



(11) Número de Publicação: **PT 1537065 E**

(51) Classificação Internacional:

C07C 43/23 (2006.01) **A61K 31/85** (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01) **C07C 323/19** (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.08.25**

(30) Prioridade(s): **2002.08.27 FR 0210620**
2002.09.04 US 407716

(43) Data de publicação do pedido: **2005.06.08**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.11.02**
002/2007

(73) Titular(es):

GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT,
S.N.C.

635, ROUTE DES LUCIOLES, QUARTIER DES
CLAUSONNES 06560 VALBONNE,
SOPH.ANTIPOLIS

FR

(72) Inventor(es):

ANDRÉ JOMARD
THIBAUD BIADATTI
ETIENNE THOREAU
JOHANNES VOEGEL

FR

FR

FR

FR

(74) Mandatário:

MANUEL GOMES MONIZ PEREIRA
RUA ARCO DA CONCEIÇÃO, N.º 3, 1º ANDAR 1100-028
LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **ANÁLOGOS DA VITAMINA D**

(57) Resumo:

RESUMO

ANÁLOGOS DA VITAMINA D

A invenção refere-se, como novos e úteis produtos industriais, a compostos biaromáticos que são análogos da vitamina D, de fórmula geral (I): $Q, A \sim R^2 R_4 R \sim R^4 T \sim B OH$ (I) HO e ao seu método de preparação e ao seu uso em composições farmacêuticas pretendidas para uso em medicina humana ou veterinária, ou alternativamente em composições de cosmética.

DESCRIÇÃO
ANÁLOGOS DA VITAMINA D

A invenção refere-se a, como novos e úteis produtos industriais, compostos biaromáticos que são análogos da vitamina D.

A invenção refere-se também ao processo para a sua preparação e ao seu uso em composições farmacêuticas pretendidas para uso em medicina humana ou veterinária, ou alternativamente em composições de cosmética.

A nova família de compostos de acordo com a invenção inclui compostos que têm uma actividade acentuada nos campos de diferenciação celular e proliferação e tem aplicações, mais particularmente, no tratamento tópico e sistémico de condições dermatológicas associadas a uma desordem de queratinização, de condições com componentes inflamatórios e/ou imunoalérgicos e de hiperproliferação de tecidos de origem ectodérmica, quer benignos ou malignos. Estes compostos podem, além disso, ser usados para combater envelhecimento da pele, quer foto-induzido ou cronológico, e para tratar desordens de cicatrização.

Também é possível usar os compostos de acordo com a invenção em composições de cosmética para higiene do corpo e cabelo.

A vitamina D é uma vitamina essencial para a prevenção e tratamento de defeitos na mineralização de cartilagem (raquitismos), e dos ossos (osteomalacia), e mesmo de certas formas de osteoporose no indivíduo idoso. Contudo, é agora aceite que as suas funções se estendem para além da regulação do metabolismo ósseo e da homeostasia do cálcio. Entre estes,

podem ser mencionadas as suas acções em proliferação e diferenciação celular e o controle das defesas imunes. A sua descoberta abriu o caminho para novas abordagens terapêuticas em dermatologia, cancerologia bem como no campo de doenças auto-imunes e no de transplantes de órgãos e tecidos.

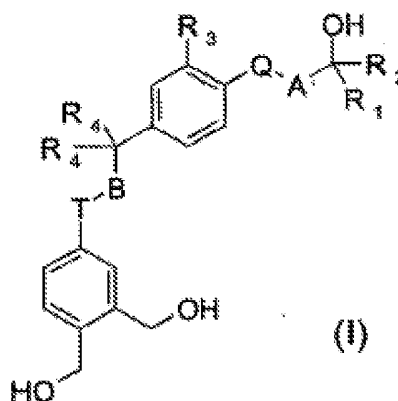
Uma aplicação terapêutica eficaz tem há muito tempo sido impedida pela toxicidade desta vitamina (hipercalcemia que por vezes é fatal). Actualmente, são sintetizados análogos estruturais da vitamina D, alguns dos quais conservam apenas as propriedades diferenciadoras e não têm acção no metabolismo do cálcio.

O pedido de patente WO 00/10958 descreve compostos biaromáticos não-secosteróides miméticos da vitamina D₃, que são ligandos para o receptor VDR. Estes compostos têm aplicações no tratamento de patologias associadas à desregulação do metabolismo de cálcio. Contudo, a estrutura geral destes compostos é substancialmente diferente da dos compostos da nossa invenção; de facto, os dois anéis aromáticos dos compostos descritos no documento WO 00/10958 que estão ligados um ao outro por um átomo de carbono ao passo que nos compostos da nossa invenção, os dois anéis aromáticos estão ligados por uma cadeia compreendendo três átomos.

Igualmente, os pedidos de patente 00/26167 e WO 01/38320 propõem compostos bicíclicos que são análogos da vitamina D e o pedido de patente WO 01/38303 descreve compostos triaromáticos que também são análogos da vitamina D. Estas três famílias de compostos exibem, aqui novamente, estruturas químicas que são bastante diferentes das dos compostos da presente invenção.

O Requerente identificou assim uma nova família de compostos que são análogos da vitamina D, exibindo uma actividade biológica acentuada, em particular em testes para actividade na diferenciação de células HL60 e para proliferação de queratinócitos humanos, e no teste para actividade VDR agonista.

Assim, a presente invenção refere-se a compostos da fórmula geral seguinte (I);



na qual:

- A-Q representa uma ligação alcino ou alceno não-substituída, uma ligação -CH₂-O-, -CH₂-S- ou -CH₂-CH₂-;
- B-T representa uma ligação alcino ou alceno não-substituída, uma ligação -CH₂-S-, -CH₂-O-, -CH₂-CH₂- ou -CH₂-NR₆-;

tendo R₆ os significados dados em baixo,

- R₁ e R₂, que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogénio, um radical alquilo linear ou ramificado tendo 1 a 5 átomos de carbono ou o radical -CF₂R₅;

- R_3 representa um radical alquilo linear ou ramificado tendo 1 a 5 átomos de carbono ou o radical CF_2R_5 ;

tendo R_5 os significados dados em baixo,

- os radicais R_4 são idênticos e representam um átomo de hidrogénio, um radical alquilo linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono, o radical $-CF_2R_5$, os dois radicais também podem formar um anel saturado tendo 4 a 7 átomos de carbono, um heterociclo saturado tal como furano, pirano, pirrolidina substituído no azoto com um radical R_7 ou piperidina substituída no azoto com um radical R_7 ;

tendo R_7 os significados dados em baixo,

- R_5 representa um átomo de flúor, um átomo de hidrogénio ou um radical $-CF_3$;

- R_6 representa um átomo de hidrogénio, um radical alquilo linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono ou o radical $-C(O)R_8$;

tendo R_8 os significados dados em baixo,

- R_7 e R_8 , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono;

e os seus isómeros ópticos e geométricos, e os seus sais.

A invenção abrange misturas de isómeros ópticos e isómeros geométricos, incluindo misturas racémicas.

No caso dos compostos acima descritos compreendendo um átomo de azoto, a presente invenção refere-se também a estes compostos quando eles se encontram na forma de sais cosmética ou farmacêuticamente aceitáveis, tais como sais de um ácido inorgânico ou orgânico, em particular ácido clorídrico, sulfúrico, acético, fumárico, hemi-succínico, maleico e mandélico.

Pretende-se que a expressão radical alquilo linear ou ramificado tendo 1 a 5 átomos de carbono signifique preferivelmente um radical metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 3-metilbutilo ou 2,2-dimetilbutilo.

Pretende-se que a expressão radical alquilo linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono signifique preferivelmente um radical metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 4-metilpentilo ou 3,3-dimetilbutilo.

Pretende-se que a expressão anel saturado tendo 4 a 7 átomos de carbono signifique um ciclobutilo, um ciclopentilo, um ciclohexilo ou um cicloheptilo.

Entre os compostos de fórmula (I) abrangidos no âmbito da presente invenção, podem-se mencionar os seguintes em particular:

1- 1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-etil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol;

2- 1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-metil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol;

- 3- (4-{3-[3-etil-4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 4- (4-{3-[4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 5- (2-hidroxi-metil-4-{3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 6- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 7- (2-hidroxi-metil-4-{3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 8- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 9- (2-hidroxi-metil-4-{3-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-propil}-fenil)-metanol;
- 10- (4-{3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 11- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-propil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 12- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-propil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;
- 13- (4-{3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 14- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 15- (4-{3-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 16- (4-{3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;
- 17- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;
- 18- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-propil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

19- (2-hidroximetil-4-{3-[3-metil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;

20- (4-{3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

21- (2-hidroximetil-4-{3-[3-metil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilsulfanil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;

22- (4-{3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilsulfanil)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

23- (2-hidroximetil-4-{3-[3-metil-4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;

24- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butil)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

25- (2-hidroximetil-4-{3-[3-metil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-but-1-enil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;

26- (4-{3-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-but-1-enil)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

27- (2-hidroximetil-4-{3-[3-metil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;

28- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

29- (2-hidroximetil-4-{3-[3-metil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;

30- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

31- (2-hidroximetil-4-{3-[metil-(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;

32- (4-{3-[etil-(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

33- (E)-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-metil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;

34- (E)-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-etil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;

35- (2-hidroximetil-4-{3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-fenil)-metanol;

36- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

37- (2-hidroximetil-4-{3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-fenil)-metanol;

38- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

39- (2-hidroximetil-4-{3-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-fenil)-metanol;

40- (4-{3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

41- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

42- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

43- (4-{3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

44- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

45- (4-{3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

46- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

47- (4-{3-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

48- (4-{3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

49- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

50- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

51- (4-{3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

52- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

53- (4-{3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

54- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

55- (4-{3-etil-3-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

56- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

57- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

58- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

59- (4-{3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

60- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

61- (4-{3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

62- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

63- (4-{3-etil-3-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

64- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

65- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

66- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

67- [2-hidroximetil-4-(2-1-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-fenil]-metanol;

