



(51) МПК

C07C 43/23 (2006.01)*A61K 8/33* (2006.01)*A61K 31/085* (2006.01)*A61P 17/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005108587/04, 25.08.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.08.2003(30) Конвенционный приоритет:
27.08.2002 FR 02 10620

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2006

(45) Опубликовано: 20.08.2009 Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 0138303 A1, 31.05.2001. WO 0026167
A1, 11.05.2000. WO 0138320 A1, 31.05.2001. RU
2111204 C1, 20.05.1998.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 28.03.2005(86) Заявка РСТ:
EP 03/10159 (25.08.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/020379 (11.03.2004)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

БИАДАТТИ Тибо (FR),
ТОРО Этьенн (FR),
ВЕЖЕЛЬ Жоанн (FR),
ЖОМАР Андре (FR)

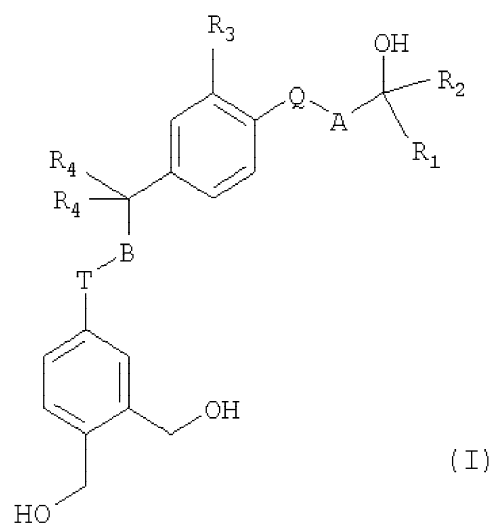
(73) Патентообладатель(и):

ГАЛДЕРМА РЕСЕРЧ ЭНД
ДЕВЕЛОПМЕНТ, СНС (FR)**(54) АНАЛОГИ ВИТАМИНА D**

(57) Реферат:

Описываются биароматические аналоги
витамина D общей формулы (I), в которой A-Q
представляет собой $-\text{CH}_2-\text{O}$; В-Т представляет
собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; R_1 и R_2 , которые идентичны
или различны, представляют собой атом
водорода, линейный или разветвленный
алкильный радикал с 1-5 атомами углерода; R_3
представляет собой линейный или
разветвленный алкильный радикал с 1-5
атомами углерода; группы R_4 идентичны и

представляют собой атом водорода;
применение их для получения
фармацевтических композиций;
фармацевтическая композиция; косметическая
композиция для гигиены тела или волос, а
также применение косметической композиции
для предотвращения возрастного старения
кожи или старения кожи, вызванного световым
излучением. Соединения формулы (I)
проявляют заметную биологическую
активность. 5 н. и 9 з.п. ф-лы, 1 ил., 3 табл.



RU 2 3 6 4 5 8 4 C 2

RU 2 3 6 4 5 8 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07C 43/23 (2006.01)*A61K 8/33* (2006.01)*A61K 31/085* (2006.01)*A61P 17/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005108587/04, 25.08.2003**(24) Effective date for property rights:
25.08.2003(30) Priority:
27.08.2002 FR 02 10620(43) Application published: **20.01.2006**(45) Date of publication: **20.08.2009 Bull. 23**(85) Commencement of national phase: **28.03.2005**(86) PCT application:
EP 03/10159 (25.08.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/020379 (11.03.2004)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**BIADATTI Tibo (FR),
TORO Eht'enn (FR),
VEZhel' Zhoann (FR),
ZhOMAR Andre (FR)**

(73) Proprietor(s):

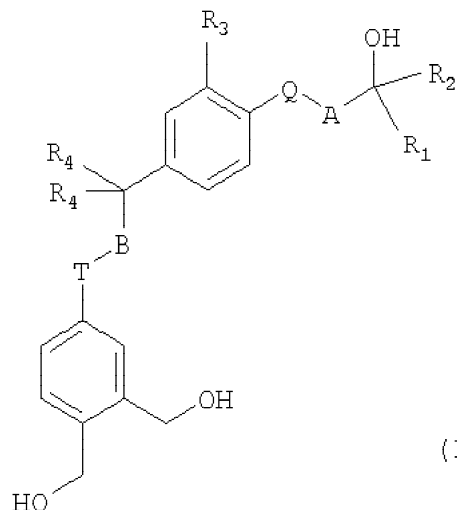
**GALDERMA RESERCh EhND
DEVELOPMENT, SNS (FR)**

(54) VITAMIN D ANALOGUES

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: described are biaromatic
analogues of vitamin D of general formula (I)



in which- A-Q is -CH₂-O; - B-T is -CH₂-CH₂-;
R₁ and R₂, which are identical or different, are
hydrogen atom, linear or branched alkyl radical with
1-5 carbon atoms; R₃ is linear or branched alkyl
radical with 1-5 carbon atoms; groups R₄ are
identical and are hydrogen atom. Compounds of
formula (I) demonstrate noticeable biological activity.

EFFECT: application for obtaining
pharmacological compositions; pharmacological
composition; cosmetic composition for body or hair
hygiene, as well as application of pharmacological
composition for prevention of age-related skin aging
or skin aging induced by sun irradiation.

14 cl, 3 tbl, 8 ex

Изобретение относится к новым промышленно полезным продуктам биароматических аналогов витамина D.

Изобретение также касается способа их получения и использования в фармацевтических композициях, предназначенных для применения в медицине человека или ветеринарии, или, с другой стороны, в косметических композициях.

Новое семейство соединений по данному изобретению объединяет соединения, которые проявляют заметную активность в области клеточной дифференцировки и пролиферации и, в частности, находят применение в местном и системном лечении дерматологических состояний (и тому подобное), связанных с нарушением кератинизации, состояний с воспалительным и/или иммуноаллергическим компонентами и гиперпролиферации тканей эктодермального происхождения (кожи, эпителия и подобного), доброкачественной или злокачественной. Эти соединения, кроме того, могут быть использованы при борьбе с возрастным старением кожи или старением кожи, вызванным воздействием светового излучения, а также для лечения нарушений, вызванных рубцеванием при заживлении ран.

Кроме того, возможно использование соединений по данному изобретению в косметических композициях для гигиены тела и волос.

Витамин D крайне важен для предотвращения и лечения дефектов минерализации хряща (рахит) и кости (остеомалация) и даже некоторых форм остеопороза у пожилых людей. Однако, как полагают в настоящее время, его функции выходят далеко за пределы регуляции метаболизма кости и гомеостаза кальция. В числе его функций можно упомянуть воздействие на клеточную пролиферацию и дифференцировку и регуляцию иммунной защиты. Обнаружение такого воздействия открыло путь для новых терапевтических методов в дерматологии, онкологии, а также в области аутоиммунных заболеваний и в области трансплантации органов и тканей.

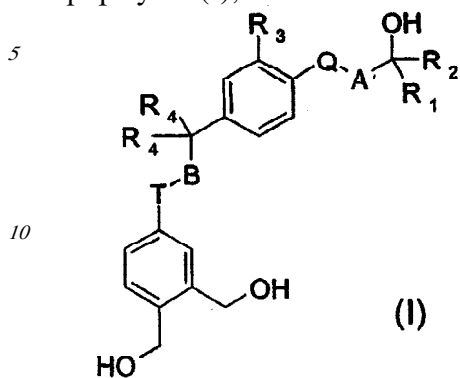
Токсичность витамина долгое время препятствовала его эффективному терапевтическому использованию (гиперкальциемия, которая иногда оказывается летальной). В настоящее время синтезируют структурные аналоги витамина D, некоторые из которых сохраняют только дифференцирующие свойства и не оказывают влияния на метаболизм кальция.

Заявка на патент WO 00/10958 описывает витамин D₃, представляющий собой псевдосимметричные биароматические соединения, не относящиеся к секостероидам, которые служат лигандами для VDR рецептора. Эти соединения находят применение при лечении патологий, связанных с отсутствием регуляции метаболизма кальция. Однако общая структура этих соединений, по существу, отлична от соединений по данному изобретению; в самом деле, два ароматических кольца, описанные в документе WO 00/10958, связаны между собой атомом углерода, тогда как в соединениях по настоящему изобретению два ароматических кольца связаны цепью, содержащей три атома.

Аналогично заявки на патент WO 00/26167 и WO 01/38320 предлагают бициклические соединения, которые являются аналогами витамина D, а заявка на патент WO 01/38303 описывает триароматические соединения, которые также представляют собой аналоги витамина D. Эти три семейства соединений и здесь демонстрируют химические структуры, которые весьма отличаются от структур соединений по настоящему изобретению.

Заявитель обнаружил новое семейство соединений, которое представляет собой аналоги витамина D, проявляющие заметную биологическую активность, в частности, при тестировании воздействия на дифференцировку клеток HL60 и на пролиферацию

человеческих кератиноцитов и при тестировании активности как агониста VDR. Таким образом, настоящее соединение относится к соединениям следующей общей формулы (I);



15 в которой:

A-Q представляет собой незамещенную алкиновую или алкеновую связь, -CH₂-O-, -CH₂-S- или -CH₂-CH₂- связь;

20 B-T представляет собой незамещенную алкиновую или алкеновую связь, -CH₂-S-, -CH₂-O-, -CH₂-CH₂- или -CH₂-NR₆- связь;

R₆ имеет значения, приведенные ниже,

25 R₁ и R₂, которые идентичны или различны, представляют собой атом водорода, линейный или разветвленный алкильный радикал, имеющий 1-5 атомов углерода, или радикал -CF₂R₅;

R₃ представляет собой линейный или разветвленный алкильный радикал, имеющий 1-5 атомов углерода, или радикал -CF₂R₅;

30 R₅ имеет значения, приведенные ниже,

радикалы R₄ идентичны и представляют собой атом водорода, линейный или разветвленный алкильный радикал, имеющий 1-6 атомов углерода, радикал -CF₂R₅; два радикала также могут образовывать насыщенное кольцо, имеющее 4-7 атомов углерода, насыщенный гетероцикл, такой как фуран, пиран, пирролидин, замещенный у атома азота радикалом R₇, или пиперидин, замещенный у атома азота радикалом R₇;

R₇ имеет значения, приведенные ниже,

R₅ представляет собой атом фтора, атом водорода или радикал -CF₃;

40 R₆ представляет собой атом водорода, линейный или разветвленный алкильный радикал, имеющий 1-6 атомов углерода, или радикал -C(O)R₈;

R₈ имеет значения, приведенные ниже,

45 R₇ и R₈, которые идентичны или различны, представляют собой атом водорода или линейный или разветвленный алкильный радикал, имеющий 1-6 атомов углерода; и их оптические и геометрические изомеры, и их соли.

Изобретение охватывает смеси оптических изомеров и геометрических изомеров, включая рацемические смеси.

50 В случае если соединения, описанные выше, содержат атом азота, настоящее изобретение относится также к этим соединениям, если они находятся в виде косметически или фармацевтически приемлемых солей, таких как соли неорганических или органических кислот, в частности хлористоводородной, серной, уксусной, фумаровой, гемиянтарной, малеиновой и миндальной кислот.

