionados entre:

1. Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-metoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-inil}benzoico

2. Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-inil}benzoico

20 3. Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-inil}-2-hidroxibenzoico

4. (S)-Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-inil}benzoico

25 5. (R)-Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-inil}benzoico

6. Ácido 6-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-inil}nicotínico

30 7. Ácido 5-{3-hidroxi-3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-inil}piridino-2-carboxílico

8. Ácido 5-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil}tiofeno-2-carboxílico

35 9. Ácido 4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil}tiofeno-2-carboxílico

40 10. Ácido 5-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil}tiofeno-3-carboxílico

11. Ácido 5-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil}furan-2-carboxílico

45 12. Ácido 4-{3-[4-(3-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil}benzoico

13. Ácido 4-{3-[4-(3-metoxipropoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil}benzoico

50 14. Ácido 4-{3-[4-(4-metoxibutoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil}benzoico

15. Ácido 4-{3-[4-(5-metoxipentoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil}benzoico

55 16. Ácido 4-{3-[4-(6-metoxihexiloxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil}benzoico

17. Ácido 4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-but-1-inil}benzoico

60 18. Ácido 4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-3-pent-1-inil}benzoico

19. Ácido 4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-acetoxi-3-prop-1-inil}benzoico

65 20. Ácido 4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-propioniloxi-3-prop-1-inil}benzoico

21. Ácido 4-{3-[7-(2-etoxietoxi)-1,1,3,3-tetrametil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il]-3-hidroxi-3-prop-1-inil}benzoico

## ES 2 326 741 T3

22. Ácido 4-{3-[8-(2-etoxietoxi)-4,4-dimetilcroman-6-il]-3-hidroxi-1-inil}benzoico
23. Ácido 4-{3-[8-(2-etoxietoxi)-4,4-dimetiltiocroman-6-il]-3-hidroxi-1-inil}benzoico
- 5 24. Ácido 4-{3-[5-(2-etoxietoxi)-4,4-dimetilcroman-7-il]-3-hidroxi-1-inil}benzoico
25. Ácido 4-{3-[5-(2-etoxietoxi)-4,4-dimetiltiocroman-7-il]-3-hidroxi-1-inil}benzoico
- 10 26. Ácido 4-{3-[4-(2-acetoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-1-inil}benzoico
27. Ácido 4-(3-hidroxi-3-{5,5,8,8-tetrametil-4-[2-(2,2,2-trifluoroacetoxi)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il}prop-1-inil)benzoico
- 15 28. Ácido 4-(3-hidroxi-3-[5,5,8,8-tetrametil-4-(2-propioniloxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]prop-1-inil)benzoico
- 20 29. Ácido 4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-1-inil}-2-metilbenzoico
30. Ácido 2-cloro-4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-1-inil}benzoico
- 25 31. Ácido 4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-1-inil}-2-fluorobenzoico
- 30 32. Ácido 4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-1-inil}-3-fluorobenzoico
- 35 33. Ácido 4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-1-inil}-3-metilbenzoico
34. 4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-1-inil}benzoato de etilo
- 35 35. 4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-1-inil}benzoato de isopropilo
- 40 36. 4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-1-inil}benzoato de isobutilo
- 45 37. 4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-1-inil}benzoato de 2,3-dihidroxi-1-propilo
- 50 38. 4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-1-inil}benzoato de 6-glucosilo
- 55 39. 4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-1-inil}benzoato de 6-galactosilo
40. 4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-1-inil}-N,N-dimetilbenzamida
- 55 41. 4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-1-inil}-N,N-dietilbenzamida
- 60 42. (4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-1-inil}fenil)piperidin-1-ilmetanona
43. (4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-1-inil}fenil)morfolin-4-ilmetanona
- 65 44. (4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-1-inil}fenil)pirrolidin-1-ilmetanona
45. (4-{3-[4-(2-Etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-1-inil}-N-etilbenzamida

## ES 2 326 741 T3

46. Ácido (4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-prop-1-inil}benzoilamino)acético

5 47. Ácido 2-(4-{3-[4-(2-etoxietoxi)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il]-3-hidroxi-prop-1-inil}benzoilamino)-3-fenilpropiónico.

16. Compuestos según la Reivindicación 1 ó 2, **caracterizados** por tener una de las siguientes características:

10 Ar representa el radical (a),

n es 2 ó 3,

15 R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno,

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman, con el anillo aromático adyacente, un anillo de 6 miembros y

R<sub>6</sub> representa un radical alquilo.