68- [4-(2-1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

69- [2-hidroximetil-4-(2-1-[4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-fenil]-metanol;

70- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

71- [2-hidroximetil-4-(2-1-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-fenil]-metanol;

72- [4-(2-1-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

73- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-etil]-ciclopentil}-2-metil-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ol;

74- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-etil]-ciclopentil}-2-etil-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ol;

75- [4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

76- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

77- [4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

78- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

79- [4-(2-{1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

80- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

81- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-etil]-ciclopentil}-2-metil-fenil)-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

82- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-etil]-ciclopentil}-2-etil-fenil)-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

83- [2-hidroximetil-4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-fenil]-metanol;

84- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

85- [2-hidroximetil-4-(2-1-[4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-ciclohexil)-etil)-fenil]-metanol;

86- [4-(2-1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-fenil]-ciclohexil)-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

87- [2-hidroximetil-4-(2-1-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-ciclohexil)-etil)-fenil]-metanol;

88- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

89- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-metil-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ol;

90- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-etil-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ol;

91- [4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

92- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

93- [4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

94- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

95- [4-(2-{1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

96- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

97- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-metil-fenil)-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

98- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-etil-fenil)-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

99- (4-{2-etil-2-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

100- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

101- (4-{2-etil-2-[4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

102- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

103- (4-{2-etil-2-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

104- (4-2-etil-2-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-butoxi)-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

105- (E)-1-{4-[1-(3,4-bis-hidroximetil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

106- (E)-1-{4-[1-(3,4-bis-hidroximetil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

107- (4-{2-etil-2-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

108- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

109- (4-{2-etil-2-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

110- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

111- (4-{2-etil-2-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

112- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

113- (E)-1-{4-[1-(3,4-bis-hidroximetil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

114- (E)-1-{4-[1-(3,4-bis-hidroximetil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

115- (4-{(E)-3-etil-3-[4-2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

116- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

117- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

118- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

119- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

120- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

121- (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dietil-alil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

122- (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dietil-alil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

123- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

124- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

125- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

126- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

127- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

128- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;

129- (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-bis-hidroxi metil-fenil)-1,1-dietil-alil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

130- (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-bis-hidroxi metil-fenil)-1,1-dietil-alil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

131- (4-{3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;

132- (4-{3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilsulfanil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;

133- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;

134- (4-{3-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-but-1-enil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;

135- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;

136- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;

137- (4-{[etil-(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-metil-butil}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;

138- (E)-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi metil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-etil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;

139- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-pentil}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;

140- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilsulfanil)-fenil]-pentil}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;

141- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butil)-fenil]-pentil}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol;

142- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-but-1-enil)-fenil]-pentil}-2-hidroxiometil-fenil)-metanol;

143- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-pentil}-2-hidroxiometil-fenil)-metanol;

144- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-pentil}-2-hidroxiometil-fenil)-metanol;

145- (4-{etil-[etil-(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-pentil}-2-hidroxiometil-fenil)-metanol;

146- (E)-{4-[3-(3,4-bis-hidroxiometil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-etil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;

147- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxiometil-fenil]-metanol;

148- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilsulfanil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxiometil-fenil]-metanol;

149- [4-(2-{1-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxiometil-fenil]-metanol;

150- [4-(2-{1-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-but-1-enil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxiometil-fenil]-metanol;

151- [4-(2-{1-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxiometil-fenil]-metanol;

152- [4-(2-{1-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxiometil-fenil]-metanol;

153- [4-(2-{1-[etil-(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroxiometil-fenil]-metanol;

- 154- (E)-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-etil-fenil)-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;
- 155- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 156- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilsulfanil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 157- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-but-1-enil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 158- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-but-1-enil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 159- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 160- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 161- (4-{etil-[etil(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;
- 162- (E)-{4-[1-(3,4-bis-hidroximetil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-etil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol.

Os compostos anteriores também podem ser usadas na forma de uma mistura.

Os compostos de fórmula geral (I) podem ser preparados a partir do seguinte esquema de síntese relativo à Figura 1:

O composto **2** pode ser preparado do composto **1** por brominação selectiva, seguido de protecção (P) do grupo funcional fenol. os compostos que têm a estrutura **3** podem ser obtidos dos

compostos **2** por acoplamento do tipo Stille com um parceiro organoestânico adequado, por exemplo um aliltributilestano ou um cianometiltributilestano.

Os compostos que têm a estrutura **4** podem ser obtidos de **3a**:

- no caso em que $B-T = CH_2-CH_2$, por hidroboração do grupo funcional olefina, seguido por um acoplamento do tipo de Suzuki com um parceiro de triflato do tipo dimetil 4-trifluorometanossulfoniloxiftalato, -no caso em que $B-T = CH=CH$, após ozonólise da olefina, seguido por uma reacção do tipo Wittig ou Horner-Emmons com por exemplo um parceiro contendo fósforo do tipo dimetil 4-(dietoxifosforilmetil)ftalato, -no caso em que $B-T = CH_2-O$, CH_2-S ou CH_2-NH- , após ozonólise redutiva do grupo funcional olefina, seguido de uma reacção do tipo Mitsunobu com um fenol ou tiofenol ou parceiro de anilina do tipo dimetil 4-hidroxí (ou mercapto ou amino) ftalato, seguido de desprotecção do grupo funcional fenol.

Os compostos que têm a estrutura **5** podem ser então obtidos do modo seguinte: o grupo funcional fenol pode ser substituído com uma α -bromocetona. Em seguida, os compostos obtidos podem ser reduzidos até aos compostos finais **5** ($R_2 = H$) por adição de hidretos, tal como hidreto de alumínio e lítio por exemplo, ou alternativamente as cetonas podem ser alquiladas com reagentes selectivos tais como reagentes de organozinco, e então os grupos funcionais éster podem ser reduzidos com hidretos para obter o compostos final **5** (R_2 diferente de H).

Os compostos que têm a estrutura **6** podem ser obtidos dos compostos do tipo **3b**, por alquilação dupla da posição benzilo, por exemplo na presença de um halogeneto de alquilo

R_4-X e de diisopropilamida de lítio, seguido por redução do grupo funcional nitrilo a um aldeído.

Os compostos que têm a estrutura **7** podem ser então obtidos de **6**:

- no caso em que $B-T = CH=CH$, após uma reacção do tipo Wittig ou Horner-Emmons com por exemplo um parceiro contendo fósforo do tipo dimetil 4-(dietoxifosforilmetil)ftalato,
- no caso em que $B-T = CH_2-CH_2$, por hidrogenação do grupo funcional olefina obtido de $B-T = CH=CH$,
- e finalmente no caso em que $B-T = CH_2-O$, CH_2-S ou CH_2-NH , após redução do grupo funcional aldeído a um álcool seguido por uma reacção do tipo Mitsunobu com um fenol ou tiofenol ou parceiro de anilina do tipo dimetil 4-hidroxí (ou mercapto ou amino)ftalato, seguido de desprotecção do grupo funcional fenol.

Os compostos que têm a estrutura **8** podem ser então obtidos do modo seguinte: o grupo funcional fenol pode ser substituído com uma α -bromocetona. Em seguida, os compostos obtidos podem ser reduzidos ao composto final **8** ($R_2 = H$) por adição de hidretos, tal como hidreto de alumínio e lítio por exemplo, ou alternativamente as cetonas podem ser alquiladas com reagentes selectivos tais como reagentes de organozinco, e em seguida os grupos funcionais éster podem ser reduzidos com hidretos para obter o compostos final **8** (R_2 diferente de H).

Os compostos que têm a estrutura **9** podem ser obtidos após conversão a um trifluorometanossulfonato do grupo funcional fenol dos compostos do tipo **7**:

- quando Q-A = CH=CH, o intermediário assim obtido pode ser convertido após uma reacção do tipo Heck com uma vinil cetona correspondente do tipo CH₂=CHC(O)R₁,
- quando Q-A = CH₂-CH₂, os compostos podem ser então obtidos após hidrogenação do grupo funcional olefina dos compostos **9** com Q-A = CH=CH,
- quando Q-A = etinil, os compostos são obtidos após um acoplamento do tipo Sonogashira entre um verdadeiro grupo funcional alcino e o trifluorometanossulfonato derivado de **7** acima descrito.

Os compostos **9** obtidos podem ser reduzidos aos compostos finais **10** (R₂ = H) por adição de hidretos, tal como hidreto de alumínio e lítio por exemplo, ou alternativamente as cetonas podem ser alquiladas com reagentes selectivos tais como reagentes de organozinco, e então os grupos funcionais éster podem ser reduzidos com hidretos para obter os compostos finais **10** (R₂ diferente de H).

Os compostos de fórmula geral (I) exibem propriedades biológicas semelhantes às da vitamina D, em particular as propriedades transactivadoras do elemento de resposta da vitamina D (VDRE), tal como uma actividade agonista ou antagonista para receptores para a vitamina D ou os seus derivados. Pretende-se que vitaminas D ou os seus derivados signifiquem, por exemplo, os derivado da vitamina D₂ ou D₃ e em particular 1,25-dihidroxi vitamina D₃ (calcitriol).

Esta actividade agonista para receptores para a vitamina D ou os seus derivados pode ser demonstrada *in vitro* por métodos reconhecidos no campo do estudo de transcrição de gene

(Hansen. et al., The Society for Investigative Dermatology, vol. 1, No. 1, Abril de 1996).

As propriedades biológicas análogas à vitamina D podem também ser medidas pela capacidade do produto em induzir diferenciação de células HL60 de leucemia promielocítica. O protocolo e os resultados obtidos com os compostos de acordo com a invenção encontram-se descritos no Exemplo 6 do presente pedido.