Под выражением «линейный или разветвленный алкильный радикал, имеющий 1-5 атомов углерода» подразумевают, предпочтительно, метильный, этильный, н-пропильный, изопропильный, н-бутильный, изобутильный, трет-бутильный, н-пентильный, 1-метилбутильный, 3-метилбутильный или 2,2-иметилбутильный радикал.

Под выражением «линейный или разветвленный алкильный радикал, имеющий 1-6 атомов углерода» подразумевают, предпочтительно, метильный, этильный, н-пропильный, изопропильный, н-бутильный, изобутильный, трет-бутильный, н-пентильный, 1-метилбутильный, 3-метилбутильный, 2,2-диметилпропильный, н-гексильный, 4-метилпентильный или 3,3-диметилбутильный радикал.

Под выражением «насыщенное кольцо, имеющее 4-7 атомов углерода» подразумевают циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил.

Среди соединений формулы (I), входящих в объем настоящего изобретения, в частности, могут быть приведены следующие соединения:

1)

1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-этилфенокси}-3,3-диметилбутан-2-ол;

2)

1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-метилфенокси}-3,3-диметилбутан-2-ол;

3)

(4-{3-[3-этил-4-(2-этил-2-гидроксibuтокси)фенил]пропил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;

4)

(4-{3-[4-(2-этил-2-гидроксibuтокси)-3-метилфенил]пропил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;

5)

(2-гидроксиметил-4-{3-[4-(2-гидрокси-3-метилбутокси)-3-метилфенил]пропил}фенил)метанол;

6)

(4-{3-[3-этил-4-(2-гидрокси-3-метилбутокси)фенил]пропил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;

7)

(2-гидроксиметил-4-{3-[4-(2-гидрокси-3-метилбутилсульфанил)-3-метилфенил]пропил}фенил)метанол;

8)

(4-{3-[3-этил-4-(2-гидрокси-3-метилбутилсульфанил)фенил]пропил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;

9)

(2-гидроксиметил-4-{3-[4-(3-гидрокси-4-метилпентил)-3-метилфенил]пропил}фенил)метанол;

10)

(4-{3-[3-этил-4-(3-гидрокси-4-метилпентил)фенил]пропил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;

11)

(E)-1-(4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-метилфенил)-4-метилпент-1-ен-3-ол;

12)

(E)-1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-этилфенил}-4-метилпент-1-ен-3-ол;

13)

{4-{3-[4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутилсульфанил)-3-метилфенил]пропил}-

- 2-гидроксиметилфенил)метанол;
14)
(4-{3-[3-этил-4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутилсульфанил)фенил]пропил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
5 15)
(4-{3-[4-(3-гидрокси-4,4-диметилпентил)-3-метилфенил]пропил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
16)
10 (4-{3-[3-этил-4-(3-гидрокси-4,4-диметилпентил)фенил]пропил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
17)
(E)-1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-метилфенил}-
4,4-диметилпент-1-ен-3-ол;
15 18)
(E)-1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-этилфенил}-
4,4-диметилпент-1-ен-3-ол;
19)
20 (2-гидроксиметил-4-{3-[3-метил-4-
(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)фенил]пропил}фенил)метанол;
20)
(4-{3-[3-этил-4-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)фенил]пропил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
25 21)
(2-гидроксиметил-4-{3-[3-метил-4-
(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропилсульфанил)фенил]пропил}фенил)метанол;
22)
30 (4-{3-[3-этил-4-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропилсульфанил)фенил]пропил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
23)
(2-гидроксиметил-4-{3-[3-метил-4-
(4,4,4-трифтор-3-гидроксипропил)фенил]пропил}фенил)метанол;
35 24)
(4-{3-[3-этил-4-(4,4,4-трифтор-3-гидроксипропил)фенил]пропил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
25)
40 (2-гидроксиметил-4-{3-[3-метил-4-((E)-
4,4,4-трифтор-3-гидроксипропил)фенил]пропил}фенил)метанол;
26)
(4-{3-[3-этил-4-((E)-4,4,4-трифтор-3-гидроксипропил)фенил]пропил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
45 27)
(2-гидроксиметил-4-{3-[3-метил-4-
(4,4,4-трифтор-2-гидрокси-3-трифторметилбутокси)фенил]пропил}фенил)метанол;
28)
50 (4-{3-[3-этил-4-(4,4,4-трифтор-2-гидрокси-3-трифторметилбутокси)фенил]пропил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
29)
(2-гидроксиметил-4-{3-[3-метил-4-

- (4,4,4-трифтор-2-гидрокси-3-трифторметилбутилсульфанил)фенил]пропил}фенил)метанол;
30)
- 5 (4-{3-[3-этил-4-(4,4,4-трифтор-2-гидрокси-3-трифторметилбутилсульфанил)фенил]пропил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
31)
- 10 (2-гидроксиметил-4-{3-[метил(5,5,5-трифтор-3-гидрокси-4-трифторметилпентил)фенил]пропил}фенил)метанол;
32)
- 15 (4-{3-[этил(5,5,5-трифтор-3-гидрокси-4-трифторметилпентил)фенил]пропил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
33)
- (E)-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-метилфенил}-5,5,5-трифтор-4-трифторметилпент-1-ен-3-ол;
20 34)
- (E)-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-этилфенил}-5,5,5-трифтор-4-трифторметилпент-1-ен-3-ол;
35)
- 25 (2-гидроксиметил-4-{3-[4-(2-гидрокси-3-метилбутоксид)-3-метилфенил]-3-метилбутил}фенил)метанол;
36)
- (4-{3-[3-этил-4-(2-гидрокси-3-метилбутоксид)фенил]-3-метилбутил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
30 37)
- (2-гидроксиметил-4-{3-[4-(2-гидрокси-3-метилбутилсульфанил)-3-метилфенил]-3-метилбутил}фенил)метанол;
38)
- 35 (4-{3-[3-этил-4-(2-гидрокси-3-метилбутилсульфанил)фенил]-3-метилбутил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
39)
- (2-гидроксиметил-4-{3-[4-(3-гидрокси-4-метилпентил)-3-метилфенил]-3-метилбутил}фенил)метанол;
40 40)
- (4-{3-[3-этил-4-(3-гидрокси-4-метилпентил)фенил]-3-метилбутил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
41)
- 45 (E)-1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)-1,1-диметилпропил]-2-метилфенил}-4-метилпент-1-ен-3-ол;
42)
- (E)-1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)-1,1-диметилпропил]-2-этилфенил}-4-метилпент-1-ен-3-ол;
50 43)
- {4-{3-[4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутоксид)-3-метилфенил]-3-метилбутил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
44)

- (4-{3-[3-этил-4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутоксифенил)]-3-метилбутил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
45) (4-{3-[4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутилсульфанил)]-3-метилфенил]-3-метилбутил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
5 46)
(4-{3-[3-этил-4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутилсульфанил)фенил]-3-метилбутил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
47)
10 (4-{3-[4-(3-гидрокси-4,4-диметилпентил)]-3-метилфенил]-3-метилбутил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
48)
(4-{3-[3-этил-4-(3-гидрокси-4,4-диметилпентил)фенил]-3-метилбутил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
15 49)
(E)-1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)-1,1-диметилпропил]-2-метилфенил}-
4,4-диметилпент-1-ен-3-ол;
50)
20 (E)-1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)-1,1-диметилпропил]-2-этилфенил}-
4,4-диметилпент-1-ен-3-ол;
51)
(4-{3-этил-3-[4-(2-гидрокси-3-метилбутоксифенил)]пентил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
25 52)
(4-{3-этил-3-[3-этил-4-(2-гидрокси-3-метилбутоксифенил)]пентил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
53)
30 (4-{3-этил-3-[4-(2-гидрокси-3-метилбутилсульфанил)]-3-метилфенил]пентил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
54)
(4-{3-этил-3-[3-этил-4-(2-гидрокси-3-метилбутилсульфанил)фенил]пентил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
35 55)
(4-{3-этил-3-[4-(3-гидрокси-4-метилпентил)]-3-метилфенил]пентил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
56)
40 (4-{3-этил-3-[3-этил-4-(3-гидрокси-4-метилпентил)фенил]пентил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
57)
(E)-1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)-1,1-диэтилпропил]-2-метилфенил}-
4-метилпент-1-ен-3-ол;
45 58)
(E)-1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)-1,1-диэтилпропил]-2-этилфенил}-
4-метилпент-1-ен-3-ол;
59)
50 (4-{3-этил-3-[4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутоксифенил)]пентил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
60)
(4-{3-этил-3-[3-этил-4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутоксифенил)]пентил}-

- 2-гидроксиметилфенил)метанол;
 61) (4-{3-этил-3-[4-{2-гидрокси-3,3-диметилбутилсульфанил)-3-метилфенил]пентил}-
 2-гидроксиметилфенил)метанол;
 62)
 5 (4-{3-этил-3-[3-этил-4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутилсульфанил)фенил]пентил}-
 2-гидроксиметилфенил)метанол;
 63)
 (4-{3-этил-3-[4-(3-гидрокси-4,4-диметилпентил)-3-метилфенил]пентил}-
 10 2-гидроксиметилфенил)метанол;
 64)
 (4-{3-этил-3-[3-этил-4-(3-гидрокси-4,4-диметилпентил)фенил]пентил}-
 2-гидроксиметилфенил)метанол;
 65)
 15 (E)-1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)-1,1-диэтилпропил]-2-метилфенил}-
 4,4-диметилпент-1-ен-3-ол;
 66)
 (E)-1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)-1,1-диэтилпропил]-2-этилфенил}-
 20 4,4-диметилпент-1-ен-3-ол;
 67)
 [2-гидроксиметил-4-(2-{1-[4-(2-гидрокси-3-метилбутокс)-
 3-метилфенил]циклопентил}этил)фенил]метанол;
 68)
 25 [4-(2-{1-[3-этил-4-(2-гидрокси-3-метилбутокс)фенил]циклопентил}этил)-
 2-гидроксиметилфенил]метанол;
 69)
 [2-гидроксиметил-4-(2-{1-[4-(2-гидрокси-3-метилбутилсульфанил)-
 30 3-метилфенил]циклопентил}этил)фенил]метанол;
 70) [4-(2-{1-[3-этил-4-(2-гидрокси-3-метилбутилсульфанил)фенил]циклопентил}этил)-
 2-гидроксиметилфенил]метанол;
 71)
 [2-гидроксиметил-4-(2-{1-[4-(3-гидрокси-4-метилпентил)-
 35 3-метилфенил]циклопентил}этил)фенил]метанол;
 72)
 [4-(2-{1-[3-этил-4-(3-гидрокси-4-метилпентил)фенил]циклопентил}этил)-
 2-гидроксиметилфенил]метанол;
 73)
 40 (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)этил]циклопентил}-2-метилфенил)-
 4-метилпент-1-ен-3-ол;
 74)
 (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)этил]циклопентил}-2-этилфенил)-
 45 4-метилпент-1-ен-3-ол;
 75)
 [4-(2-{1-[4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутокс)-3-метилфенил]циклопентил}этил)-
 2-гидроксиметилфенил]метанол;
 76)
 50 [4-(2-{1-[3-этил-4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутокс)фенил]циклопентил}этил)-
 2-гидроксиметилфенил]метанол;
 77)

