



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 193**

51 Int. Cl.:

C07C 229/52 (2006.01) **C07D 207/06** (2006.01)

C07D 211/14 (2006.01) **A61K 31/235** (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01) **A61Q 19/08** (2006.01)

A61Q 5/00 (2006.01) **A61K 8/41** (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01) **A61Q 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08805701 .3**

96 Fecha de presentación : **24.04.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2146951**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.01.2010**

54

Título: **Nuevos ligandos agonistas de los receptores RAR, utilizados en medicina humana y también en cosmética.**

30

Prioridad: **11.05.2007 FR 07 55019**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.04.2011

73

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

72

Inventor/es: **Biadatti-Portal, Thibaud**

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 357 193 T3

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

DESCRIPCIÓN

[0001] La invención se relaciona, a modo de productos industriales nuevos y útiles, con nuevos compuestos ligandos agonistas de los receptores RAR. Se relaciona igualmente con composiciones que los contienen, con sus procedimientos de preparación y con su utilización en composiciones farmacéuticas destinadas a un uso en medicina humana o veterinaria, o también en composiciones cosméticas, y con la utilización no terapéutica de estas últimas.

[0002] Los compuestos que tienen una actividad de tipo retinoide (vitamina A y sus derivados) están ampliamente descritos en la literatura como poseedores de actividades en los procesos de proliferación y diferenciación celular. Estas propiedades confieren a esta clase de compuestos un gran potencial en el tratamiento o la prevención de numerosas patologías, y más particularmente en dermatología y los cánceres. La mayoría de los efectos biológicos de los retinoides están mediados por la modulación de los receptores nucleares del ácido retinoico (RAR).

[0003] Los receptores RAR activan la transcripción uniéndose a elementos de secuencias de ADN, llamados los elementos de respuesta de los RARs Element (elementos RARE), en forma de un heterodímero con los receptores X de los retinoides (llamados los RXR).

[0004] Se han identificado y descrito tres subtipos de RAR humanos: RAR α , RAR β , y RAR γ .

[0005] La técnica anterior contiene un gran número de compuestos químicos ligandos de los receptores de tipo RAR. Entre los documentos de la técnica anterior, se puede citar, por ejemplo, la patente EP 0.816.352 B1, que describe compuestos biarílicos heterocíclicos aromáticos para el tratamiento de las afecciones dermatológicas, reumáticas, respiratorias y oftalmológicas, pero también, para aplicaciones cosméticas, el documento WO 2005/056510, que describe moléculas que incluyen un anillo aromático substituido por un radical hidroxialquilo, los documentos WO 99/10308 y WO 2006/066978, que describen derivados bifenílicos substituidos, los documentos EE.UU. 6.218.128 y EP 0.879.814, que describen compuestos bicíclicos y/o tricíclicos, el documento EP 0.850.909, que describe compuestos estilbénicos, el documento WO 98/56783, que describe compuestos biaromáticos, y los documentos EP 0.776.885 y EP 0.776.881, que describen compuestos biaromáticos que llevan grupos adamantilo.

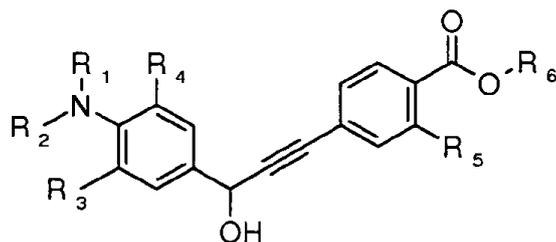
[0006] WO 03101928 divulga también compuestos biaromáticos inhibidores de los receptores RAR.

[0007] El subtipo gamma de la familia de los receptores RAR es ampliamente mayoritario en la epidermis, donde representa aproximadamente el 90% del total de los receptores («Retinoic acid receptors and binding proteins in human skin», Elder JT, Astrom A, Pettersson U, Tavakkol A, Krust A, Kastner P, Chambon P, Voorhees JJ: J. Invest. Dermatol. 1992; 98 (6 Supl.): 36S-41S; o: "Retinoic acid receptor expression in human skin keratinocytes and dermal fibroblasts in vitro", Redfem CP, Todd C.: J. Cell Sci. 1992; 102 (Pt. 1): 113-21), y es la interacción con este receptor RAR gamma la responsable de la eficacia de los retinoides sobre la epidermis («Retinoic acid receptor gamma mediates topical retinoid efficacy and irritation in animal models», Chen S, Ostrowski J, Whiting G, Roalsvig T, Hammer L, Currier SJ, Honeyman J, Kwasniewski B, Yu KL, Sterzycki R et al.: J. Invest. Dermatol. 1995; 104 (5): 779-83).