A título de exemplo, a actividade VDR agonista pode ser testada na linhagem celular HeLa, por co-transfecção de um vector de expressão do receptor VDR humano e o plasmídeo repórter p240Hase-CAT. A actividade agonista também pode ser caracterizada neste sistema de co-transfecção pela determinação da dose necessário para alcançar 50% da actividade máxima do produto (AC50). O detalhe do protocolo para este teste e os resultados obtidos com os compostos de acordo com a invenção encontram-se descritos no Exemplo 7 do presente pedido.

As propriedades biológicas que são semelhante à vitamina D também podem ser medidas pela capacidade do produto para inibir a proliferação de queratinócitos humanos normais (NHK em cultura). O produto adiciona-se a NHKs cultivados sob condições que promovem o estado proliferativo. Deixa-se o produto em contacto com as células durante 5 dias. O número de células proliferativas é medido por incorporação de bromodesoxiuridina (BRdU) em ADN. O protocolo para este teste e os resultados obtidos com os compostos de acordo com a invenção encontram-se descritos no Exemplo 8 do presente pedido.

O objecto da presente invenção consiste também, como medicamento, nos compostos acima descritos.

Os compostos de acordo com a invenção são particularmente adequados nos seguintes campos de tratamento:

1) para tratar condições dermatológicas associadas a uma diferenciação de queratinócito ou de sebócitos ou desordem de proliferação, em particular para tratar acne juvenil, acne do tipo comedo, acne polimórfica, acne rosácea, acne nodulocística, acne conglobata, acne senil, acne secundária tal como acne solar, acne medicamentosa ou acne ocupacional;

2) para tratar outros tipos de desordens de queratinização, em particular ictiose, estados ictiosiforme, doença de Darier, ceratose palmaris e plantaris, leucoplasia, estados leucoplasiformes, líquen cutâneo ou mucoso (bocal);

3) para tratar outras condições dermatológicas associadas a uma desordem de queratinização com um componente inflamatório e/ou imunoalérgico, e em particular todas as formas de psoríase, quer cutânea, mucosa ou ungueal, e até reumatismo psoriático ou atopia cutânea, tais como eczema ou atopia respiratória ou hipertrofia gengival;

4) para tratar certas condições inflamatórias cutâneas que não exibem desordens de queratinização, tais como eczema atópico e alergias de contacto;

5) para tratar qualquer proliferação dérmica ou epidérmica quer benigna ou maligna, quer de origem viral ou não, tal como verruga vulgar, verruga plana e epidermodisplasia verruciformis, papilomatoses oral ou corado e proliferações

que podem ser induzidas por radiação ultravioleta em particular no caso de epiteloma baso e espinocelular;

6) para tratar outras desordens dermatológicas tais como dermatoses bolhosa e doenças do colagénio;

7) para prevenir ou tratar envelhecimento da pele, quer foto-induzido ou cronológico, ou para reduzir pigmentações e ceratoses actínicas, ou qualquer patologia cutânea associada a envelhecimento cronológico ou actínico;

8) para prevenir ou tratar desordens de cicatrização ou para prevenir ou reparar marcas de extensão;

9) para combater desordens da função sebácea, tal como hiper-seborreia de acne ou seborreia simples ou eczema seborreico;

10) para tratar certas desordens oftalmológicas, em particular corneopatias;

11) no tratamento ou prevenção de estados cancerosos ou pré-cancerosos de cancros cutâneos ou não-cutâneos que exibem ou são capazes de serem induzidos de modo a exibirem receptores da vitamina D, tais como, mas sem limitação, cancro da mama, leucemia, síndromes e linfomas mielodisplásicos, carcinomas das células do epitélio de Malpighian e cancros gastrointestinais, melanomas e osteosarcoma;

12) no tratamento de condições inflamatórias tais como artrite ou artrite reumática;

13) no tratamento de qualquer condição de origem viral ao nível cutâneo ou em geral;

14) na prevenção ou tratamento de alopecia de várias origens, em particular alopecia devido a quimioterapia ou radiação;

15) no tratamento de condições dermatológicas ou gerais com um componente imunológico;

16) no tratamento de condições imunológicas tais como doenças auto-imunes (tais como, mas sem limitação, diabetes mellitus do tipo 1, esclerose múltipla, lúpus e condições do tipo lúpus, asma, glomerulonefrite e semelhantes), disfunções selectivas do sistema imune (por exemplo SIDA) e a prevenção de rejeição imune tal como a rejeição de enxertos (por exemplo o rim, coração, medula óssea, fígado, ilhotas pancreáticas ou o pâncreas inteiro, a pele e semelhantes) ou a prevenção de doença de enxerto-versus-hospedero;

17) no tratamento de condições endócrinas que podem ser tratadas com análogos da vitamina D tais como os que modulam a secreção hormonal de modo vantajoso tal como por aumento da secreção de insulina ou supressão selectiva da secreção da hormona paratiróide (por exemplo em insuficiência renal crónica e hiperparatiroidismo secundário);

18) no tratamento de condições caracterizadas por uma administração anormal de cálcio intracelular; e

19) no tratamento e/ou prevenção de deficiências em vitamina D e de outras condições de homeóstase dos minerais no plasma e ossos, tais como raquitismos, osteomalacia, osteoporose, em

particular no caso de mulheres na menopausa, osteodistrofia renal, desordens da função paratiróide;

O objecto da presente invenção consiste também numa composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto como acima definido num portador farmaceuticamente aceitável.

A administração dos compostos de acordo com a invenção pode ser levada a cabo pela via entérica, parentérica, tópica ou ocular.

Pela via entérica, as composições farmacêuticas podem ser facultadas na forma de comprimidos, cápsulas de gelatina, comprimidos revestidos com açúcar, xaropes, suspensões, soluções, pós, grânulos, emulsões, microesferas ou nanoesferas lipídicas ou poliméricas ou vesículas que permitem uma libertação controlada.

Pela via parentérica, as composições podem ser facultadas na forma de soluções ou suspensões para infusão ou para injeção.

Os compostos de acordo com a invenção são geralmente administrados numa dose diária de cerca de 0,001 µg/kg a 1000 µg/kg e de preferência cerca de 0,01 µg/kg a 100 µg/kg por massa corporal, em 1 a 3 doses.

Pela via tópica, pretende-se que as composições farmacêuticas baseadas em compostos de acordo com a invenção sejam para o tratamento da pele, do couro cabeludo e das membranas mucosas e são facultadas na forma de pomadas, cremes, leites, unguentos, pós, almofadas impregnadas, soluções, géis, sprays, loções ou suspensões. Também podem ser facultadas na

forma de microesferas ou nanoesferas lipídicas ou poliméricas ou vesículas ou de remendos poliméricos e hidrogéis permitindo uma libertação controlada. Estas composições para a via tópica podem ser facultadas ou na forma anidra ou numa forma aquosa, dependendo da indicação clínica.

Pela via ocular, são principalmente colírios.

Estas composições para a via tópica ou ocular contêm pelo menos um composto de acordo com a invenção numa concentração de preferência entre 0,0001 e 5% e de preferência entre 0,001 a 1% relativamente à massa total da composição.

Os compostos de acordo com a invenção também têm aplicação no campo da cosmética, em particular em cuidados do corpo e cabelo e em particular para o tratamento de peles com tendência para acne, para renovação de cabelo, contra perda de cabelo, para combater o aparecimento gorduroso da pele ou do cabelo, na protecção contra os efeitos prejudiciais do sol e no tratamento de peles secas, para prevenir e/ou tratar envelhecimento foto-induzido ou cronológico.

Assim, a presente invenção também tem por alvo uma composição de cosmética contendo, num portador cosmeticamente aceitável, pelo menos um compostos como acima definido.

Esta composição de cosmética pode ser facultada em particular na forma de um creme, um leite, uma loção, um gel, uma suspensão de microesferas ou naneosferes lipídicas ou poliméricas ou vesículas, um sabão ou um champô.

A concentração de composto de fórmula geral (I) na composição de cosmética de acordo com a invenção pode estar entre 0,001 e 3% em massa relativamente à massa total da composição.

Nos campos da farmacêutica e cosmética, os compostos de acordo com a invenção podem ser vantajosamente usados em combinação com aditivos inertes ou mesmo farmacodinâmica ou cosmeticamente activos ou combinações destes aditivos, e em particular:

- agentes de humedecimento;
- agentes intensificadores de sabor;
- conservantes tal como ésteres do ácido para-hidroxibenzóico;
- agentes estabilizantes;
- agentes reguladores da humidade;
- agentes reguladores do pH;
- agentes modificadores da pressão osmótica;
- agentes emulsificantes;
- agentes de rastreio por UV-A e UV-B;
- antioxidantes tais como α -tocoferol, hidroxianisole butilado, hidroxitolueno butilado, Dismutase Super Óxido, Ubiquinol ou alguns quelantes de metal;
- agentes de despigmentação tais como hidroquinona, ácido azelaico, ácido cafeico ou ácido kojic;
- emolientes;
- agentes de hidratação tais como glicerol, PEG 400, tiamorfolinona e seus derivados, ou ureia;
- agentes anti-seborreia ou anti-acne, tais como S-carboximetilcisteína, S-benzilcisteamina, seus sais e seus derivados, ou peróxido de benzoílo;
- antibióticos tais como eritromicina e seus ésteres, neomicina, clindamicina e seus ésteres, tetraciclinas;

- agentes anti-fúngicos tais como cetoconazole ou 4,5-polimetileno-3-isotiazolinonas;
- agentes que limitam a perda de cabelo, tais como Minoxidil (3-óxido de 2,4-diamino-6-piperidinopirimidina) e seus derivados, Diazóxido (1,1-dióxido de 7-cloro-3-metil-1,2,4-benzotiadiazina) e Fenitoína (5,4-difenil-2,4-imidazolidinediona);
- agentes anti-inflamatórios não-esteroidais;
- carotenóides, e em particular β -caroteno;
- agentes anti-psoriáticos tais como antralina e seus derivados;
- ácidos 5,8,11,14-eicosatetraínico e 5,8,11-eicosatrinóico, seus ésteres e amidas;
- retinóides, que é o mesmo que ligandos para os receptores RAR ou RXR, que podem ser naturais ou sintéticos;
- corticosteróides ou estrogénios;
- α -hidroxi ácidos e α -ceto ácidos ou os seus derivados, tais como ácidos láctico, málico, cítrico, glicólico, mandélico, tartárico, glicérico e ascórbico, e seus sais, amidas ou ésteres, ou β -hidroxi ácidos ou os seus derivados, tais como ácido salicílico e seus sais, amidas ou ésteres;
- bloqueadores de canais iónicos, tal como canal de potássio;
- ou alternativamente, mais particularmente para composições farmacêuticas, em combinação com medicamentos que se sabe que interferem com o sistema imune (por exemplo ciclosporina, FK 506, glucocorticóides, anticorpos monoclonais, citocinas ou factores de crescimento, e semelhantes).