- [4-(2-{1-[4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутилсульфанил-3-метилфенил]циклопентил}этил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
78)
- 5 [4-(2-{1-[3-этил-4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутилсульфанил)фенил]циклопентил}этил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
79)
- [4-(2-{1-[4-(3-гидрокси-4,4-диметилпентил)-3-метилфенил]циклопентил}этил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
10 80)
- [4-(2-{1-[3-этил-4-(3-гидрокси-4,4-диметилпентил)фенил]циклопентил}этил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
81)
- 15 (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)этил]циклопентил}-2-метилфенил)-4,4-диметилпент-1-ен-3-ол;
82)
- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)этил]циклопентил}-2-этилфенил)-4,4-диметилпент-1-ен-3-ол;
20 83)
- [2-гидроксиметил-4-(2-{1-[4-(2-гидрокси-3-метилбутоксид)-3-метилфенил]циклогексил}этил)фенил]метанол;
84)
- 25 [4-(2-{1-[3-этил-4-(2-гидрокси-3-метилбутоксид)фенил]циклогексил}этил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
85)
- [2-гидроксиметил-4-{2-{1-[4-(2-гидрокси-3-метилбутилсульфанил)-3-метилфенил]циклогексил}этил)фенил]метанол;
30 86) [4-(2-{1-[3-этил-4-(2-гидрокси-3-метилбутилсульфанил)фенил]циклогексил}этил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
87)
- [2-гидроксиметил-4-(2-{1-[4-(3-гидрокси-4-метилпентил)-3-метилфенил]циклогексил}этил)фенил]метанол;
35 88)
- [4-(2-{1-[3-этил-4-(3-гидрокси-4-метилпентил)фенил]циклогексил}этил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
89)
- 40 (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)этил]циклогексил}-2-метилфенил)-4-метилпент-1-ен-3-ол;
90)
- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)этил]циклогексил}-2-этилфенил)-4-метилпент-1-ен-3-ол;
45 91)
- [4-(2-{1-[4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутоксид)-3-метилфенил]циклогексил}этил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
92)
- 50 [4-(2-{1-[3-этил-4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутоксид)фенил]циклогексил}этил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
93)
- [4-(2-{1-[4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутилсульфанил)-3-метилфенил]циклогексил}этил)-

- 2-гидроксиметилфенил]метанол;
94)
- 5 [4-(2-{1-[3-этил-4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутилсульфанил)фенил]циклогексил}этил)-
2-гидроксиметилфенил]метанол;
95)
- [4-(2-{1-[4-(3-гидрокси-4,4-диметилпентил)-3-метилфенил]циклогексил}этил)-
2-гидроксиметилфенил]метанол;
96)
- 10 [4-(2-{1-[3-этил-4-(3-гидрокси-4,4-диметилпентил)фенил]циклогексил}этил)-
2-гидроксиметилфенил]метанол;
97)
- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)этил]циклогексил}-2-метилфенил)-
4,4-диметилпент-1-ен-3-ол;
15 98)
- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)этил]циклогексил}-2-этилфенил)-
4,4-диметилпент-1-ен-3-ол;
99)
- 20 (4-{2-этил-2-[4-(2-гидрокси-3-метилбутоксид)-3-метилфенил]бутоксид}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
100)
- (4-{2-этил-2-[3-этил-4-(2-гидрокси-3-метилбутоксид)фенил]бутоксид}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
25 101)
- (4-{2-этил-2-[4-(2-гидрокси-3-метилбутилсульфанил)-3-метилфенил]бутоксид}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
102)
- 30 (4-{2-этил-2-[3-этил-4-(2-гидрокси-3-метилбутилсульфанил)фенил]бутоксид}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
103)
- (4-{2-этил-2-[4-(3-гидрокси-4-метилпентил)-3-метилфенил]бутоксид}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
35 104)
- (4-{2-этил-2-[3-этил-4-(3-гидрокси-4-метилпентил)фенил]бутоксид}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
105) (E)-1-{4-[1-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)-1-этилпропил]-2-метилфенил}-
40 4-метилпент-1-ен-3-ол;
106)
- (E)-1-{4-[1-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)-1-этилпропил]-2-этилфенил}-
4-метилпент-1-ен-3-ол;
107)
- 45 (4-{2-этил-2-[4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутоксид)-3-метилфенил]бутоксид}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
108)
- (4-{2-этил-2-[3-этил-4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутоксид)фенил]бутоксид}-
50 2-гидроксиметилфенил)метанол;
109)
- (4-{2-этил-2-[4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутилсульфанил)-3-метилфенил]бутоксид}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;

- 110) (4-{2-этил-2-[3-этил-4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутилсульфанил)фенил]бутокс}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
111)
(4-{2-этил-2-[4-(3-гидрокси-4,4-диметилпентил)-3-метилфенил]бутокс}-
5 2-гидроксиметилфенил)метанол;
112)
(4-{2-этил-2-[3-этил-4-(3-гидрокси-4,4-диметилпентил)фенил]бутокс}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
10 113) (E)-1-{4-[1-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)-1-этилпропил]-2-метилфенил}-
4,4-диметилпент-1-ен-3-ол;
114)
(E)-1-{4-[1-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)-1-этилпропил]-2-этилфенил}-
4,4-диметилпент-1-ен-3-ол;
15 115)
(4-{(E)-3-этил-3-[4-(2-гидрокси-3-метилбутокс)-3-метилфенил]пент-1-енил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
116)
20 (4-{(E)-3-этил-3-[3-этил-4-(2-гидрокси-3-метилбутокс)фенил]пент-1-енил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
117)
(4-{(E)-3-этил-3-[4-(2-гидрокси-3-метилбутилсульфанил)-3-метилфенил]пент-1-енил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
25 118)
(4-{(E)-3-этил-3-[3-этил-4-(2-гидрокси-3-метилбутилсульфанил)фенил]пент-1-енил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
119)
30 (4-{(E)-3-этил-3-[4-(3-гидрокси-4-метилпентил)-3-метилфенил]пент-1-енил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
120)
(4-{(E)-3-этил-3-[3-этил-4-(3-гидрокси-4-метилпентил)фенил]пент-1-енил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
35 121)
(E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)-1,1-диэтилаллил]-2-метилфенил}-
4-метилпент-1-ен-3-ол;
122)
40 (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)-1,1-диэтилаллил]-2-этилфенил}-
4-метилпент-1-ен-3-ол;
123) (4-{(E)-3-этил-3-[4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутокс)-3-метилфенил]пент-1-енил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
124) (4-{(E)-3-этил-3-[3-этил-4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутокс)фенил]пент-1-енил}-
45 2-гидроксиметилфенил)метанол;
125)
(4-{(E)-3-этил-3-[4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутилсульфанил)-
3-метилфенил]пент-1-енил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
50 126)
(4-{(E)-3-этил-3-[3-этил-4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутилсульфанил)фенил]пент-1-енил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
127) (4-{(E)-3-этил-3-[4-(3-гидрокси-4,4-диметилпентил)-3-метилфенил]пент-1-енил}-

- 2-гидроксиметилфенил)метанол;
128)
(4-{(E)-3-этил-3-[3-этил-4-(3-гидрокси-4,4-диметилпентил)фенил]пент-1-енил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
5 129)
(E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)-1,1-диэтилаллил]-2-метилфенил}-
4,4-диметилпент-1-ен-3-ол;
130)
10 (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)-1,1-диэтилаллил]-2-этилфенил}-
4,4-диметилпент-1-ен-3-ол;
131)
(4-{3-[3-этил-4-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)фенил]-3-метилбутил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
15 132)
(4-{3-[3-этил-4-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропилсульфанил)фенил]-3-метилбутил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
133)
20 (4-{3-[3-этил-4-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибутил)фенил]-3-метилбутил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
134) (4-{3-[3-этил-4-((E)-4,4,4-трифтор-3-гидроксибут-1-енил)фенил]-3-метилбутил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
135)
25 (4-{3-[3-этил-4-(4,4,4-трифтор-2-гидрокси-3-трифторметилбутокси)фенил]-
3-метилбутил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
136)
(4-{3-[3-этил-4-(4,4,4-трифтор-2-гидрокси-3-трифторметилбутилсульфанил)фенил]-
30 3-метилбутил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
137) (4-{[этил(5,5,5-трифтор-3-гидрокси-4-трифторметилпентил)фенил]метилбутил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
138)
(E)-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)-1,1-диметилпропил]-2-этилфенил}-
35 5,5,5-трифтор-4-трифторметилпент-1-ен-3-ол;
139)
(4-{3-этил-3-[3-этил-4-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)фенил]пентил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
40 140)
(4-{3-этил-3-[3-этил-4-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропилсульфанил)фенил]пентил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
141)
(4-{3-этил-3-[3-этил-4-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибутил)фенил]пентил}-
45 2-гидроксиметилфенил)метанол;
142) {4-{3-этил-3-[3-этил-4-((E)-4,4,4-трифтор-3-гидроксибут-1-енил)фенил]пентил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
143)
50 (4-{3-этил-3-[3-этил-4-
(4,4,4-трифтор-2-гидрокси-3-трифторметилбутокси)фенил]пентил}-
2-гидроксиметилфенил)метанол;
144)

- (4-{3-этил-3-[3-этил-4-(4,4,4-трифтор-2-гидрокси-3-трифторметилбутилсульфанил)фенил]пентил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
 145) (4-{этил[этил(5,5,5-трифтор-3-гидрокси-4-трифторметилпентил)фенил]пентил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
 146)
 (E)-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)-1,1-диэтилпропил]-2-этилфенил}-5,5,5-трифтор-4-трифторметилпент-1-ен-3-ол;
 147) [4-(2-{1-[3-этил-4-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)фенил]циклогексил}этил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
 148)
 [4-(2-{1-[3-этил-4-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропилсульфанил)фенил]циклогексил}этил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
 149)
 [4-(2-{1-[3-этил-4-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибутил)фенил]циклогексил}этил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
 150)
 [4-(2-{1-[3-этил-4-((E)-4,4,4-трифтор-3-гидроксибут-1-енил)фенил]циклогексил}этил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
 151)
 [4-(2-{1-[3-этил-4-(4,4,4-трифтор-2-гидрокси-3-трифторметилбутокси)фенил]циклогексил}этил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
 152)
 [4-(2-{1-[3-этил-4-(4,4,4-трифтор-2-гидрокси-3-трифторметилбутилсульфанил)фенил]циклогексил}этил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
 153)
 [4-(2-{1-[этил(5,5,5-трифтор-3-гидрокси-4-трифторметилпентил)фенил]циклогексил}этил)-2-гидроксиметилфенил]метанол;
 154)
 (E)-(4-{1-[2-(3,4-бисгидроксиметилфенил)этил]циклогексил}-2-этилфенил)-5,5,5-трифтор-4-трифторметилпент-1-ен-3-ол;
 155)
 (4-{2-этил-2-[3-этил-4-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)фенил]бутокси}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
 156)
 (4-{2-этил-2-[3-этил-4-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропилсульфанил)фенил]бутокси}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
 157)
 (4-{2-этил-2-[3-этил-4-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибутил)фенил]бутокси}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
 158) {4-{2-этил-2-[3-этил-4-{(E)-4,4,4-трифтор-3-гидроксибут-1-енил)фенил]бутокси}-2-гидроксиметилфенил)метанол;
 159)
 4-{2-этил-2-[3-этил-4-(4,4,4-трифтор-2-гидрокси-3-фторметилбутокси)фенил]бутокси}-

2-гидроксиметилфенил)метанол;

160)

(4-{2-этил-2-[3-этил-4-

(4,4,4-трифтор-2-гидрокси-3-трифторметилбутилсульфанил)фенил]бутоксид}-

2-гидроксиметилфенил)метанол;

161) (4-{этил[этил(5,5,5-трифтор-3-гидрокси-4-трифторметилпентил)фенил]бутоксид}-

2-гидроксиметилфенил)метанол;

162)

(E)-{4-[1-(3,4-бисгидроксиметилфеноксиметил)-1-этилпропил]-2-этилфенил}-

5,5,5-трифтор-4-трифторметилпент-1-ен-3-ол.