[0008] Los receptores RAR gamma son, pues, la única diana en el tratamiento de patologías a nivel de la epidermis, como por ejemplo para el acné o la psoriasis o cualquier otra patología cutánea tratada mediante los retinoides.

[0009] Ahora bien, la Solicitante ha sintetizado nuevos compuestos agonistas selectivos RAR γ .

[0010] Así, la presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula general (I) siguiente:



en la cual:

- R₁ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

5 - R₂ es un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

- o bien R₁ y R₂ forman junto con el átomo de nitrógeno N al que están unidos un heterociclo de tipo piperidina o pirrolidina;

- R₃ es un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

10 - R₄ es un hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de halógeno;

- R₅ es un átomo de hidrógeno o un hidroxilo, y

- R₆ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

15 y con las sales de los compuestos de fórmula (I), especialmente cuando R₆ representa un átomo de hidrógeno, así como con los isómeros ópticos de dichos compuestos de fórmula (I).

[0011] Según la presente invención, se designa mediante la expresión «radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono» una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono.

20 **[0012]** Preferentemente, tal radical es seleccionado entre los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, 2-metilpropilo, i-propilo y t-butilo.

[0013] Por halógeno, se entiende preferentemente un átomo de cloro, de bromo, de flúor o de yodo.

25 **[0014]** Cuando los compuestos según la invención se presentan en forma de sales de la función ácido carboxílico (R₆=H), se trata preferentemente de una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo, o también de una sal de zinc o de una sal de una amina orgánica.

30 **[0015]** Cuando los compuestos según la invención poseen una función amina (es decir, cuando R₁ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R₂ es un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) y se presentan en forma de sales de esta amina, se trata de sales de ácido inorgánico, como por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico o el ácido bromhídrico, o de sales de ácido orgánico, como por ejemplo el ácido acético, el ácido tríflico, el ácido tartárico, el ácido oxálico, el ácido cítrico o el ácido trifluoroacético.

35 **[0016]** Según la presente invención y en un modo de realización ventajoso, los compuestos de la invención son aquéllos para los cuales se respeta una al menos, y preferentemente todas, de las condiciones siguientes:

- R₁ es seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un radical metilo o etilo;

40 - R₂ es seleccionado entre un radical metilo, etilo y 2-metilpropilo; o

- R₁ y R₂ forman junto con el átomo de nitrógeno N al que están unidos un heterociclo de tipo piperidina o pirrolidina;

- R₃ es seleccionado entre los radicales i-propilo y t-butilo;

- R₄ es seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un radical metilo o etilo, un radical i-propilo y un átomo de cloro;

- R₅ es un átomo de hidrógeno o un hidroxilo, y

5 - R₆ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

[0017] Entre los compuestos de fórmula (I) que entran dentro del marco de la presente invención, se pueden citar especialmente los compuestos siguientes:

1/- Ácido 4-[(terc-butildietilaminofenil)hidroxiprop-1-inil]benzoico.

2/- Ácido 4-[(terc-butil(etilisobutilamino)fenil)hidroxiprop-1-inil]benzoico.

10 3/- Ácido 4-[3-(3-terc-butil-4-dimetilaminofenil)-3-hidroxiprop-1-inil]benzoico.

4/- Ácido 4-[3-(3-terc-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-3-hidroxiprop-1-inil]benzoico.

5/- Ácido 4-[3-(3-terc-butil-4-piperidin-1-ilfenil)-3-hidroxiprop-1-inil]benzoico.

6/- Ácido 4-[3-(3-terc-butil-4-dietilaminofenil)-3-hidroxiprop-1-inil]-2-hidroxibenzoico.

15 7/- Ácido 4-[3-(3-terc-butil-5-cloro-4-dimetilaminofenil)-3-hidroxiprop-1-inil]benzoico.

8/- Ácido 4-[3-(3-terc-butil-5-cloro-4-dimetilaminofenil)-3-hidroxiprop-1-inil]-2-hidroxibenzoico.

9/- Ácido 4-[3-(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)-3-hidroxiprop-1-inil]benzoico.

20 10/- Ácido 4-[3-(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)-3-hidroxiprop-1-inil]-2-hidroxibenzoico.

11/- Ácido 4-[3-(4-dietilamino-3-isopropilfenil)-3-hidroxiprop-1-inil]benzoico.

12/- (-) Ácido 4-[3-(3-terc-butil-4-dietilaminofenil)-3-hidroxiprop-1-inil]benzoico.