Evidentemente que o perito na arte será cuidadoso na escolha do(s) possível composto(s) a ser adicionado a estas composições de tal modo que as propriedades vantajosas dos compostos da presente invenção não sejam ou não substancialmente comprometidas pela adição considerada.

O objecto da presente invenção refere-se finalmente ao uso cosmético de uma composição de cosmética como acima definido para higiene corporal ou do cabelo.

Refere-se também ao uso cosmético de uma composição de cosmética como definido para prevenir e/ou tratar envelhecimento da pele foto-induzido ou cronológico.

Serão agora facultados, a título de ilustração e sem limitação, exemplos de produção dos compostos activos de fórmula geral (I) de acordo com a invenção, e várias formulações concretas baseadas em tais compostos e testes para avaliar a actividade biológica dos compostos de acordo com a invenção.

EXEMPLO 1: 1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-etil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol

a. 4-Bromo-2-etilfenol

Dissolvem-se 15 g (123 mmol) de 2-etilfenol em 150 ml de clorofórmio. Adicionam-se 59 g (123 mmol) de tribrometo de tetrabutylamónio em porções de 10 g, e o meio reaccional é agitado durante 20 minutos. O meio é então vertido numa solução de tiosulfato de sódio saturada, e em seguida o pH é ajustado a 7. A mistura é extraída com diclorometano. Após secagem e concentração, o resíduo obtido é purificado por

cromatografia numa coluna de sílica (eluente acetato de etilo 10/heptano 90). Obtém-se um óleo amarelo ($m = 24,5$ g, $y = 99\%$).

b. 4-Bromo-1-etoximetoxi-2-etilbenzeno

Dissolvem-se 24,5 g (121 mmol) de 4-bromo-2-etilfenol em 150 ml de DMF, e adiciona-se lentamente esta solução a uma suspensão de 5,3 g (133 mmol) de hidreto de sódio em 50 ml de DMF. O meio é agitado durante 30 minutos, e adicionam-se em seguida 12,4 ml (133 mmol) de cloreto de etoximetilo. Agita-se o meio reaccional durante 4 horas à temperatura ambiente, e em seguida verte-se em água e extrai-se com acetato de etilo. As fases orgânicas são lavadas com água, e o resíduo obtido após secagem e concentração é purificado por cromatografia numa coluna de sílica (eluente acetato de etilo 10/heptano 90). Obtém-se um óleo amarelo ($m = 25$ g, $y = 80\%$).

c. 4-Alil-1-etoximetoxi-2-etilbenzeno

Dissolvem-se 15 g (58 mmol) de 4-bromo-1-etoximetoxi-2-etilbenzeno em 150 ml de DMF. Adicionam-se 26,9 ml (87 mmol) de aliltributiltin, e então a mistura é desgaseificada com uma corrente de azoto. Adiciona-se 1,2 g (1,8 mmol) de diclorobis(trifenilfosfino)paládio, e o meio é aquecido a 120°C durante 10 horas. O meio reaccional é vertido em água, e em seguida extraído com acetato de etilo. O resíduo obtido após secagem e concentração é purificado por cromatografia numa coluna de sílica (eluente heptano, e em seguida heptano 95/acetato de etilo 5). Obtém-se um óleo amarelo ($m = 13,6$ g, $y = 100\%$).

d. Dimetil 4-trifluorometanosulfoniloxiftalato

Dissolvem-se 21 g (100 mmol) de dimetil 4-hidroxiftalato em 500 ml de diclorometano. O meio reaccional é arrefecido a 0°C, e adiciona-se 21 ml (155 mmol) de trietilamina. Adicionam-se lentamente 30 g (105 mmol) de triflico anidro, e o meio reaccional é lentamente conduzido à temperatura ambiente, e é então tratado com água, e extraído com diclorometano. As fases orgânicas são lavadas com uma solução de bicarbonato de sódio diluída, e em seguida secas e concentradas. O resíduo é purificado por cromatografia numa coluna de sílica (eluente acetato de etilo 30/heptano 70). Obtém-se um óleo amarelo (m = 27 g, y = 79%).

e. Dimetil 4-[3-(4-etoximetoxi-3-etilfenil) propil] ftalato

Dissolvem-se 5 g (22,7 mmol) de 4-alil-1-etoximetoxi-2-etilbenzeno em 100 ml de THF anidro, e o meio é arrefecido a 0°C. Adicionam-se 6,6 g (27 mmol) de 9-BBN, e o meio é conduzido à temperatura ambiente e em seguida agitado durante 12 horas. Adiciona-se uma solução de 7,8 g (22,6 mmol) de dimetil 4-trifluorometanossulfoniloxiftalato em 100 ml de DMF, bem como 6,2 g (44,8 mmol) de carbonato de potássio. O meio reaccional é desgaseificado com uma corrente de azoto, e em seguida adicionam-se 930 mg (1,1 mmol) de difosfinoferroceno de dicloropaládio. O meio é aquecido a 50°C durante 3 horas, e em seguida vertido numa solução de cloreto de amónio e extraído com acetato de etilo. O resíduo obtido após secagem e concentração é purificado por cromatografia numa coluna de sílica (eluente heptano, e em seguida heptano 85/acetato de etilo 15). Obtém-se um óleo amarelo (m = 6,9 g, y = 73%).

f. Dimetil 4-[3-(3-etil-4-hidroxifenil)propil] ftalato

Dissolvem-se 6,9 g (16,6 mmol) de dimetil 4-[3-(4-etoximetoxi-3-etilfenil)propil]ftalato em 100 ml de metanol. Adiciona-se gota a gota 3 ml de ácido sulfúrico concentrado, e o meio é agitado durante 1 hora, e em seguida vertido em água, e extraído com diclorometano. As fases orgânicas são secas e concentradas. O resíduo obtido é purificado por cromatografia numa coluna de sílica (eluente heptano 80/acetato de etilo 20). Obtém-se um óleo incolor (m = 5 g; y = 84%).

g. Dimetil 4-(3-[4-(3,3-dimetil-2-oxobutoxi)-3-etilfenil]propil)ftalato

Dissolvem-se 800 mg (2,2 mmol) de dimetil 4-[3-(3-etil-4-hidroxifenil)propil]ftalato em 40 ml de 2-butanona. Adicionam-se 340 mg (2,5 mmol) de carbonato de potássio e 330 µl (2,5 mmol) de 1-bromopinacolona. O meio reaccional é aquecido sob refluxo durante 8 horas, e é em seguida filtrado em celite. O resíduo obtido é purificado por cromatografia numa coluna de sílica (eluente acetato de etilo 20/heptano 80). Obtém-se um óleo incolor (m = 920 mg; y = 90%).

h. 1-[4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-etil-fenoxi]-3,3-dimetil-butan-2-ol

Dissolvem-se 900 mg (2 mmol) de dimetil 4-{3-[4-(3,3-dimetil-2-oxobutoxi)-3-etilfenil]propil}ftalato em 20 ml de THF, e adiciona-se lentamente a uma suspensão de 375 mg (10 mmol) de hidreto de alumínio e lítio. O meio reaccional é agitado durante 30 minutos à temperatura ambiente, e é subsequentemente tratado por adição lenta de 400 µl de água, 400 µl de hidróxido de sódio a 15% e 1 ml de água. O meio reaccional é vertido numa solução de ácido clorídrico a 1%, e

em seguida extraído com éter etílico. O resíduo obtido após secagem e concentração é purificado por cromatografia numa coluna de sílica. Obtém-se um óleo incolor espesso (m = 760 mg, y =95%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 1,01 (s, 9H); 1,19 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 1,92 (m, 2H); 2,0 (bs, 3H); 2,56-2,66 (m, 6H); 3,71 (dd, J1 = 2,5 Hz, J2 = 8,7 Hz, 1H); 3,86 (t, 1H, J = 8,7 Hz); 4,09 (dd, J1 = 8,7 Hz, J2 = 2,5 Hz, 1H); 4,73 (s, 4H), 6,75 (d, J = 8 Hz, 1H); 6,94-6,97 (m, 2H); 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,28 (s, 1H).