Приведенные выше соединения могут быть также использованы в виде смеси.

Соединения общей формулы (I) могут быть получены по следующей схеме синтеза, показанной на чертеже:

Соединение 2 может быть получено из соединения 1 селективным бромированием с последующей защитой (Р) фенольной функциональной группы. Соединения, имеющие структуру 3, могут быть получены из соединений 2, путем сочетания по Stille с соответствующим органическим соединением олова, например, с аллилтрибутилоловом или цианометилтрибутилоловом. Соединения, имеющие структуру 4, могут быть получены из соединения 3а:

- в случае, когда $B-T=CH_2-CH_2$, посредством гидроборирования функциональной группы олефина, с последующим сочетанием по Suzuki с трифлатом, типа диметил-4-трифторметансульфонилоксифталата;

- в случае, когда $B-T=CH=CH$, после озонолиза олефина, последующей реакцией Wittig или Horner-Emmons, например, с фосфорсодержащим реагентом, типа диметил-4-(диэтоксифосфорилметил)фталата;

- в случае, когда $B-T=CH_2-O$, CH_2-S или CH_2-NH -, после восстановительного озонолиза функциональной группы олефина, последующей реакцией Mitsunobu с фенолом или тиофенолом, или анилиновым реагентом, типа диметил-4-гидрокси(или меркапто или амино)фталата, с последующим снятием защиты с фенольной функциональной группы.

Соединения, имеющие структуру 5, могут быть затем получены следующим способом: фенольная функциональная группа может быть замещена α -бромкетонем. Затем полученные соединения могут быть восстановлены до конечных соединений 5 ($R_2=N$), путем добавления гидридов, например, таких как алюмогидрид лития; или, в качестве альтернативы, кетоны могут быть алкилированы, с помощью селективных реагентов, таких как органические соединения цинка, затем сложноэфирные функциональные группы могут быть восстановлены гидридами с получением конечных соединений 5 (R_2 отлично от H).

Соединения, имеющие структуру 6, могут быть получены из соединений типа 3b, двойным алкилированием по бензильному положению, например, в присутствии алкилгалогенида R_4-X и диизопропиламида лития, с последующим восстановлением нитрильной функциональной группы до альдегида.

Из соединений 6 затем могут быть получены соединения, имеющие структуру 7:

- в случае, когда $B-T=CH=CH$, по реакции Wittig или Horner-Emmons, например, с фосфорсодержащим реагентом, типа диметил-4-(диэтоксифосфорилметил)фталата;

- в случае, когда $B-T=CH_2-CH_2$, гидрированием функциональной группы олефина, полученной из $B-T=CH=CH$;

- и, наконец, в случае, когда $B-T=CH_2-O$, CH_2-S или CH_2-NH , после восстановления функциональной группы альдегида до спирта, последующей реакцией Mitsunobu с фенолом или тиофенолом или с анилиновым реагентом типа диметил-4-гидрокси(или меркапто, или амино)фталата, с последующим снятием защиты с фенольной функциональной группы.

Соединения, имеющие структуру 8, могут затем быть получены следующим способом: фенольная функциональная группа может быть замещена α -бромкетонем. Затем полученные соединения могут быть восстановлены до конечных соединений 8 ($R_2=H$) путем добавления гидридов, например, таких как алюмогидрид лития, или, в качестве альтернативы, кетоны могут быть алкилированы с помощью селективных реагентов, таких как органические соединения цинка, и затем сложноэфирные функциональные группы могут быть восстановлены гидридами с получением конечных соединений 8 (R_2 отлично от H).

Соединения, имеющие структуру 9, могут быть получены после превращения фенольной функциональной группы соединений типа 7 в трифторметансульфонат:

когда $Q-A=CH=CH$, полупродукт, полученный таким образом, может быть превращен по реакции Неск с соответствующим винилкетонем $CH_2=CHC(O)R_1$;

когда $Q-A=CH_2-CH_2$, соединения могут быть получены после гидрирования олефиновой функциональной группы соединений 9 с $Q-A=CH=CH$;

когда $Q-A=$ этинилу, соединения получают сочетанием по Sonogashira между истинной ацетиленовой функциональной группой и трифторметансульфонатом, полученным из соединения 7, описанного выше.

Полученные соединения 9 могут быть восстановлены до конечных соединений 10 ($R_2=H$) путем добавления гидридов, таких, например, как алюмогидрид лития, или, в качестве альтернативы, кетоны могут быть алкилированы селективными реагентами, такими как органические соединения цинка, и затем сложноэфирные функциональные группы могут быть восстановлены гидридами с получением конечных соединений 10 (R_2 отлично от H).

Соединения общей формулы (I) проявляют биологические свойства, аналогичные свойствам витамина D, в частности способность трансаktivировать акцепторные элементы витамина D (VDRE), обнаруживая активность агонистов или антагонистов рецепторов витамина D или его производных. Подразумевают, что выражение «витамин D или его производные» означает, например, производные витаминов D_2 или D_3 и, в частности, 1,25-дигидроксивитамин D_3 (кальцитриол).

Такая активность, как агонистов рецепторов витамина D или его производных, может быть продемонстрирована *in vitro* методами, общепринятыми в области исследования транскрипции генов (Hansen et al., The Society for Investigative Dermatology, vol. 1, No. 1, April 1996).

Биологические свойства, аналогичные свойствам витамина D, могут быть, кроме того, оценены по способности продукта стимулировать дифференцировку промиелоцитарных лейкозных клеток HL60. Протокол и результаты, полученные с соединениями по изобретению, также описаны в примере 6 настоящей заявки.

В качестве примера агонистическая активность по отношению к VDR может быть тестирована на клетках линии HeLa, посредством котрансфекции вектором экспрессии человеческого VDR рецептора и репортерной плазмидой p240Hase-CAT. В данной системе трансфекции агонистическая активность может также быть охарактеризована

посредством определения дозы, необходимой для достижения 50% максимальной активности продукта (AC50). Детали протокола этого тестирования и результаты, полученные с использованием соединений по данному изобретению, описаны в примере 7 настоящей заявки.

Биологические свойства, аналогичные свойствам витамина D, могут быть также оценены по способности продукта ингибировать пролиферацию нормальных кератиноцитов человека (культура клеток NHK). Продукт добавляют к культуре клеток NHK, культивируемых в условиях, поддерживающих состояние пролиферации. Продукт оставляют в контакте с клетками в течение 5 дней. Число пролиферирующих клеток измеряют по включению бромдезоксисуридина (BrdU) в ДНК. Протокол тестирования и результаты, полученные с использованием соединений по данному изобретению, описаны в примере 8 настоящей заявки.

Объектом настоящего изобретения, кроме того, является применение соединений, описанных выше, в качестве лекарственных препаратов.

Соединения по настоящему изобретению, в частности, пригодны в следующих областях терапии:

1) для лечения дерматологических состояний, связанных с нарушением дифференцировки или пролиферации кератиноцитов или себоцитов, в частности для лечения обыкновенных угрей, черных угрей, полиморфных угрей, розовых угрей, узелковокистозных угрей, шаровидных угрей, старческих угрей, вторичных угрей, таких как солнечные угри, медикаментозные угри или профессиональные угри;

2) для лечения других видов нарушения кератинизации, в частности ихтиоза, ихтиозоформных состояний, болезни Дарье, ладонного или подошвенного кератоза, лейкоплакии, лейкоплакоформных состояний, кожного лишая или лишая слизистой оболочки (щечного лишая);

3) для лечения дерматологических состояний, связанных с нарушением кератинизации с воспалительным или иммуноаллергическим компонентом, и, в частности, всех форм псориаза, кожного, щечного или ногтевого, и даже псориазического ревматизма или кожной атопии, такой как экзема, респираторная атопия или десневая гипертрофия;

4) для лечения некоторых кожных воспалительных состояний, которые не обнаруживают нарушений кератинизации, таких как атопический дерматит и контактные аллергии;

5) для лечения любых дермальных или эпидермальных пролифераций, доброкачественных или злокачественных, вирусного или невирусного происхождения, таких как бородавка обыкновенная, плоская бородавка и бородавкообразная эпидермодисплазия, оральная или красный папилломатоз и пролиферации, которые могут быть вызваны ультрафиолевым излучением, в частности заболевание базоцеллюлярной или спиноцеллюлярной эпителиомой;

6) для лечения других дерматологических нарушений, таких как буллезный дерматоз и коллагеновая болезнь;

7) для предотвращения или лечения старения кожи, возрастного или вызванного световым излучением, или для уменьшения пигментаций и старческих кератозов, или любых кожных патологий, связанных с возрастным или актиническим старением;

8) для предотвращения или лечения нарушений при заживлении раны с образованием рубцов либо для предотвращения или восстановления следов натяжения;

9) для борьбы с нарушениями жировой функции, такими как угревая гиперсеборея либо простая себорея или себорейная экзема;

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

11) при лечении или предотвращении раковых или предраковых состояний кожных или нежных раков, обладающих рецепторами к витамину D или способных обнаруживать их после индукции, таких как (без ограничения) рак молочной железы, лейкоз, синдромы миелодисплазии, лимфомы, карциномы мальпигиевых клеток эпителия и гастроинтестинальные раки, меланомы и остеосаркома;

12) при лечении воспалительных состояний, таких как артриты и ревматоидные артриты;

13) при лечении любого состояния кожного покрова, обычного или вирусного происхождения;

14) при предотвращении или лечении алопеции разного происхождения, в частности облысения, как следствия химиотерапии или радиации;

15) при лечении дерматологических или обычных состояний с иммунологическим компонентом;

16) при лечении иммунологических состояний, таких как аутоиммунные заболевания (такие как (без ограничения) сахарный диабет первого типа, рассеянный склероз, обыкновенная волчанка и волчанкоподобные состояния, астма, гломерулонефриты и тому подобное), селективные дисфункции иммунной системы (например, СПИД) и для предотвращения иммунного отторжения, как, например, иммунного отторжения трансплантатов (например, почки, сердца, костного мозга, печени, панкреатического островка или целой поджелудочной железы, кожи и тому подобное) или предотвращения реакции типа «трансплантат против хозяина»;

17) при лечении эндокринных состояний, которые можно лечить с помощью аналогов витамина D, преимущественно модулирующих гормональную секрецию, как, например, увеличивая секрецию инсулина или селективно подавляя секрецию паратиреоидного гормона (например, при хронической почечной недостаточности и вторичном гиперпаратиреозе);

18) при лечении состояний, характеризующихся аномальной регуляцией внутриклеточного кальция; и

19) при лечении и/или предотвращении недостаточности витамина D или других состояний гомеостаза минералов в плазме или кости, таких как рахит, остеопороз, остеопороз, в частности у женщин в состоянии менопаузы, почечная остеодистрофия, нарушения паратиреоидной функции.