20

17. Compuestos según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 como productos medicinales.

18. Compuestos según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 en la fabricación de una composición destinada al tratamiento de:

25

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

30 - la ictiosis, las condiciones ictiosiformes, la enfermedad de Darier, las queratodermias palmoplantares, la leucoplaquia y las condiciones leucoplaquiformes y el liquen cutáneo o mucoso (bucal);

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

35

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

- proliferaciones que puedan estar inducidas por la radiación ultravioleta;

40

- lesiones cutáneas precancerosas;

- dermatosis inmunes;

- enfermedades bullosas inmunes;

45

- enfermedades del colágeno;

- condiciones dermatológicas con un componente inmunológico;

50

- trastornos oftalmológicos;

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

55

- afecciones cutáneas de origen vírico;

- trastornos cutáneos causados por la exposición a la radiación UV, envejecimiento de la piel fotoinducido o cronológico o pigmentaciones y queratosis actínicas;

60

- patologías asociadas al envejecimiento cronológico o actínico de la piel;

- trastornos de la función sebácea;

- trastornos de la cicatrización o marcas de estiramiento; o

65

- trastornos de la pigmentación.

## ES 2 326 741 T3

19. Composición farmacéutica, **caracterizada** por contener, en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos uno de los compuestos definidos en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16.

5 20. Composición según la Reivindicación 19, **caracterizada** por ser la concentración de compuesto(s) según una de las Reivindicaciones 1 a 16 de entre un 0,001% y un 10% en peso en relación al peso total de la composición.

21. Composición según la Reivindicación 19, **caracterizada** por ser la concentración de compuesto(s) según una de las Reivindicaciones 1 a 16 de entre un 0,01% y un 1% en peso en relación al peso total de la composición.

10 22. Composición cosmética, **caracterizada** por contener, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos uno de los compuestos definidos en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16.

15 23. Composición según la Reivindicación 22, **caracterizada** por ser la concentración de compuesto(s) según una de las Reivindicaciones 1 a 16 de entre un 0,001% y un 3% en peso en relación al peso total de la composición.

24. Uso no terapéutico de una composición cosmética según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 22 y 23 para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento y/o de la piel seca.

20 25. Uso no terapéutico de una composición cosmética según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 22 y 23 para la higiene corporal o capilar.

26. Procedimiento cosmético para mejorar la piel, **caracterizado** por aplicar una composición como se ha definido en cualquiera de las Reivindicaciones 22 y 23 a la piel.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

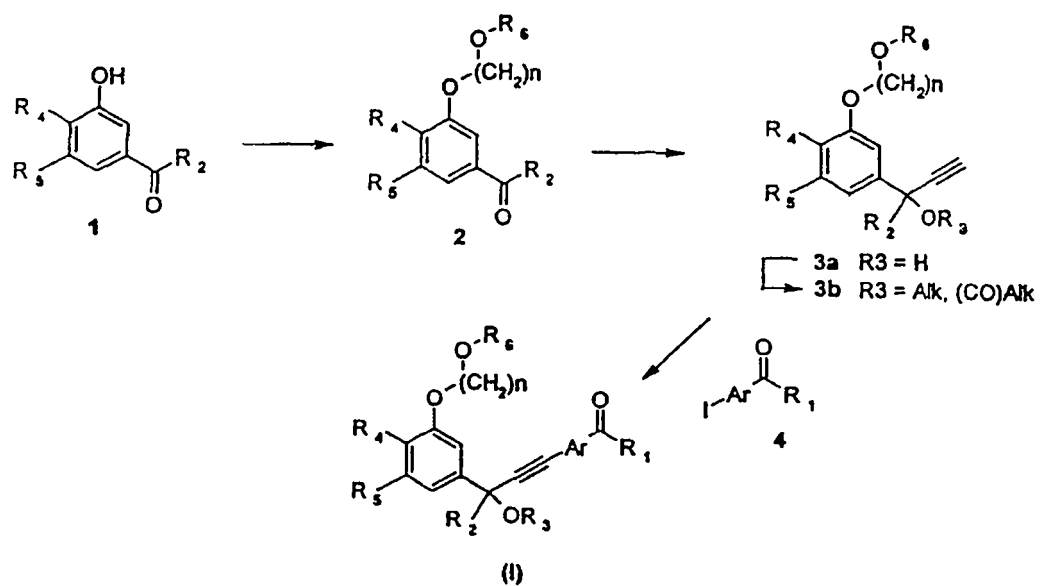


Figura 1