EXEMPLO 2: 1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-metil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol

a. 4-Bromo-2-metilfenol

De um modo similar ao Exemplo 1a, por reacção de 10 g (91 mmol) de 2-metilfenol com 44 g (91 mmol) de tribrometo de tetrabutylamónio. Obtém-se um óleo amarelo (m = 16,3 g, y =95%).

b. 4-Bromo-1-metoximetoxi-2-etilbenzeno

De um modo similar ao Exemplo 1b, por reacção de 15 g (79 mmol) de 4-bromo-2-metilfenol com 3,5 g (87 mmol) de hidreto de sódio e 8,1 ml (87 mmol) de cloreto de etoximetil. Obtém-se um óleo amarelo (m = 16,4 g, y =84%).

c. 4-Alil-1-etoximetoxi-2-metilbenzeno

De um modo similar ao Exemplo 1c, por reacção de 16 g (65 mmol) de 4-bromo-1-etoximetoxi-2-metilbenzeno com 30 ml (97

mmol) de aliltributilestanho e 1,35 g (2 mmol) de diclorobis(trifenilfosfino)paládio. Obtém-se um óleo amarelo (m = 12,1 g, y =89%).

d. Dimetil 4-[3-(4-metoximetoxi-3-metilfenil)propil]ftalato

De um modo similar ao Exemplo 1e, por reacção de 4,5 g (21,6 mmol) de 4-alil-1-etoximetoxi-2-metilbenzeno com 6,3 g (25,7 mmol) de 9-BBN, 7,4 g (21,6 mmol) de dimetil 4-trifluorometanossulfoniloxiftalato, 5,9 g (42,6 mmol) de carbonato de potássio e 880 mg (1,05 mmol) de difosfinoferroceno de dicloropaládio. Obtém-se um óleo amarelo (m = 7 g, y =80%).

e. Dimetil 4-[3-(3-metil-4-hidroxifenil)propil]ftalato

De um modo similar ao Exemplo 1f, por reacção de 6,9 g (17,2 mmol) de dimetil 4-[3-(4-etoximetoxi-3-metilfenil)propil]ftalato em 100 ml de metanol com 3 ml de ácido sulfúrico concentrado. Obtém-se um óleo incolor (m = 5,2 g; y =88%).

f. Dimetil 4-[3-[4-(3,3-dimetil-2-oxobutoxi)-3-metilfenil]propil]ftalato

De um modo similar ao Exemplo 1g, por reacção de 900 mg (2,6 mmol) de dimetil 4-[3-(3-metil-4-hidroxifenil)propil]ftalato com 400 mg (2,9 mmol) de carbonato de potássio e 390 µl (2,9 mmol) de 1-bromopinacolona. Obtém-se um óleo incolor (m = 910 mg; y =79%).

g. 1-4-[3-(3,4-Bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-metil-fenoxi)-3,3-dimetil-butan-2-ol

De um modo similar ao Exemplo 1h, por reacção de 900 mg (2,1 mmol) de dimetil 4-{3-[4-(3,3-dimetil-2-oxobutoxi)-3-metilfenil]propil}ftalato com 375 mg (10 mmol) de hidreto de alumínio e lítio. Obtém-se um óleo incolor espesso (m = 780 mg, y =96%).

RMN de ^1H (DMSO): 0,78 (s, 9H); 1,65-1,72 (m, 2H); 2,0 (s, 3H); 2,32-2,44 (m, 4H); 3,30 (m, 1H); 3,61 (dd, 1H, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz); 3,86 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H); 4,36 (t, $J = 6$ Hz, 4H), 4,64 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H); 4,82-4,91 (m, 2H); 6,68 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 6,78-6,91 (m, 3H); 7,06-7,14 (m, 2H).

EXEMPLO 3: (4-{3-[3-Etil-4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-fenil]-propil}-2-hidroxi metil-fenil)-metanol

a. 4-[3-(3,4-Bis-hidroxi metil-fenil)-propil-2-etil-fenol

Dissolve-se 1,7 g (4,8 mmol) de dimetil 4-[3-(3-etil-4-hidroxi fenil)propil]ftalato (Exemplo 1f) em 50ml de éter etílico, e esta solução é lentamente adicionada a uma suspensão de 435 mg (11,4 mmol) de hidreto de alumínio e lítio. O meio é agitado durante 30 minutos e é subsequentemente tratado com 450 μl de água, 450 μl de hidróxido de sódio a 15% e 1,5 ml de água. O meio reaccional é vertido numa solução de ácido clorídrico 1N, e extraído com éter etílico. Obtém-se um sólido branco (m = 1,2 g, p.f. = 82°C, y =84%).

b. (4-[3-(3,4-Bis-hidroxi metil-fenil)-propil]-2-etil-fenoxi)-acetato de etilo

De um modo similar ao Exemplo 1g, por reacção de 1,1 g (3,7 mmol) de 4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-etil-fenol com 560 mg (4 mmol) de carbonato de potássio e 450 µl de bromoacetato de etilo. Obtém-se um óleo incolor (m = 680 mg, y = 48%).

c. 4-(3-[3-Etil-4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-fenil]-propil)-2-hidroximetil-fenil)-metanol

Dissolvem-se 640 mg (1,65 mmol) de {4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-etil-fenoxi}-acetato de etilo em 30 ml de THF. Adiciona-se gota a gota 2,2 ml (6,6 mmol) de uma solução de brometo de etilmagnésio 3M. O meio reaccional é agitado durante 30 minutos, e é em seguida tratado com uma solução de cloreto de amónio saturada. O resíduo obtido após extracção e concentração é purificado por cromatografia numa coluna de sílica. Obtém-se um óleo incolor (m = 510 mg, y = 77%).

RMN de ^1H (CDCl_3): 0,94 (t, J = 7,6 Hz, 6H); 1,19 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 1,67 (q, J = 7,6 Hz, 4H); 1,92 (m, 2H); 2,15 (bs, 3H); 2,56-2,66 (m, 6H); 3,80 (s, 2H); 4,72 (s, 4H), 6,75 (d, J = 8 Hz, 1H); 6,94-6,96 (m, 2H); 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,27 (s, 1H).

EXEMPLO 4: (4-{3-[4-(2-Etil-2-hidroxi-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol

a. 4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-metil-fenol

De um modo similar ao Exemplo 3a, por reacção de 1 g (2,9 mmol) de dimetil 4-[3-(3-metil-4-hidroxifenil)propil]ftalato (Exemplo 2e) com 260 mg (7 mmol) de hidreto de alumínio e

lítio. Obtém-se um sólido branco (m = 740 mg, p.f. = 92°C, y = 89%).

b. *Etil {4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-metil-fenoxi}-acetato*

De um modo similar ao Exemplo 3b, por reacção de 720 mg (2,5 mmol) com 380 mg (2,7 mmol) de carbonato de potássio e 310 µl (2,7 mmol) de bromoacetato de etilo. Obtém-se um óleo incolor (m = 540 mg, y = 58%).

c. *(4-(3-[4-(2-Etil-2-hidroxi-butoxi)-3-metil-fenil]-propil)-2-hidroximetil-fenil)-metanol*

De um modo similar ao Exemplo 3c, por reacção de 530 mg (1,42 mmol) de {4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-metil-fenoxi}-acetato de etilo com 2,4 ml (7 mmol) de uma solução de brometo de etilmagnésio 3M. Obtém-se um óleo incolor (m = 410 mg, y = 75%).

RMN de ¹H (DMSO): 0,64 (t, J = 7,6 Hz, 6H); 1,33 (q, J = 7,4 Hz, 4H); 1,59-1,62 (m, 2H); 1,92 (s, 3H); 2,26-2,37 (m, 4H); 3,30 (m, 1H); 3,46 (s, 2H); 4,08 (s, 1H); 4,27-4,31 (m, 4H), 4,77 (t, J = 5,3 Hz, 1H); 4,82 (t, J = 5,3 Hz, 1H); 6,58 (d, J = 8 Hz, 1H); 6,72-6,74 (m, 2H); 6,82-6,84 (m, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H).

EXEMPLO 5: Formulações

1) VIA ORAL

(a) A composição seguinte é preparada na forma de um comprimido de 0,2-g

Composto do exemplo 2.....	0,005 g
Amido pré-gelatinizado.....	0,065 g
Celulose Microcristalina.....	0,075 g
Lactose.....	0,050 g
Estearato de magnésio.....	0,005 g

Para o tratamento de ictiose, administram-se 1 a 3 comprimidos a um adulto individual por dia durante 1 a 12 meses dependendo da gravidade do caso tratado.

(b) É preparada uma suspensão oral pretendida para ser embalada em frasquinhos de 5-ml

Composto do exemplo 3.....	0,050 mg
Glicerina.....	0,500 g
Sorbitol a 70%.....	0,500 g
Sacarinato de sódio.....	0,010 g
Para-hidroxibenzoato de metilo.....	0,040 g
Aromatizante	qs
Água purificada	qs..... 5 ml

Para o tratamento de acne, é administrado 1 frasco a um adulto por dia durante 1 a 12 meses dependendo da gravidade do caso tratado.

(c) É preparada a seguinte formulação pretendida para ser embalado em cápsulas de gelatina:

Composto do exemplo 4.....	0,0001 mg
Amido de milho.....	0,060 g
Lactose qs.....	0,300 g

As cápsulas de gelatina usadas consistem em gelatina, óxido de titânio e um conservante.

No tratamento de psoríase, é administrada 1 cápsula de gelatina a um adulto por dia durante 1 a 12 meses.

(d) É preparada a seguinte formulação pretendida para ser embalado em cápsulas de gelatina:

Composto do exemplo 1.....	0,01 mg
Composto do exemplo 3.....	0,01 mg
Ciclosporina.....	0,050 g
Amido de milho.....	0,060 g
Lactose qs.....	0,300g

As cápsulas de gelatina usadas consistem em gelatina, óxido de titânio e um conservante.

No tratamento de psoríase, é administrada 1 cápsula de gelatina a um adulto por dia durante 1 a 12 meses.

2) VIA TÓPICA

(a) É preparado o seguinte creme não-iónico de Água-em-Óleo:

Composto do exemplo 3.....	0,100 g
Mistura de álcoois de lanolina emulsivos, de ceras e de óleos refinados, vendidos pela companhia Beiersdorf com o nome "Eucérine anhydre".....	39,900 g
Metil para-hidroxibenzoato.....	0,075 g

Propil para-hidroxibenzoato..... 0,075 g
Água desmineralizada estéril qs....100,000 g

Este creme é aplicado numa pele psoriática uma ou duas vezes por dia durante 1 a 12 meses.

(b) É preparado um gel por produção da seguinte formulação:

Composto do exemplo 2..... 0,001 g
Base de eritromicina..... 4,000 g
Hidroxitolueno butilado..... 0,050 g
Hidroxipropilcelulose vendida pela
companhia Hercules com o nome
"KLUCEL HF".....2, 000 g
Etanol (a 95%) qs..... 100,000 g

Este gel é aplicado a uma pele afectada por dermatose ou uma pele com acne 1 a 3 vezes por dia durante 6 a 12 semanas dependendo da gravidade do caso tratado.