Объектом настоящего изобретения, кроме того, является фармацевтическая композиция, содержащая в фармацевтически приемлемом носителе, по крайней мере, одно соединение из определенных выше.

Введение соединения по данному изобретению может быть осуществлено посредством энтерального, парентерального, местного или глазного пути введения.

При энтеральном пути введения фармацевтические композиции могут быть представлены в виде таблеток, желатиновых капсул, таблеток в сахарной оболочке, сиропов, суспензий, растворов, порошков, гранул, эмульсий, липидных или полимерных микросфер или наносфер, или везикулы, позволяющих контролируемое высвобождение.

При парентеральном пути введения композиции могут быть представлены в виде растворов или суспензий для инфузии или инъекции.

Соединения по данному изобретению обычно вводят при ежедневной дозе приблизительно от 0,001 до 1000 мкг/кг и предпочтительно, приблизительно от 0,01

до 100 мкг/кг массы тела, в 1-3 дозы.

При местном пути введения фармацевтические композиции на основе соединений по данному изобретению предназначены для лечения кожи, кожи волосистой части головы и слизистых оболочек и представлены в виде бальзамов, кремов, эмульсий, мазей, порошков, пропитанных подушечек, растворов, гелей, аэрозолей, лосьонов или суспензий. Они могут быть также представлены в виде липидных или полимерных микросфер или наносфер, или везикул, или полимерных пластырей и гидрогелей, позволяющих контролируемое высвобождение. В зависимости от клинических показаний композиции, предназначенные для местного нанесения, могут быть представлены или в водной, или в безводной форме.

При глазном пути введения композиции в основном представляют собой глазные примочки.

Такие композиции, предназначенные для местного или глазного пути введения, содержат, по крайней мере, одно соединение по данному изобретению в концентрации, предпочтительно, находящейся между 0,0001 и 5% и, более предпочтительно, от 0,001 до 1%, от общей массы композиции.

Соединения по данному изобретению, кроме того, находят применение в области косметики, в частности при уходе за телом и волосами, и, в частности, для лечения кожи с тенденцией к образованию угрей, для возобновления роста волос, при борьбе с облысением, при борьбе с жирным внешним видом кожи и волос, при защите от вредных воздействий солнечной радиации, при лечении сухости кожи, для предотвращения и/или лечения старения, вызванного световым излучением или возрастного старения.

Поэтому целью настоящего изобретения также является косметическая композиция, содержащая в косметически приемлемом носителе, по крайней мере, одно соединение, из определенных выше.

Эта косметическая композиция, в частности, может быть представлена в виде крема, эмульсии, лосьона, геля, суспензии липидных или полимерных микросфер, или наносфер, или везикулы, мыла или шампуня.

Концентрация соединения общей формулы (I) в косметической композиции, по данному изобретению может составлять от 0,001 до 3 мас.% от общей массы композиции.

В фармацевтической и косметической областях соединения по данному изобретению могут быть использованы, преимущественно, в комбинации с инертными или даже фармакодинамически, или косметически активными добавками или комбинациями этих добавок и, в частности, такими как:

- смачивающие агенты;
- агенты, улучшающие вкусовые качества;
- консерванты, такие как сложные эфиры параоксибензойной кислоты;
- стабилизирующие агенты;
- агенты, регулирующие влажность;
- агенты, регулирующие pH;
- агенты, модифицирующие осмотическое давление;
- эмульгирующие агенты;
- агенты, экранирующие УФ-А и УФ-В-излучение;
- антиоксиданты, такие как α -токоферол, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, супероксид дисмутаза, убихинол или некоторые хелатообразующие металлы;

- обесцвечивающие агенты, такие как гидрохиноны, азелаиновая кислота, кофейная кислота или койевая кислота;

- смягчительные средства;

- увлажняющие агенты, такие как глицерол, PEG 400, тиаморфолин и его производные или мочевины;

- противосеборейные средства и средства против угрей, такие как S-карбоксиметилцистеин, S-бензилцистеин, их соли и их производные или пероксид бензоила;

антибиотики, такие как эритромицин и его сложные эфиры, неомицин, клиндамицин и его сложные эфиры, тетрациклины;

- противогрибковые агенты, такие как кетоконазол или 4,5-полиметилен-3-изотиазолиноны;

- агенты, которые ограничивают выпадение волос, такие как миноксидил (2,4-диамино-6-пиперидинопиримидин-3-оксид) и его производные, диазоксид (1,1-диоксид 7-хлор-3-метил-1,2,4-бензотиадиазина) и фенитоин (5,4-дифенил-2,4-имидазолидиндион);

- нестероидные противовоспалительные агенты;

- каротиноиды и, в частности, β -каротин;

- противопсориазные агенты, такие как антралин и его производные;

- 5,8,11,14-эйкозатетраиновая и 5,8,11-эйкозатрииновая кислоты, их сложные эфиры и амиды;

- ретиноиды, то есть лиганды для RAR и RXR рецепторов, которые могут быть естественными и синтетическими;

- кортикостероиды или эстрогены;

- α -оксикислоты и α -кетокислоты или их производные, такие как молочная, яблочная, лимонная, гликолевая, миндальная, винная, глицериновая и аскорбиновая кислоты и их соли, амиды или сложные эфиры, или β -оксикислоты, или их производные, такие как салициловая кислота и ее соли, амиды или сложные эфиры;

- блокаторы ионных каналов, таких как калиевые каналы;

- или, в качестве альтернативы, в частности, фармацевтические композиции в комбинации с лекарственными препаратами, известными как блокирующие иммунную систему (например, циклоспорин, FK 506, глюкокортикоиды, моноклональные антитела, цитокины, или факторы роста и тому подобное).

Конечно, профессионалы в данной области должны быть осторожны в выборе возможных соединений, для внесения добавок в композиции, чтобы предполагаемой добавкой не ослабить свойств, составляющих преимущества соединений по настоящему изобретению.

Объект настоящего изобретения, в конечном счете, относится к косметическому применению косметической композиции, определенной выше для гигиены волос или тела.

Кроме того, изобретение относится к применению косметической композиции, определенной выше, для предотвращения и/или лечения возрастного старения кожи или старения, вызванного световым излучением.

Теперь без ограничения в качестве иллюстрации будут приведены примеры получения активных соединений общей формулы (I) по данному изобретению и примеры разнообразных конкретных препаратов на основе этих соединений, а также тесты, для оценки биологической активности соединений по изобретению.

ПРИМЕР 1:

1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-этилфенокси}-3,3-диметилбутан-2-ола) 4-бром-2-этилфенол

15 г (123 ммоль) 2-этилфенола растворяют в 150 мл хлороформа. 59 г (123 ммоль) трибромида тетрабутиламмония добавляют порциями по 10 г и реакционную среду перемешивают в течение 20 минут. Затем реакционную среду выливают в насыщенный раствор тиосульфата натрия и pH доводят до 7. Смесь экстрагируют дихлорметаном. После высушивания и концентрирования полученный осадок очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния (элюентом является смесь этилацетат 10/гептан 90). Получают желтое масло (m=24,5 г; с выходом 99%).

б) 4-бром-1-этоксиметокси-2-этилбензол

24,5 г (121 ммоль) 4-бром-2-этилфенола растворяют в 150 мл ДМФА и раствор медленно добавляют к суспензии 5,3 г (133 ммоль) гидрида натрия в 50 мл ДМФА. Среду перемешивают в течение 30 минут и затем добавляют 12,4 мл (133 ммоль) этоксиметилхлорида. Реакционную среду перемешивают в течение 4 часов при комнатной температуре, затем выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органические фазы промывают водой и полученный осадок, после высушивания и концентрирования, очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния (элюентом является смесь этилацетат 10/гептан 90). Получают желтое масло (m=25 г; с выходом 80%).

с) 4-аллил-1-этоксиметокси-2-этилбензол

15 г (58 ммоль) 4-бром-1-этоксиметокси-2-этилбензола растворяют в 150 мл ДМФА. Добавляют 26,9 мл (87 ммоль) аллилтрибутилолова и затем смесь дегазируют струей азота. Добавляют 1,2 г (1,8 ммоль) дихлорбис(трифенилфосфино)палладий и среду прогревают при 120°C в течение 10 часов. Реакционную среду выливают в воду и затем экстрагируют этилацетатом. Полученный осадок, после высушивания и концентрирования, очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния (элюентом является гептан и затем смесь гептан 95/этилацетат 5). Получают желтое масло (m=13,6 г; с выходом 100%).

д) Диметил-4-трифторметансульфонилоксифталат

21 г (100 ммоль) диметил-4-гидроксифталата растворяют в 500 мл дихлорметана. Реакционную среду охлаждают до 0°C и добавляют 21 мл (155 ммоль) триэтиламина. Медленно добавляют 30 г (105 ммоль) трифлиевого ангидрида, реакционную среду медленно доводят до комнатной температуры, затем обрабатывают водой и экстрагируют дихлорметаном. Органические фазы промывают разбавленным раствором бикарбоната натрия, затем сушат и концентрируют. Осадок очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния (элюентом является смесь этилацетат 30/гептан 70). Получают желтое масло (m=27 г; с выходом 79%).

е) Диметил-4-[3-(4-этоксиметокси-3-этилфенил)пропил]фталат

5 г (22,7 ммоль) 4-аллил-1-этоксиметокси-2-этилбензола растворяют в 100 мл безводного ТГФ и реакционную среду охлаждают до 0°C. Добавляют 6,6 г (27 ммоль) 9-BBN, среду доводят до комнатной температуры и затем перемешивают в течение 12 часов. Добавляют раствор 7,8 г (22,6 ммоль) диметил-4-трифторметансульфонилоксифталата в 100 мл ДМФА, а также 6,2 г (44,8 ммоль) карбоната калия. Реакционную среду дегазируют струей азота и затем добавляют 930 мг (1,1 ммоль) дифосфинферроцена дихлорпалладия. Среду нагревают при 50°C в течение 3 часов, затем выливают в раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Осадок, полученный после высушивания и концентрирования, очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния

(элюентами служат гептан и затем смесь гептан 85/этилацетат 15). Получают желтое масло (м=6,9 г; с выходом 73%).

f) Диметил-4-[3-(3-этил-4-гидроксифенил)пропил]фталат

6,9 г (16,9 ммоль) диметил-4-[3-(4-этоксиметокси-3-этилфенил)пропил]фталата растворяют в 100 мл метанола. По каплям добавляют 3 мл концентрированной серной кислоты, среду перемешивают в течение 1 часа, затем выливают в воду и экстрагируют дихлорметаном. Органические фазы сушат и концентрируют. Полученный осадок очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния (элюентом является смесь гептан 80/этилацетат 20). Получают бесцветное масло (м=5 г; с выходом 84%).

g) Диметил-4-{3-[4-(3,3-диметил-2-оксобутокс)-3-этилфенил]пропил}фталат

800 мг (2,2 ммоль) диметил-4-[3-(3-этил-4-гидроксифенил)пропил]фталата растворяют в 40 мл 2-бутанона. Добавляют 340 мг (2,5 ммоль) карбоната калия и 330 мкл (2,5 ммоль) 1-бромпинаколина. Реакционную среду кипятят с обратным холодильником в течение 8 часов и затем фильтруют на целите. Полученный осадок очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния (элюентом является смесь этилацетат 20/гептан 80). Получают бесцветное масло (м=920 мг; с выходом 90%).

h)

1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-этилфенокси}-3,3-диметилбутан-2-ол
900 мг (2 ммоль)

диметил-4-{3-[4-(3,3-диметил-2-оксибутокс)-3-этилфенил]пропил}фталата растворяют в 20 мл ТГФ и медленно добавляют к суспензии 375 мг (10 ммоль) алюмогидрида лития. Реакционную среду перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и затем последовательно обрабатывают, медленно добавляя 400 мкл воды, 400 мкл 15% гидроксида натрия и 1 мл воды. Реакционную среду выливают в 1% раствор хлористоводородной кислоты и затем экстрагируют простым этиловым эфиром. Осадок, полученный после высушивания и концентрирования, очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния. Получают густое бесцветное масло (м=760 г; с выходом 95%).