13/- (-) Ácido 4-[3-(3-terc-butil-4-dietilaminofenil)-3-hidroxiprop-1-inil]benzoico.

25 **[0018]** La presente invención tiene igualmente por objeto los procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula (I), en particular según el esquema de reacción dado en la figura 1.

[0019] Se pueden obtener los intermediarios de fórmula general 2 a partir de los productos de partida 1 tras una primera etapa de bromación en posición para, según métodos descritos, por ejemplo, en Sugimoto, A. et al.; J. Heterocycl. Chem. 1999, 36 (4), 1057-1064, o Berthelot, J. et al.; Synth. Commun. 1986, 16, 1641. En los casos en que R₄ = Cl, la introducción del cloro puede proceder por una reacción clásica de halogenación, por ejemplo según Silvestri, R. et al.; Org. Prep. Proced. Int. 2002, 34 (5), 507-510. Una secuencia de dos reacciones de alquilación de la función anilina en presencia de sulfato de dialquilo o de haluro de alquilo y de una base (véase por ejemplo Dehmlow, E.V., Tet. Lett. 1985, 25, 97), o según los métodos descritos, por ejemplo, en «Chemistry of the amino group», de S. Patai (Wiley-Interscience, NY 1968), páginas 669-682, permite obtener los compuestos de fórmula 3. En los casos en que N (R₁R₂) forma un anillo de pirrolidina o piperidina, la formación del anillo, por ejemplo en presencia de 1,4-dihalobutano o 1,5-dihalopentano y de una base, o por un método descrito en «Chemistry of the amino group», de S. Patai (Wiley-Interscience, NY 1968), páginas 669-682, permite obtener los compuestos 3 correspondientes. Alternativamente, se pueden generar estos mismos compuestos de fórmula general 3 tras bromación en para y formación y reducción luego de un grupo pirrolidinona o succinimida o piperidona (véanse, por ejemplo, Ohta, S., Heterocycles 1993, 36 (4), 743; Hubbard, J. L., J. Heterocycl. Chem. 1992, 29 (4), 719; Akula, M. R., Synth. Commun. 1998, 28 (11), 2063; Collins, C. J., Tetrahedron Lett. 1999, 40 (19), 3673). La introducción de la función aldehído es obtenida por reacción de un organolitio u organomagnesio procedente de 3 y su reacción con un electrófilo apropiado, como la DMF (véanse, por ejemplo, Worden, L. R. et al., J. Chem. Soc. C. 1970, 227, o Vuligonda, V. et al.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9 (5), 743-748). La adición de un alquinuro organometálico, como por ejemplo el bromuro de etinilmagnesio (véase, por ejemplo, Gray, M. et al.: Synlett 1992, (7), 597-598), permite la síntesis de los intermediarios de fórmula general 5. Los compuestos de fórmula general (I) pueden ser

entonces obtenidos por copulación de tipo Sonogashira de estos compuestos 5 con derivados arilo halogenados correspondientes, como por ejemplo el ácido 4-yodobenzoico o 4-yodosalicílico, o los ésteres correspondientes en presencia de catalizadores de paladio. Como precedentes de la literatura, se pueden citar, por ejemplo, la patente EP 661.258 o bien la publicación de Sonogashira, K. et al.: Tetrahedron Lett. 1975 (50), 4467. Finalmente, en caso de que $R_6 = H$ y cuando la copulación antes descrita es realizada con una pareja éster en lugar de la pareja ácido carboxílico, los intermediarios avanzados (I) en los que R_6 representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono pueden ser sometidos a reacciones de saponificación o de hidrólisis de la función éster para obtener una función ácido carboxílico, por ejemplo utilizando condiciones entre las descritas en «Comprehensive organic transformations», de R.C. Larock, 2ª edición (J. Wiley & Sons), páginas 1959-1968.

[0020] Los compuestos según la invención presentan propiedades agonistas de los receptores del ácido retinoico (RAR). Esta actividad sobre los receptores $RAR\alpha$, β y γ es medida en una prueba de transactivación y cuantificada por la constante de disociación K_{dapp} (aparente).

[0021] Los compuestos preferidos de la presente invención presentan una constante de disociación inferior o igual a 5.000 nM y ventajosamente inferior o igual a 1.000 nM, y preferiblemente inferior o igual a 100 nM, sobre el subtipo $RAR\gamma$, con una selectividad frente a $RAR\alpha$ y $RAR\beta$ superior o igual a un factor 2 y preferiblemente a un factor 10.

[0022] La presente invención tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmula (I) tales como los descritos anteriormente a modo de medicamento.