(c) É preparada uma loção anti-seborreica por mistura dos seguintes ingredientes:

Composto do exemplo 1..... 0,030 g
Propilenoglicol..... 5,000 g
Hidroxitolueno butilado..... 0,100 g
Etanol (a 95%) qs..... 100,000 g

Esta loção é aplicada duas vezes por dia a um couro cabeludo seborreico e é observada uma melhoria significativa num período de entre 2 e 6 semanas.

(d) É preparada uma composição de cosmética contra os efeitos prejudiciais do sol por mistura dos seguintes ingredientes:

Composto do exemplo 3.....	0,500 g
Composto do exemplo 4.....	0,500 g
Cânfora de benzilideno.....	4,000 g
Ácidos gordos triglicéridos.....	31,000 g
Monoestearato de glicerol.....	6,000 g
Ácido esteárico.....	2,000 g
Álcool Cetílico.....	1,200 g
Lanolina.....	4,000 g
Conservantes.....	0,300 g
Propilenoglicol.....	2,000 g
Trietanolamina.....	0,500 g
Perfume.....	0,400 g
Água desmineralizada qs.....	100,000 g

Esta composição é aplicada diariamente; torna possível combater o envelhecimento foto-induzido.

(e) É preparado o seguinte creme de Óleo-em-Água:

Composto do exemplo 4.....	0,500 g
Ácido retinóico.....	0,020 g
Álcool cetílico.....	4,000 g
Monoestearato de glicerol.....	2,500 g
Estearato de PEG 50.....	2,500 g
Manteiga Shea.....	9,200 g
Propilenoglicol.....	2,000 g
Metil para-hidroxibenzoato.....	0,075 g
Propil para-hidroxibenzoato.....	0,075 g
Água desmineralizada estéril qs....	100,000 g

Este creme é aplicado a uma pele psoriática uma ou duas vezes por dia durante 30 dias para tratamento intensivo e indefinidamente para manutenção.

(f) É preparado um gel tópico por mistura dos seguintes ingredientes:

Composto do Exemplo 2.....	0, 050 g
Etanol.....	43,000 g
α -Tocoferol.....	0,050 g
Polímero de Carboxivinil vendido com o nome "Carbopol 941" pela companhia "Goodrich".....	0, 500 g
Trietanolamina em solução aquosa a 20% em massa.....	3,800 g
Água.....	9,300 g
Propilenoglicol qs.....	100,000 g

Este gel é aplicado no tratamento de acne 1 a 3 vezes por dia durante 6 a 12 semanas dependendo da gravidade do caso tratado.

(g) É preparada uma loção de cabelo contra perda de cabelo e para regeneração por mistura dos ingredientes seguintes:

Composto do exemplo 4.....	0,05 g
Composto vendido com o nome "Minoxidil".....	1,00 g
Propilenoglicol.....	20,00 g
Etanol.....	34,92 g
Polietileno glicol (massa molecular = 400).....	40,00 g

Hidroxianisole butilado.....	0,01 g
Hidroxitolueno butilado.....	0,02 g
Água qs.....	100,00 g

Esta loção é aplicada uma ou duas vezes por dia durante 3 meses a um couro cabeludo que sofreu uma perda de cabelo e indefinidamente para tratamento de manutenção.

(h) É preparado um creme anti-acne por mistura dos ingredientes seguintes:

Composto do exemplo 1.....	0,050 g
Ácido retinóico.....	0,010 g
Mistura de estearatos de glicerol e polietileno glicol (75 mol) vendido com o nome "Gelot 64" pela companhia "GATTEFOSSE".....	15, 000 g
Óleo Polioxietilenado stone contendo 6 mol de óxido de etileno vendido com o nome "Labrafil M2130 CS" pela companhia "GATTEFOSSE".....	8,000 g
Peridrosqualeno.....	10,000 g
Conservantes.....	qs
Polietileno glicol (massa molecular = 400).....	8,000 g
Sal dissódico do ácido etilenodiaminotetraacético.....	0,050 g
Água purificada qs.....	100,000 g

Este creme é aplicado numa pele afectada por dermatose ou numa pele com acne 1 a 3 vezes por dia durante 6 a 12 semanas.

(i) É preparado um creme de óleo-em-água por produção da formulação seguinte:

Composto do exemplo 2.....	0,020 g
Betametasona 17-valerato.....	0,050 g
S-carboximetilcisteína.....	3,000 g
Estearato de polioxietileno (40 mol de óxido de etileno) vendido com o nome "Myrj 52" pela companhia "ATLAS".....	4,000 g
Monolaurato de Sorbitan, polioxietileno contendo 20 mol de óxido de etileno vendido com o nome "Tween 20" pela companhia "ATLAS".....	1,800 g
Mistura de mono- e diestearato de glicerol vendido com o nome "Géléol" pela companhia "GATTEFOSSE".....	4,200 g
Propilenoglicol.....	10,000 g
Hidroxianisole butilado.....	0,010 g
Hidroxitolueno butilado.....	0,020 g
Álcool cetilestearil.....	6,200 g
Conservantes.....	qs
Peridrosqualeno.....	18,000 g
Mistura de triglicéridos caprílicos- cápricos vendida com o nome "Miglyol 812" pela companhia "DINAMIT NOBEL"	4,000 g
Trietanolamina (99% em massa).....	2,500 g
Água qs.....	100,000 g

Este creme é aplicado duas vezes por dia numa pele afectada por dermatose inflamatória durante 30 dias.

(j) É preparado seguinte o creme do tipo óleo-em-água:

Ácido láctico.....	5,000 g
Composto do exemplo 1.....	0,020 g
S-carboximetilcisteína.....	3,000 g
Estearato de polioxietileno (40 mol de óxido de etileno) vendido com o nome "Myrj 52" pela companhia "ATLAS"....	4, 000 g
Sorbitan polioxietilenado monolaurato contendo 20 mol de óxido de etileno vendido com o nome "Tween 20" pela companhia "ATLAS".....	1, 800 g
Mistura de mono- e diestearato de glicerol vendido com o nome "Géléol" pela companhia "GATTEFOSSE".....	4, 200 g
Propilenoglicol.....	10,000 g
Hidroxianisole butilado.....	0,010 g
Hidroxitolueno butilado.....	0,020 g
Álcool cetilestearilo.....	6,200 g
Conservantes.....	qs
Peridrosqualeno.....	18,000 g
Mistura de triglicéridos caprílicos- cápricos vendida com o nome "Miglyol 812" pela companhia "DINAMITNOBEL".....	4, 000 g
Água qs.....	100,000 g

Este creme é aplicado uma vez por dia; ajuda a combater o envelhecimento quer foto-induzido quer cronológico.

(k) É preparado o unguento anidro seguinte:

Composto do exemplo 3.....	5,000 g
Parafina líquida.....	50,00 g

Hidroxitolueno butilado..... 0,050 g
Geleia de petróleo..... qs 100 g

Este unguento é aplicado duas vezes por dia numa pele afectada por dermatose escamosa durante 30 dias.

3) VIA INTRALESÃO

(a) É preparada a composição seguinte:

Composto do exemplo 1..... 0,002 g
Etiloleato..... qs 10 g

No tratamento de melanoma maligno, a composição é injectada num adulto a uma frequência de 1 a 7 vezes por semana durante 1 a 12 meses.

(b) É preparada a composição seguinte:

Composto do exemplo2..... 0,050 g
Azeite..... qs 2 g

No tratamento de carcinoma de basocelular, a composição é injectada num adulto a uma frequência de 1 a 7 vezes por semana durante 1 a 12 meses.

(c) É preparada a composição seguinte:

Composto do exemplo 3..... 0,1 mg
Óleo de sésamo..... qs 2 g

No tratamento de carcinoma espinocelular, a composição é injectada num adulto a uma frequência de 1 a 7 vezes por semana durante 1 a 12 meses.

(d) É preparada a composição seguinte:

Composto do exemplo 4.....	0,001 mg
Benzoato de metilo.....	qs 10 g

No tratamento de carcinoma do cólon, a composição é injectada num adulto a uma frequência de 1 a 7 vezes por semana durante 1 a 12 meses.

(e) É preparada a composição seguinte:

Composto do exemplo 2.....	0,001 g
Composto do exemplo 4.....	0,001 g
Etiloleato.....	qs 10 g

No tratamento de melanoma maligno, a composição é injectada num adulto a uma frequência de 1 a 7 vezes por semana durante 1 a 12 meses.

4) VIA INTRAVENOSA

(a) É preparada a emulsão lipídica injectável seguinte:

Composto do Exemplo 1.....	0,001 mg
Óleo de soja.....	10,000 g
Fosfolípido de ovo.....	1,200 g
Glicerina.....	2,500 g
Água para injeção qs.....	100,000 g

No tratamento de psoríase, a composição é injectada num adulto a uma frequência de 1 a 7 vezes por semana durante 1 a 12 meses.

(b) É preparada a emulsão lipídica injectável seguinte:

Composto do exemplo 3.....	0,010 g
Óleo de semente de algodão.....	10,000 g
Lecitina de feijão de soja.....	0,750 g
Sorbitol.....	5,000 g
α -Tocoferol.....	0,100 g
Água para injeção qs.....	100,000 g

No tratamento de ictiose, a composição é injectada num adulto a uma frequência de 1 a 7 vezes por semana durante 1 a 12 meses.

(c) É preparada a emulsão lipídica injectável seguinte:

Composto do exemplo 1.....	0,001 g
Óleo de semente de soja.....	15,000 g
Monoglicéridos acetilados.....	10,000 g
Pluronic F-108.....	1,000 g
Glicerol.....	2,500 g
Água para injeção qs.....	100,000 g

No tratamento de leucemia, a composição é injectada num adulto a uma frequência de 1 a 7 vezes por semana durante 1 a 12 meses.