^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,01 (с, 9H); 1,19 (т, $J=7,4$ Гц, 3H); 1,92 (м, 2H); 2,0 (широкий с, 3H); 2,56-2,66 (м, 6H); 3,71 (дд, $J_1=2,5$ Гц, $J_2=8,7$ Гц, 1H); 3,86 (т, 1H, $J=8,7$ Гц); 4,09 (дд, $J_1=8,7$ Н, $J_2=2,5$ Гц, 1H); 4,73 (с, 4H); 6,75 (д, $J=8$ Гц, 1H); 6,94-6,97 (м, 2H); 7,14 (д, $J=7,6$ Гц, 1H); 7,19 (с, 1H); 7,28 (с, 1H).

Пример 2:

1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-метилфенокси}-3,3-диметилбутан-2-ол

a) 4-бром-2-метилфенол

Используют аналогичную методику примера 1a посредством взаимодействия 10 г (91 ммоль) 2-метилфенола с 44 г (91 ммоль) трибромида тетрабутиламмония. Получают желтое масло (м=16,3 г; с выходом 95%).

b) 4-бром-1-метоксиметокси-2-этилбензол

Используют аналогичную методику примера 1b посредством взаимодействия 15 г (79 ммоль) 4-бром-2-метилфенола с 3,5 г (87 ммоль) гидроксида натрия и 8,1 мл (87 ммоль) этоксиметилхлорида. Получают желтое масло (м=16,4 г; с выходом 84%).

c) 4-аллил-1-этоксиметокси-2-метилбензол

Используют аналогичную методику примера 1c посредством взаимодействия 16 г (65 ммоль) 4-бром-1-этоксиметокси-2-метилбензола с 30 мл (97 ммоль) аллилтрибутилолова и 1,35 г (2 ммоль) дихлорбис(трифенилфосфино)палладием. Получают желтое масло (м=12,1 г; с выходом 89%).

d) Диметил-4-[3-(4-метоксиметокси-3-метилфенил)пропил]фталат

Используют аналогичную методику примера 1e посредством взаимодействия 4,5 г (21,6 ммоль) 4-аллил-1-этоксиметокси-2-метилбензола с 6,3 г (25,7 ммоль) 9-BBN, 7,4 г (21,6 ммоль) диметил-4-трифторметансульфонилоксифталата, 5,9 г (42,6 ммоль) карбоната калия и 880 г (1,05 ммоль) дифосфинферроцена дихлорпалладия. Получают желтое масло (m=7 г; с выходом 80%).

e) Диметил-4-[3-(3-метил-4-гидроксифенил)пропил]фталат

Используют аналогичную методику примера 1f посредством взаимодействия 6,9 г (17,2 ммоль) диметил-4-[3-(4-этоксиметокси-3-метилфенил)пропил]фталата в 100 мл метанола с 3 мл концентрированной серной кислоты. Получают бесцветное масло (m=5,2 г; с выходом 88%).

f) Диметил-4-{3-[4-(3,3-диметил-2-оксобутокс)-3-метилфенил]пропил}фталат

Используют аналогичную методику примера 1g посредством взаимодействия 900 мг (2,6 ммоль) диметил-4-[3-(3-метил-4-гидроксифенил)пропил]фталата с 400 мг (2,9 ммоль) карбоната калия и 390 мкл (2,9 ммоль) 1-бромпинаколина. Получают бесцветное масло (m=910 мг; с выходом 79%).

g)

1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-метилфенокси}-3,3-диметилбутан-2-ол

Используют аналогичную методику примера 1h посредством взаимодействия 900 мг (2,1 ммоль)

диметил-4-{3-[4-(3,3-диметил-2-оксобутокс)-3-метилфенил]пропил}фталата с 375 мг (10 ммоль) алюмогидрида лития. Получают густое бесцветное масло (m=780 мг; с выходом 96%).

¹H-ЯМР (ДМСО): 0,78 (с, 9H); 1,65-1,72 (м, 2H); 2,0 (с, 3H); 2,32-2,44 (м, 4H); 3,30 (м, 1H); 3,61 (дд, 1H, J=8,4 Гц, J2=2,3 Гц); 3,86 (дд, J=8,4 Н, J2=2,3 Гц, 1H); 4,36 (т, J=6 Гц, 4H); 4,64 (д, J=5,3 Гц, 1H); 4,82-4,91 (м, 2H); 6,68 (д, J=8 Гц, 1H); 6,78-6,91 (м, 3H); 7,06-7,14 (м, 2H).

Пример 3:

(4-{3-[3-этил-4-(2-этил-2-гидроксибутокс)фенил]пропил}-2-гидроксиметилфенил)метанол

a) 4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-этилфенол

1,7 г (4,8 ммоль) диметил-4-[3-(3-этил-4-гидроксифенил)пропил]фталата (пример 1f) растворяют в 50 мл простого этилового эфира и раствор медленно добавляют к суспензии 435 мг (11,4 ммоль) алюмогидрида лития. Среда перемешивают в течение 30 минут и затем последовательно обрабатывают 450 мкл воды, 450 мкл 15% гидроксида натрия и 1,5 мл воды. Реакционную среду выливают в 1 н. раствор хлористоводородной кислоты и экстрагируют простым этиловым эфиром. Получают белое твердое вещество (m=1,2 г, т.пл.=82°C, с выходом 84%).

b) Этил{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-этилфенокси}ацетат

Используют аналогичную методику примера 1g посредством взаимодействия 1,1 г (3,7 ммоль) 4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-этилфенола с 560 мг (4 ммоль) карбоната калия и 459 мкл этилбромацетата. Получают бесцветное масло (m=600 мг; с выходом 48%).

c)

(4-{3-[3-этил-4-(2-этил-2-гидроксибутокс)фенил]пропил}-2-гидроксиметилфенил)метанол

640 мг (1,65 ммоль)

этил{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-этилфенокси}ацетата растворяют

в 30 мл ТГФ. По каплям добавляют 2,2 мл (6,6 ммоль) 3М раствора этилмагнийбромид. Реакционную среду перемешивают в течение 30 минут и затем обрабатывают насыщенным раствором хлорида аммония. Полученный осадок, после экстрагирования и концентрирования, очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния. Получают бесцветное масло (м=510 г; с выходом 77%).

^1H -ЯМР (CDCl_3): 0,94 (т, J=7,6 Гц, 6H); 1,19 (т, J=7,4 Гц, 3H); 1,67 (кв, J=7,6 Гц, 4H); 1,92 (м, 2H); 2,15 (широкий с, 3H); 2,56-2,66 {м, 6H); 3,80 (с, 2H); 4,72 (с, 4H), 6,75 (д, J=8 Гц, 1H); 6,94-6,96 (м, 2H); 7,13 (д, J=7,6 Гц, 1H); 7,18 (с, 1H); 7,27 (с, 1H).

Пример 4:

(4-{3-[4-(2-этил-2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилфенил]пропил}-2-гидроксиметилфенил)метанол

а) 4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-метилфенол

Используют аналогичную методику примера 3а посредством взаимодействия 1 г (2,9 ммоль) диметил-4-[3-(3-метил-4-гидроксифенил)пропил]фталата (пример 2е) с 260 мг (7 ммоль) алюмогидрида лития. Получают белое твердое вещество (м=740 мг, т.пл.=92°C, с выходом 89%).

б) Этил{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-метилфенокси}ацетат

Используют аналогичную методику примера 3б посредством взаимодействия 720 мг (2,5 ммоль) 4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-этилфенола с 380 мкл (2,7 ммоль) карбоната калия и 310 мкл (2,7 ммоль) этилбромацетата. Получают бесцветное масло (м=540 г; с выходом 58%).

с)

(4-{3-[4-(2-этил-2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилфенил]пропил}-2-гидроксиметилфенил)метанол

Используют аналогичную методику примера 3с посредством взаимодействия 530 мг (1,42 ммоль)

этил{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-метилфенокси}ацетата с 2,4 мл (7 ммоль) 3М раствора этилмагнийбромид. Получают бесцветное масло (м=410 мг; с выходом 75%).

^1H -ЯМР (DMCO): 0,64 (т, J=7,6 Гц, 6H); 1,33 (кв, J=7,4 Гц, 4H); 1,59-1,62 (м, 2H); 1,92 (с, 3H); 2,26-2,37 (м, 4H); 3,30 (м, 1H); 3,46 (с, 2H); 4,08 (с, 1H); 4,27-4,31 (м, 4H), 4,77 (т, J=5,3 Гц, 1H); 4,82 (т, J=5,3 Гц, 1H); 6,58 (д, J=8 Гц, 1H); 6,72-6,74 (м, 2H); 6,82-6,84 (м, 1H); 7,00 (с, 1H); 7,05 (д, J=7,7 Гц, 1H).

Пример 5: Препараты

1) ОРАЛЬНЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ

(а) Получают следующую композицию в виде таблетки, массой 0,2 г:

соединение примера 2	0,005 г
предварительно желатинированный крахмал	0,065 г
микрористаллическая целлюлоза	0,075 г
лактоза	0,050 г
стеарат магния	0,005 г

Для лечения ихтиоза взрослому больному ежедневно вводят 1-3 таблетки в течение периода от 1 до 12 месяцев в зависимости от тяжести случая заболевания, которое подвергают лечению.

(б) Получают оральные суспензии, предназначенные для заполнения в 5 мл флаконов:

	соединение примера 3	0,050 мг
	глицерин	0,500 г
	сорбит (70%)	0,500 г
	сахаринат натрия	0,010 г
5	метилпарагидроксibenзоат	0,040 г
	корригент qs	
	очищенная вода qs	5 мл

10 Для лечения угрей взрослому больному вводят 1 флакон ежедневно в течение периода от 1 до 12 месяцев в зависимости от тяжести случая заболевания, подвергаемого лечению.

(с) Получают следующий препарат, предназначенный для заполнения желатиновой капсулы:

15	соединение примера 4	0,0001 мг
	маисовый крахмал	0,060 г
	лактоза qs	0,300 г

20 Используемые желатиновые капсулы состоят из желатина, оксида титана и консерванта.

При лечении псориаза 1 желатиновую капсулу вводят взрослому больному ежедневно в течение периода от 1 до 12 месяцев.

(d) Получают следующий препарат, предназначенный для заполнения желатиновой капсулы:

25	соединение примера 1	0,01 мг
	соединение примера 3	0,01 мг
	циклоспорин	0,059 г
	маисовый крахмал	0,060 г
30	лактоза qs	0,300 г

Используемые желатиновые капсулы состоят из желатина, оксида титана и консерванта.

35 При лечении псориаза 1 желатиновую капсулу вводят взрослому больному ежедневно в течение периода от 1 до 12 месяцев.

2) ПУТЬ МЕСТНОГО ВВЕДЕНИЯ

(a) Получают следующие неионные кремы типа вода-в-масле:

	соединение примера 3	0,100 г
40	смесь эмульсионных ланолиновых спиртов, различных видов воска и очищенных масел, продаваемых компанией Beiersdorf под наименованием "Eucerine anhydre"	39,900 г
	метилпарагидроксibenзоат	0,075 г
	пропилпарагидроксibenзоат	0,075 г
	стерильная деминерализованная вода qs	100,000 г

45 Такой крем наносят на псориатическую кожу один или два раза в день в течение периода от 1 до 12 месяцев.

(b) Гель, полученный путем создания следующей композиции:

	соединение примера 2	0,001 г
50	эритромициновая основа	4,000 г
	бутилированный гидрокситолуол	0,050 г
	гидроксипропилцеллюлоза, продаваемая компанией Hercules, под наименованием "KLUCEL HF"	2,000 г
	этанол (95%) qs	100 г

Такой гель наносят на кожу, пораженную дерматозом, или на кожу с угрями 1-3 раза в день в течение периода от 6 до 12 недель, в зависимости от тяжести случая заболевания, подвергаемого лечению.

5 (с) Противосеборейный лосьон получают, смешивая следующие компоненты:

	соединение примера 1	0,030 г
	пропиленгликоль	5,000 г
	бутилированный гидрокситолуол	0,100 г
10	этанол (95%) qs	100,000 г

Такой лосьон наносят дважды в день на пораженную себореей волосистую часть кожи головы и существенное улучшение наблюдают в течение периода от 2 до 6 недель.

15 (d) Косметическую композицию против вредного воздействия солнечного света получают, смешивая следующие компоненты:

	соединение примера 3	0,500 г
	соединение примера 4	0,500 г
20	бензилиденкамфора	4,000 г
	триглицериды жирных кислот	31,000 г
	глицеролмоностеарат	6,000 г
	стеариновая кислота	2,000 г
	цетиловый спирт	1,200 г
25	ланолин	4,000 г
	консерванты	0,300 г
	пропиленгликоль	2,000 г
	триэтаноламин	0,500 г
	ароматизатор	0,400 г
30	дименирализованная вода qs	100,000 г

Такую композицию наносят ежедневно, что делает возможным бороться со старением кожи, вызываемым световым излучением.

(e) Получают крем типа масло-в-воде следующего состава:

35	соединение примера 4	0,500 г
	ретиноевая кислота	0,020 г
	цетиловый спирт	4,000 г
	глицеролмоностеарат	2,500 г
	PEG 50 стеарат	2,500 г
40	молочный жир	9,200 г
	пропиленгликоль	2,000 г
	метилпарагидроксibenзоат	0,075 г
	пропилпарагидроксibenзоат	0,075 г
	стерильная деминерализованная вода qs	100,000 г

45 Такой крем наносят на псориагическую кожу один или два раза в день в течение 30 дней, при интенсивной терапии, и далее неопределенно долго, в качестве поддерживающей терапии

(f) Гель для местного применения получают смешиванием следующих компонентов:

50	соединение примера 2	0,050 г
	этанол	43,000 г
	α -токоферол	0,050 г

карбоксивиниловый полимер, продаваемый под наименованием "Carbopol 941" компанией "Goodrich",	0,500 г
триэтаноламин в водном растворе, 20 мас. %	3,800 г
вода	9,300 г
пропиленгликоль qs	100,000 г

5

Такой гель наносят при лечении угрей 1-3 раза в день в течение периода от 6 до 12 недель, в зависимости от тяжести случая заболевания, подвергнутого лечению.

(g) Лосьон для борьбы с выпадением волос и для возобновления роста волос получают, смешивая следующие компоненты:

10

соединение примера 4	0,05 г
соединение, продаваемое под наименованием "Minoxidil"	1,00 г
пропиленгликоль	20,00 г
этанол	34,92 г
полиэтиленгликоль (молекулярная масса=400)	40,00 г
бутилированный гидроксианизол	0,01 г
бутилированный гидрокситолуол	0,02 г
вода qs	100,00 г

15

20

Такой лосьон наносят один или два раза в день на волосистую часть кожи головы туда, где происходит выпадение волос, в течение трех месяцев и далее неопределенно долго, в качестве поддерживающей терапии.

(h) Противоугревой крем получают путем смешивания следующих компонентов:

25

соединение примера 1	0,050 г
ретиноевая кислота	0,010 г
смесь глицеролстеаратов и полиэтиленгликоля (75 мл), продаваемая под наименованием "Gelot 64" компанией «GATTERFOSSE»	15,000 г
полиэтиленоксидное косточковое масло, содержащее 6 моль этиленоксида, продаваемое под наименованием "Labrafil M2130 CS" компанией «GATTERFOSSE»	8,000 г
пергидросквален	10,000 г
консерванты	qs
полиэтиленгликоль (молекулярная масса=400)	8,000 г
динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	0,050 г
очищенная вода qs	100,000 г

30

35

Такой крем наносят на кожу, пораженную дерматозом, или на кожу с угрями 1-3 раза в день в течение периода от 6 до 12 недель.

(i) Крем типа масло-в-воде получают посредством создания следующей композиции:

40

соединение примера 2	0,020 г
бетаметазон-17-валерат	0,050 г
S-карбоксиметилцистеин	3,000 г
полиэтиленоксидстеарат (40 мл этиленоксида), продаваемый под наименованием "Murg 52" компанией "ATLAS"	4,000 г
сорбитанмонолаурат, полиэтиленоксид, содержащий 20 мл этиленоксида, продаваемые под наименованием "Tween 20" компанией "ATLAS"	1,800 г
смесь глицеролмоностеарата и глицеролдистеарата, продаваемая под наименованием "Geleol" компанией «GATTERFOSSE»	4,200 г
Пропиленгликоль	10,000 г
бутилированный гидроксианизол	0,010 г
бутилированный гидрокситолуол	0,020 г
цетилстеариловый спирт	6,200 г
консерванты	qs
Пергидросквален	18,000 г

45

50

смесь триглицеридов каприловой-каприновой кислот, продаваемых под наименованием "Miglyol 812"	4,000 г
компанией «DYNAMIT NOBEL»	
триэтаноламин (99 мас.%)	2,500 г
вода qs	100,00 г

5 Такой крем наносят на кожу, пораженную воспалительным дерматозом, дважды в день в течение 30 дней.

(j) Получают следующий крем типа масло-в-воде:

10	молочная кислота	5,000 г
	соединение примера 1	0,020 г
	S-карбоксиметилцистеин	3,000 г
	полиэтиленоксидстеарат (40 мл этиленоксида), продаваемый под наименованием "Mylj 52" компанией "ATLAS"	4,000 г
15	полиэтиленоксидированный сорбитанмонолаурат, содержащий 20 мл этиленоксида, продаваемый под наименованием "Tweep 20" компанией "ATLAS"	1,800 г
	Смесь глицеролмоностеарата и глицеролдистеарата, продаваемая под наименованием "Geleol" компанией «GATTERFOSSE»	4,200 г
	пропиленгликоль	10,000 г
	бутилированный гидроксианизол	0,010 г
	бутилированный гидрокситолуол	0,020 г
20	цетилстеариловый спирт	6,200 г
	Консерванты	qs
	пергидросквален	18,000 г
	смесь триглицеридов каприловой-каприновой кислот, продаваемых под наименованием "Miglyol 812" компанией «DYNAMIT NOBEL»	4,000 г
25	вода qs	100,000 г

Такой крем наносят на кожу один раз в день; это помогает бороться с возрастным старением кожи или старением кожи, вызванным световым излучением.

(k) Получают безводную мазь следующего состава:

30	соединение примера 3	5,000 г
	жидкий парафин	50,00 г
	бутилированный гидрокситолуол	0,050 г
	вазелин qs	100 г

35 Такую мазь наносят на кожу, пораженную сквамозным дерматозом, дважды в день, в течение 30 дней.

3) ПУТЬ ВНУТРИОЧАГОВОГО ВВЕДЕНИЯ

(a) Получают следующую композицию:

40	соединение примера 1	0,002 г
	этилолеат qs	10 г

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

45 (b) Получают следующую композицию:

	соединение примера 2	0,050 г
	оливковое масло qs	2 г

50 При лечении базоцеллюлярной карциномы композицию инъецируют взрослому больному с частотой 1-7 раз в неделю в течение периода от 1 до 12 месяцев.

(c) Получают следующую композицию:

соединение примера 3	0,1 мг
сезамовое масло qs	2 г

При лечении спиноцеллюлярной карциномы композицию инъектируют взрослому больному с частотой 1-7 раз в неделю в течение периода от 1 до 12 месяцев.

(d) Получают следующую композицию:

соединение примера 4	0,001 мг
метилбензоат qs	10 г

При лечении рака толстой кишки композицию инъектируют взрослому больному с частотой 1-7 раз в неделю в течение периода от 1 до 12 месяцев.

(e) Получают следующую композицию:

соединение примера 2	0,001 г
соединение примера 4	0,001 г
этилолеат qs	10 г

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

4) ПУТЬ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

(a) Получают следующую липидную эмульсию для инъекций:

соединение примера 1	0,001 мг
соевое масло	10,000 г
фосфолипид яйца	1,200 г
глицерин	2,500 г
вода для инъекций qs	100,000 г

При лечении псориаза композицию инъектируют взрослому больному с частотой 1-7 раз в неделю в течение периода от 1 до 12 месяцев.

(b) Получают следующую липидную эмульсию для инъекций:

соединение примера 3	0,010 г
хлопковое масло	10,000 г
соевый лецитин	0,750 г
сорбит	5,000 г
(DL)- α -токоферол	0,100 г
вода для инъекций qs	100,000 г

При лечении ихтиоза композицию инъектируют взрослому больному с частотой 1-7 раз в неделю в течение периода от 1 до 12 месяцев.

(c) Получают следующую липидную эмульсию для инъекций:

соединение примера 1	0,001 г
соевое масло	15,000 г
ацетилированные моноглицериды	10,000 г
Pluronic F-108	1,000 г
глицерол	2,500 г
вода для инъекций qs	100,000 г

При лечении лейкоза композицию инъектируют взрослому больному с частотой 1-7 раз в неделю в течение периода от 1 до 12 месяцев.