(d) É preparada a composição de micela mista seguinte:

Composto do exemplo 2.....	0,001 g
----------------------------	---------

Lecitina.....	16,930 g
ácido glicocólico.....	8,850 g
Água para injeção qs.....	100,000 g

No tratamento de melanoma maligno, a composição é injectada num adulto a uma frequência de 1 a 7 vezes por semana durante 1 a 12 meses.

(e) É preparada a composição de ciclodextrina seguinte:

Composto do exemplo 1.....	0,05 mg
Composto do exemplo 2.....	0,05 mg
β -Ciclodextrina.....	0,100 g
Água para injeção qs.....	10,000 g

No tratamento de rejeição de enxerto, a composição é injectada num adulto a uma frequência de 1 a 7 vezes por semana durante 1 a 12 meses.

(f) É preparada a composição de ciclodextrina seguinte:

Composto do exemplo 3.....	0,010 g
2-Hidroxipropil- β -ciclodextrina.....	0,100 g
Água para injeção qs.....	10,000 g

No tratamento de cancro do rim, a composição é injectada num adulto a uma frequência de 1 a 7 vezes por semana durante 1 a 12 meses.

EXEMPLO 6: Teste para avaliar a actividade biológica dos compostos da invenção - actividade na diferenciação de células HL60

O calcitriol induz a diferenciação de células de leucemia promielocítica (HL60) em monócitos/macrófagos. Este efeito indutor da diferenciação é um marcador bem caracterizado para a vitamina D celular. Um dos produtos antimicrobianos mais importantes dos macrófagos é o peróxido de hidrogénio que pode ser experimentalmente analisado pela redução de NBT (Nitroblue Tetrazolium).

O método usado é o seguinte: as células HL60 são inoculadas em placas de 6-poços e em seguida tratadas imediatamente com um composto de teste. Após 4 dias de cultura, as células são incubadas com forbol TPA éster e NBT durante um curto período e as células diferenciadas, ou seja as que são positivos para NBT, são contadas.

O efeito indutor da diferenciação em células HL60 dos compostos de acordo com a invenção, e o do composto de referência, calcitriol, são apresentados na Tabela I.

Os resultados mostram que os compostos dos exemplos 1 e 2 têm uma actividade indutora da diferenciação nas células HL60 que é inferior à do calcitriol; estes valores de AC50 são contudo significativos e mostram a actividade acentuada, em particular do composto do exemplo 1, dos compostos de acordo com a invenção na diferenciação de células HL60.

<i>Composto testado</i>	AC50-HL60 (em nM)
Calcitriol	10,7
Composto do Exemplo 1	312
Composto do Exemplo 2	2500

Tabela I

EXEMPLO 7: Testes para avaliar a actividade biológica dos compostos da invenção - medição da actividade VDR agonista (AC50 hVDR)

A actividade VDR agonista dos compostos da invenção pode ser testada na linhagem celular HeLa por co-transfecção do vector de expressão do receptor VDR humano e do plasmídeo repórter p240Hase-CAT que contém a região -1399 a +76 do promotor da hidroxilase 24- de ratinho, clonado a montante da estrutura de codificação do gene cloramfenicolacetil-transferase (CAT). 18 Horas após a co-transfecção, o composto a ser testado é adicionado ao meio. Após 18 horas de tratamento, o ensaio da actividade de CAT dos lisados celulares é levado a cabo por um teste ELISA (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática, comercializado pela Roche Molecular Biochemicals). A actividade agonista pode ser caracterizada neste sistema de co-transfecção por determinação da dose necessária para alcançar 50% da actividade máxima do composto testado (AC50).

A medição da actividade VDR agonista dos compostos de acordo com a invenção e da do composto de referência, calcitriol, é apresentada na Tabela II.

Tal como no Exemplo 6, estes resultados mostram que os compostos de acordo com a presente invenção têm actividades que são inferiores às do calcitriol mas, não obstante, significativas.

<i>Composto testado</i>	AC50-hVDR (em nM)
Calcitriol	2,5
Composto do Exemplo 1	40
Composto do Exemplo 2	172

Composto do Exemplo 3	1211
Composto do Exemplo 4	> 3000

Tabela II

EXEMPLO 8: Testes para avaliar a actividade biológica dos compostos da invenção - actividade na proliferação de queratinócitos humanos

Sabe-se que a 1,25-diidroxivitamina D3, designada por calcitriol e correspondendo à vitamina D natural, inibe a proliferação de queratinócitos humanos em cultura.

O método usado é o seguinte: são inoculados queratinócitos humanos normais a baixa densidade numa placa de 24-poços. Após 4 horas, os compostos a serem testados são adicionadas ao meio de cultura. Após 5 dias de cultura, a proliferação dos queratinócitos é determinada por incorporação de 5-bromo-2'-desoxiuridina (BrdU) no ADN. A quantidade de BrdU incorporada é então medida usando o ensaio ELISA (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática, comercializado pela Roche Molecular Biochemicals).

O efeito inibidor, na proliferação de queratinócitos, dos compostos de acordo com a invenção e do calcitriol usado como composto de referência encontra-se resumido na Tabela III.

O valor de IC50 indica a concentração do composto testado para o qual o composto inibe em 50% a proliferação dos queratinócitos.

Estes resultados mostram que os compostos da invenção têm uma actividade inibidora na proliferação de queratinócitos que é

inferior à do calcitriol; estes compostos continuam contudo a ser de interesse comparado com os compostos do estado da arte.

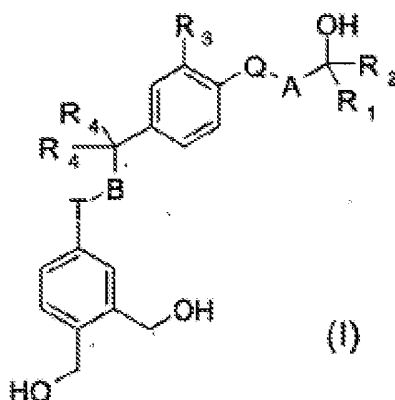
<i>Actividade medida</i>	IC50 - proliferação dos KHNS (em nM)
Calcitriol	15,3
Composto do Exemplo 1	150
Composto do Exemplo 2	140

Tabela III

29-01-2007

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos, caracterizados por corresponderem à seguinte fórmula geral (I):



na qual:

- A-Q representa uma ligação alcino ou alceno não-substituída, uma ligação $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

- B-T representa uma ligação alcino ou alceno não-substituída, uma ligação $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-\text{NR}_6-$;

tendo R_6 os significados dados em baixo,

- R_1 e R_2 , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogénio, um radical alquilo linear ou ramificado tendo 1 a 5 átomos de carbono ou o radical $-\text{CF}_2\text{R}_5$;

- R_3 representa um radical alquilo linear ou ramificado tendo 1 a 5 átomos de carbono ou o radical CF_2R_5 ;

tendo R_5 os significados dados em baixo,

- os radicais R_4 são idênticos e representam um átomo de hidrogénio, um radical alquilo linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono, o radical $-CF_2R_5$, os dois radicais também podem formar um anel saturado tendo 4 a 7 átomos de carbono, um heterociclo saturado tal como furano, pirano, pirrolidina substituído no azoto com um radical R_7 ou piperidina substituída no azoto com um radical R_7 ;

tendo R_7 os significados dados em baixo,

- R_5 representa um átomo de flúor, um átomo de hidrogénio ou um radical $-CF_3$;

- R_6 representa um átomo de hidrogénio, um radical alquilo linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono ou o radical $-C(O)R_8$;

tendo R_8 os significados dados em baixo,

- R_7 e R_8 , que são idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono;

e os isómeros ópticos e geométricos dos ditos compostos de fórmula (I) e os seus sais.

2. Compostos de acordo com a Reivindicação 1, caracterizados por os que compreendem um átomo de azoto existem na forma de sais de um ácido inorgânico ou orgânico, em particular ácido clorídrico, sulfúrico, acético, fumárico, hemi-succínico, maleico e mandélico.

3. Compostos de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, caracterizados por o radical alquilo linear ou ramificado tendo 1 a 5 átomos de carbono ser um radical metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 3-metilbutilo ou 2,2-dimetilbutilo.

4. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizados por o radical alquilo linear ou ramificado tendo 1 a 6 átomos de carbono ser um radical metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 4-metilpentilo ou 3,3-dimetilbutilo.

5. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizados por o anel saturado tendo 4 a 7 átomos de carbono ser um ciclobutilo, um ciclopentilo, um ciclohexilo ou um cicloheptilo.

6. Compostos de acordo com a Reivindicação 1, caracterizados por serem escolhidos, sozinhos ou como misturas, do grupo que consiste em:

1- 1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-etil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol;

2- 1-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-propil]-2-metil-fenoxi}-3,3-dimetil-butan-2-ol;

3- (4-{3-[3-etil-4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

4- (4-{3-[4-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

5- (2-hidroximetil-4-{3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-propil}-fenil)-metanol;

6- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

7- (2-hidroxi-metil-4-{3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-propil}-fenil)-metanol;

8- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

9- (2-hidroxi-metil-4-{3-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-propil}-fenil)-metanol;

10- (4-{3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

11- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-propil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

12- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-propil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

13- (4-{3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

14- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

15- (4-{3-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

16- (4-{3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

17- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

18- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-propil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

19- (2-hidroxi-metil-4-{3-[3-metil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;

20- (4-{3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

21- (2-hidroxi-metil-4-{3-[3-metil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilsulfanil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;

22- (4-{3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilsulfanil)-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

23- (2-hidroxi-metil-4-{3-[3-metil-4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;

24- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butil)-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

25- (2-hidroxi-metil-4-{3-[3-metil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-but-1-enil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;

26- (4-{3-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-but-1-enil)-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

27- (2-hidroxi-metil-4-{3-[3-metil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;

28- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

29- (2-hidroxi-metil-4-{3-[3-metil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;

30- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

31- (2-hidroxi-metil-4-{3-[metil-(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-propil}-fenil)-metanol;

32- (4-{3-[etil-(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-propil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

33- (E)-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-propil]-2-metil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;

34- (E)-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-propil]-2-etil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;

35- (2-hidroxi-metil-4-{3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-3-metil-butyl}-fenil)-metanol;

36- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

37- (2-hidroxi-metil-4-{3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-fenil)-metanol;

38- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

39- (2-hidroxi-metil-4-{3-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-fenil)-metanol;

40- (4-{3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

41- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

42- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

43- (4-{3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

44- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

45- (4-{3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

46- (4-{3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

47- (4-{3-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

48- (4-{3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-3-metil-butil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

49- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

50- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dimetil-propil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

51- (4-{3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

52- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

53- (4-{3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

54- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

55- (4-{3-etil-3-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

56- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

57- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

58- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

59- (4-{3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

60- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

61- (4-{3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

62- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

63- (4-{3-etil-3-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

64- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-pentil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

65- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

66- (E)-1-{4-[3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

67- [2-hidroxi-metil-4-(2-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-ciclopentil)-etil]-fenil)-metanol;

68- [4-(2-1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;

69-[2-hidroxi-metil-4-(2-1-[4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-fenil]-metanol;

70- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;

71- [2-hidroxi-metil-4-(2-1-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-fenil]-metanol;

72- [4-(2-1-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;

73- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-etil]-ciclopentil}-2-metil-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ol;

74- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-etil]-ciclopentil}-2-etil-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ol;

75- [4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;

76- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;

77- [4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;

78- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;

79- [4-(2-{1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;

80- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-ciclopentil}-etil)-2-hidroxi-metil-fenil]-metanol;

81- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-etil]-ciclopentil}-2-metil-fenil)-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

82- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-etil]-ciclopentil}-2-etil-fenil)-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

83- [2-hidroxi-metil-4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-fenil]-metanol;

84- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

85- [2-hidroximetil-4-(2-1-[4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-fenil]-metanol;

86- [4-(2-1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

87- [2-hidroximetil-4-(2-1-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-fenil]-metanol;

88- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

89- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-metil-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ol;

90- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-etil-fenil)-4-metil-pent-1-en-3-ol;

91- [4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

92- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

93- [4-(2-{1-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

94- [4-(2-{1-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

95- [4-(2-{1-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

96- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

97- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-metil-fenil)-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

98- (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-etil-fenil)-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

99- (4-{2-etil-2-[4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

100- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

101- (4-{2-etil-2-[4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

102- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

103- (4-{2-etil-2-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

104- (4-2-etil-2-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

105- (E)-1-{4-[1-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

106- (E)-1-{4-[1-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

107- (4-{2-etil-2-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

108- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

109- (4-{2-etil-2-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

110- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

111- (4-{2-etil-2-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

112- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-butoxi}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

113- (E)-1-{4-[1-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

114- (E)-1-{4-[1-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

115- (4-{(E)-3-etil-3-[4-2-hidroxi-3-metil-butoxi]-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

116- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butoxi)-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

117- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

118- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3-metil-butilsulfanil)-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

119- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

120- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4-metil-pentil)-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

121- (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dietil-alil]-2-metil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

122- (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dietil-alil]-2-etil-fenil}-4-metil-pent-1-en-3-ol;

123- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

124- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

125- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

126- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilsulfanil)-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

127- (4-{(E)-3-etil-3-[4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-3-metil-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

128- (4-{(E)-3-etil-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-fenil]-pent-1-enil}-2-hidroxi-metil-fenil)-metanol;

129- (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dietil-alil]-2-metil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

130- (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-bis-hidroxi-metil-fenil)-1,1-dietil-alil]-2-etil-fenil}-4,4-dimetil-pent-1-en-3-ol;

131- (4-{3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-propoxi)-
fenil]-3-metil-butil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;

132- (4-{3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-
propilsulfanil)-fenil]-3-metil-butil}-2-idroxi-metil-fenil)-
metanol;

133- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-idroxi-butil)-
fenil]-3-metil-butil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;

134- (4-{3-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-idroxi-but-1-
enil)-fenil]-3-metil-butil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;

135- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-idroxi-3-
trifluorometil-butoxi)-fenil]-3-metil-butil}-2-idroxi-metil-
fenil)-metanol;

136- (4-{3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-idroxi-3-
trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-3-metil-butil}-2-
idroxi-metil-fenil)-metanol;

137- (4-{[etil-(5,5,5-trifluoro-3-idroxi-4-trifluorometil-
pentil)-fenil]-metil-butil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;

138- (E)-{4-[3-(3,4-bis-idroxi-metil-fenil)-1,1-dimetil-
propil]-2-etil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-
1-en-3-ol;

139- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-
propoxi)-fenil]-pentil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;

140- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-
propilsulfanil)-fenil]-pentil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;

141- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-idroxi-
butil)-fenil]-pentil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;

142- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-idroxi-
but-1-enil)-fenil]-pentil}-2-idroxi-metil-fenil)-metanol;

143- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-idroxi-3-
trifluorometil-butoxi)-fenil]-pentil}-2-idroxi-metil-fenil)-
metanol;

144- (4-{3-etil-3-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

145- (4-{etil-[etil-(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-pentil}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

146- (E)-{4-[3-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-1,1-dietil-propil]-2-etil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;

147- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

148- [4-(2-{1-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilsulfanil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

149- [4-(2-{1-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

150- [4-(2-11-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-but-1-enil)-fenil]-ciclohexil)-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

151- [4-(2-{1-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

152- [4-(2-{1-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

153- [4-(2-{1-[etil-(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-ciclohexil}-etil)-2-hidroximetil-fenil]-metanol;

154- (E)-(4-{1-[2-(3,4-bis-hidroximetil-fenil)-etil]-ciclohexil}-2-etil-fenil)-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol;

155- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

156- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilsulfanil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

157- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butyl)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

158- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-((E)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-but-1-enil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

159- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butoxi)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

160- (4-{2-etil-2-[3-etil-4-(4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-3-trifluorometil-butilsulfanil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

161- (4-{etil-[etil(5,5,5-trifluoro-3-hidroxi-4-trifluorometil-pentil)-fenil]-butoxi}-2-hidroximetil-fenil)-metanol;

162- (E)-{4-[1-(3,4-bis-hidroximetil-fenoximetil)-1-etil-propil]-2-etil-fenil}-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil-pent-1-en-3-ol.

7. Compostos de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 6, como medicamento.

8. Uso de um ou mais compostos de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 6, para o fabrico de uma composição farmacêutica pretendida para tratar:

- condições dermatológicas associadas a uma desordem de diferenciação ou proliferação de queratinócitos ou sebócitos;
- desordens de queratinização;

- condições dermatológicas associadas a uma desordem de queratinização com um componente inflamatório e/ou imunoalérgico;
- condições inflamatórias cutâneas que não exibem desordem de queratinização;
- proliferação dérmica ou epidérmica;
- desordens dermatológicas tais como dermatoses bolhosa e doenças de colagénio;
- sinais de envelhecimento da pele, quer foto-induzido ou cronológico, ou para reduzir pigmentações e ceratoses actínicas, ou quaisquer patologias cutâneas associadas com envelhecimento cronológico ou actínico;
- desordens de cicatrização e marcas de extensão;
- desordens da função sebácea, tal como hiper-seborreia de acne ou seborreia simples ou eczema seborreico;
- condições dermatológicas com um componente imunológico;

9. Uso de acordo com a Reivindicação 8, caracterizado por as condições dermatológicas associadas a desordem de diferenciação ou proliferação de queratinócito ou sebócitos referir-se a acne juvenil, acne do tipo comedo, acne polimórfica, acne rosácea, acne nodulocística, acne globulosa, acne senil, acne secundária tal como acne solar, acne medicamentosa ou acne ocupacional.

10. Uso de acordo com a Reivindicação 8, caracterizado por as desordens de queratinização referirem-se a ictiose, estados ictiosiformes, doença de Darier, ceratose palmaris e plantaris, leucoplasia, estados leucoplasiformes, líquen cutâneo ou mucoso (bocal).

11. Uso de acordo com a Reivindicação 8, caracterizado por as condições dermatológicas associadas a uma desordem de queratinização com um componente inflamatório e/ou imunoalérgico referirem-se a todas as formas de psoríase, quer cutânea, mucosa ou ungueal, reumatismo psoriático, e atopia cutânea, tais como eczema ou atopia respiratória ou hipertrofia gengival.

12. Uso de acordo com a Reivindicação 8, caracterizado por as proliferações dérmicas ou epidérmicas poderem ser benignas ou malignas, de origem não-viral ou de origem viral, tais como verruga vulgar, verruga plana e epidermodisplasia verruciformis, papilomatoses oral ou corado e por as proliferações poderem ser induzidas por radiação ultravioleta em particular no caso de epitelioma baso e espinocelular.

13. Composição farmacêutica, caracterizada por compreender, num portador farmaceuticamente aceitável, pelo menos um dos compostos como definido em qualquer uma das Reivindicações 1 a 6.

14. Composição de acordo com a Reivindicação 13, caracterizada por a concentração de composto (s) de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 6 estar entre 0, 001% e 5% em massa relativamente à massa total da composição.

15. Composição de cosmética, caracterizada por compreender, num portador cosmeticamente aceitável, pelo menos um dos compostos como definido em qualquer uma das Reivindicações 1 a 6.

16. Composição de acordo com a Reivindicação 15, caracterizada por a concentração de composto (s) estar entre 0,001% e 3% em massa relativamente à massa total da composição.

17. Uso cosmético de uma composição como definido em qualquer uma das Reivindicações 15 e 16, para higiene do corpo ou cabelo.

18. Uso cosmético de uma composição como definido em qualquer uma das Reivindicações 15 e 16, para prevenir e/ou tratar envelhecimento da pele foto-induzido ou cronológico.

29-01-2007