(d) Получают следующую смешанную мицеллярную композицию для инъекций:

соединение примера 2	0,001 г
лецитин	16,930 г
гликохолевая кислота	8,850 г
вода для инъекций qs	100,000 г

5

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

(е) Получают следующую циклодекстриновую композицию:

10

соединение примера 1	0,05 мг
соединение примера 2	0,05 мг
β-циклодекстрин	0,100 г
вода для инъекций qs	100,000 г

15

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

(f) Получают следующую циклодекстриновую композицию:

20

соединение примера 3	0,010 г
2-гидроксипропил-β-циклодекстрин	0,100 г
вода для инъекций qs	10,000 г

При лечении рака почек композицию инъектируют взрослому больному с частотой 1-7 раз в неделю в течение периода от 1 до 12 месяцев.

25

ПРИМЕР 6: Тестирование биологической активности соединений по данному изобретению по их влиянию на дифференцировку клеток HL60

30

Кальцитриол индуцирует дифференцировку промиелоцитарных лейкозных клеток (HL60) в моноциты/макрофаги. Эффект индукции дифференцировки является хорошо охарактеризованным маркером на клеточный витамин D. Одним из наиболее важных противомикробных продуктов макрофагов является перекись водорода, которую можно экспериментально тестировать по восстановлению NBT (Нитросиний Тетразолий).

35

Используют следующий метод: HL60 клетки инокулируют в 6-луночные планшеты и затем немедленно обрабатывают тестируемым соединением. После 4 дней культивирования клетки инкубируют с форболовым эфиром (ТРА) и NBT в течение короткого периода и затем пересчитывают дифференцированные клетки, положительные по NBT.

40

Эффект индукции дифференцировки клеток HL60 соединениями по данному изобретению вместе с аналогичным воздействием кальцитриола в качестве препарата сравнения приведены в таблице I.

45

Результаты показывают, что соединения примеров 1 и 2 обладают меньшим дифференцирующим воздействием на клетки HL60, чем кальцитриол; значения AC50, тем не менее, существенны и показывают заметное воздействие на дифференцировку клеток HL60, в частности, соединения примера 1 по данному изобретению.

50

Таблица I	
Тестируемое соединение	AC50-HL60 (в нМ)
Кальцитриол	10,7
Соединение примера 1	312
Соединение примера 2	2500

ПРИМЕР 7: Тестирование биологической активности соединений по данному

изобретению посредством измерения их активности, как агонистов VDR (AC 50 hVDR)

Тестирование активности соединений по данному изобретению, как агонистов VDR, может быть осуществлено на клетках линии HeLa, посредством котрансфекции вектором экспрессии человеческого VDR рецептора и репотерной плазмидной p240Hase-CAT, которые содержат участок (от -1399 до +76) промотора 24-гидроксилазы крысы, клонированного против направления движения кодирующей рамки гена хлорамфениколацетилтрансферазы (CAT). Через 18 часов после котрансфекции к среде добавляли тестируемое соединение. После 18 часов обработки CAT активность клеточных лизатов определяли с использованием анализа ELISA (ферментный иммуносорбентный анализ, продаваемый фирмой Rocher Molecular Biochemicals). Агонистическую активность в такой системе котрансфекции можно характеризовать, определяя дозу, необходимую для достижения активности, составляющей 50% от максимальной активности тестируемого соединения (AC50).

Измерения активности соединений по данному изобретению как агонистов VDR вместе с соответствующими измерениями активности кальцитриола в качестве препарата сравнения представлены в таблице II.

Таблица II	
Тестируемое соединение	AC50-HL60 (нМ)
Кальцитриол	2,5
Соединение примера 1	40
Соединение примера 2	172
Соединение примера 3	1211
Соединение примера 4	>3000

ПРИМЕР 8: Тестирование биологической активности соединений по данному изобретению посредством воздействия на пролиферацию человеческих кератиноцитов

Известно, что 1,25-дигидроксивитамин D₃, называемый кальцитриолом и соответствующий естественному витамину D, ингибирует пролиферацию в культуре клеток человеческих кератиноцитов.

Использован следующий метод: нормальные человеческие кератиноциты инокулируют с низкой плотностью в 24-луночные планшеты. Спустя 4 часа в культуральную среду добавляют тестируемые соединения. После 5 дней культивирования определяют пролиферацию кератиноцитов по включению 5-бром-2'-дезоксиредина (BrdU) в ДНК. Количество включенного BrdU затем измеряют, используя анализ ELISA (ферментный иммуносорбентный анализ, продаваемый фирмой Rocher Molecular Biochemicals).

Эффекты ингибирования пролиферации кератиноцитов соединениями по данному изобретению и кальцитриолом в качестве препарата сравнения показаны в таблице III.

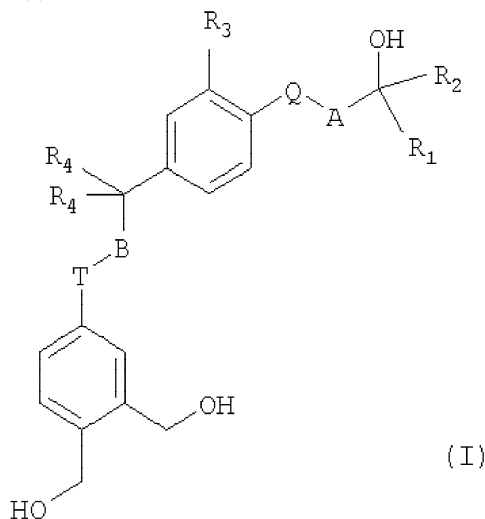
Величина IC₅₀ указывает концентрацию тестируемого соединения, при которой соединение вызывает 50% ингибирование пролиферации кератиноцитов.

Эти результаты показывают, что в сравнении с кальцитриолом соединения по данному изобретению обладают более низким ингибирующим воздействием на пролиферацию кератиноцитов. Тем не менее, при сравнении с соединениями, соответствующими уровню техники в данной области, эти соединения представляют определенный интерес.

Таблица III	
Измеренная активность	IC50-пролиферация KHN (нМ)
Кальцитриол	15,3
Соединение примера 1	150

Формула изобретения

1. Биароматические аналоги витамина D, отличающиеся тем, что соответствуют следующей общей формуле (I):



в которой А-Q представляет собой -CH₂-O;

В-Т представляет собой -CH₂-CH₂-;

R₁ и R₂, которые идентичны или различны, представляют собой атом водорода, линейный или разветвленный алкильный радикал, имеющий 1-5 атомов углерода;

R₃ представляет собой линейный или разветвленный алкильный радикал, имеющий 1-5 атомов углерода;

группы R₄ идентичны и представляют собой атом водорода.

2. Соединения по п.1, отличающиеся тем, что линейный или разветвленный алкильный радикал, имеющий 1-5 атомов углерода, представляет собой метильный, этильный, н-пропильный, изопропильный, н-бутильный, изобутильный, трет-бутильный, н-пентильный, 1-метилбутильный, 3-метилбутильный радикал.

3. Соединения по п.1, отличающиеся тем, что их выбирают из группы, включающей:

1) 1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-этилфенокси}-3,3-диметилбутан-2-ол;

2) 1-{4-[3-(3,4-бисгидроксиметилфенил)пропил]-2-метилфенокси}-3,3-диметилбутан-2-ол;

3) (4-{3-[3-этил-4-(2-этил-2-гидроксипропокси)фенил]пропил}-2-гидроксиметилфенил)метанол;

4) (4-{3-[4-(2-этил-2-гидроксипропокси)-3-метилфенил]пропил}-2-гидроксиметилфенил)метанол.

4. Соединения по любому из пп.1-3, в качестве лекарственных средств проявляющих свойства аналогов витамина D.

5. Применение соединений по любому из пп.1-3 для получения фармацевтических композиций, предназначенных для лечения и/или предотвращения недостаточности витамина D, в частности дерматологических состояний, связанных с нарушением кератинизации и гиперпролиферации тканей:

дерматологических состояний, связанных с нарушением дифференцировки или пролиферации кератиноцитов или себоцитов;

нарушений кератинизации;

5 дерматологических состояний, связанных с нарушением кератинизации с воспалительным и/или иммуноаллергическим компонентом;

воспалительных состояний кожи, при которых не проявляются нарушения кератинизации;

дермальных или эпидермальных пролифераций;

10 дерматологических нарушений, таких как буллезный дерматоз и коллагеновая болезнь;

признаков возрастного старения кожи или вызванного световым излучением, или для уменьшения пигментации или старческих кератозов или любых кожных патологий, связанных с возрастным или актиническим (фотохимическим) старением;

15 нарушений при заживлении ран с образованием рубцов и следов натяжения;

нарушений жировой функции, таких как гиперсеборея угрей или простая себорея, или себорейная экзема;

дерматологических состояний с иммунологическим компонентом.

20 6. Применение по п.5, отличающееся тем, что дерматологические состояния, связанные с нарушением дифференцировки или пролиферации кератиноцитов или себоцитов, относятся к обыкновенным угрям, черным угрям, полиморфным угрям, розовым угрям, узелковокистозным угрям, шаровидным угрям, старческим угрям, вторичным угрям, таким как солнечные угри, медикаментозные или

25 профессиональные угри.
7. Применение по п.6, отличающееся тем, что нарушения кератинизации относятся к ихтиозу, ихтиозоформным состояниям.

8. Применение по п.5, отличающееся тем, что дерматологические состояния, 30 связанные с нарушением кератинизации с воспалительным и/или иммуноаллергическим компонентом, относятся ко всем формам псориаза, кожного, ногтевого или псориаза слизистой оболочки, или псориазического ревматизма, или кожной атопии, такой как экзема, респираторная атопия или десневая гипертрофия.

9. Применение по п.5, отличающееся тем, что дермальные или эпидермальные 35 пролиферации могут быть доброкачественными или злокачественными, невирусного или вирусного происхождения, такими как бородавка обыкновенная, плоская бородавка и бородавкообразная эпидермодисплазия, оральная или красный папилломатоз, а также тем, что пролиферации могут быть вызваны

40 ультрафиолетовым излучением, в частности случай заболевания базо- или

спиноцеллюлярной эпителиомой.

10. Фармацевтическая композиция для лечения и/или предотвращения 45 недостаточности витамина D, в частности дерматологических состояний, связанных с нарушением кератинизации и гиперпролиферации тканей, отличающаяся тем, что она содержит в фармацевтически приемлемом носителе, по крайней мере, одно из соединений, определенных в любом из пп.1-3.

11. Композиция по п.10, отличающаяся тем, что концентрация соединения(ий) по 50 любому из пп.1-5 составляет от 0,001 до 5 мас.% от общей массы композиции.

12. Косметическая композиция для гигиены тела или волос при нарушениях, связанных с недостатком витамина D отличающаяся тем, что в косметически приемлемом носителе она содержит, по крайней мере, одно из соединений, определенных в любом из пп.1-3.

13. Композиция по п.12, отличающаяся тем, что концентрация соединения(ий) составляет от 0,001 до 3 мас.% от общей массы композиции.

14. Применение косметической композиции по п.13 для предотвращения возрастного старения кожи или старения кожи, вызванного световым излучением.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