[0023] Los compuestos según la invención son particularmente convenientes en los campos de tratamiento siguientes:

1/ para tratar las afecciones dermatológicas ligadas a un trastorno de la queratinización basado en la diferenciación y en la proliferación celular, especialmente para tratar los acné vulgares, comedonianos, polimorfos y rosácea, los acné noduloquísticos y conglobata, los acné seniles y los acné secundarios, tales como el acné solar, medicamentoso o profesional;

2/ para tratar otros tipos de alteraciones de la queratinización, especialmente las ictiosis, los estados ictiosiformes, la enfermedad de Darrier, las queratodermias palmoplantares, las leucoplasias y los estados leucoplasiformes y el liquen cutáneo o mucoso (bucal);

3/ para tratar otras afecciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin alteración de la proliferación celular, y especialmente todas las formas de psoriasis, ya sea cutánea, mucosa o ungueal, e incluso el reumatismo psoriásico, o también la atopia cutánea, tal como el eczema, o la atopia respiratoria, o también la hipertrofia gingival;

4/ en el tratamiento de trastornos cutáneos debidos a una exposición a las radiaciones UV, así como para reparar o luchar contra el envejecimiento de la piel, ya sea fotoinducido o cronológico, o para reducir las pigmentaciones y las queratosis actínicas, o toda patología asociada al envejecimiento cronológico o actínico, tal como la xerosis;

5/ para tratar todas las proliferaciones dérmicas o epidérmicas, ya sean benignas o malignas, ya sean o no de origen vírico, tales como las verrugas vulgares, las verrugas planas o la epidermodisplasia verruciforme, las papilomatosis orales o floridas, el linfoma T y las proliferaciones que pueden estar inducidas por los ultravioletas, especialmente en el caso de los epitelomas baso- y espinocelulares, así como toda lesión precancerosa cutánea, tal como los queratoacantomas;

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

7/ en el tratamiento de afecciones dermatológicas o generales con componente inmunológico;

8/ para tratar ciertas alteraciones oftalmológicas, especialmente las corneopatías;

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

5 10/ en el tratamiento de toda afección de origen vírico a nivel cutáneo o general;

11/ para luchar contra las alteraciones de la función sebácea, tales como la hiperseborrea del acné o la seborrea simple;

12/ para prevenir o tratar las alteraciones de la cicatrización, o para prevenir o para reparar las estrías, o también para favorecer la cicatrización;

10 13/ en el tratamiento de los trastornos de la pigmentación, tales como la hiperpigmentación, el melasma, la hipopigmentación o el vitíligo;

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

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

16/ en el tratamiento o la prevención de los estados cancerosos o precancerosos;

20 17/ en la prevención o el tratamiento de la alopecia de diferentes orígenes, especialmente la alopecia debida a la quimioterapia o a las radiaciones;

18/ en el tratamiento de las alteraciones del sistema inmunitario, tales como el asma, la diabetes azucarada de tipo I, la esclerosis en placa u otras disfunciones selectivas del sistema inmunitario; y

25 19/ en el tratamiento de afecciones del sistema cardiovascular, tales como la arteriosclerosis o la hipertensión.

[0024] La presente invención tiene igualmente por objeto una composición farmacéutica que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

30 **[0025]** La presente invención tiene también por objeto una nueva composición medicamentosa destinada especialmente al tratamiento de las afecciones antes mencionadas y que se caracteriza por incluir, en un medio farmacéuticamente aceptable y compatible con el modo de administración aceptado para esta última, al menos un compuesto de fórmula (I), uno de sus isómeros ópticos o una de sus sales.

35 **[0026]** La administración de la composición según la invención puede ser efectuada por vía oral, enteral, parenteral, tópica u ocular. Preferentemente, la composición farmacéutica está acondicionada en una forma conveniente para una aplicación por vía tópica. Por vía tópica, se entiende una aplicación sobre la piel o las mucosas.

40 **[0027]** Por vía oral, la composición puede presentarse en forma de comprimidos, de cápsulas, de grageas, de jarabes, de suspensiones, de soluciones, de polvos, de granulados, de emulsiones, de suspensiones de microesferas o nanoesferas o de vesículas lipídicas o poliméricas que permiten una liberación controlada. Por vía parenteral, la composición puede presentarse en forma de soluciones o suspensiones para perfusión o para inyección.

45 **[0028]** Los compuestos según la invención son generalmente administrados a una dosis diaria de aproximadamente 0,01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, en una a varias tomas.

50 **[0029]** Los compuestos son utilizados por vía sistémica a una concentración generalmente comprendida entre el 0,001% y el 10% en peso, preferentemente entre el 0,01% y el 1% en peso, con respecto al peso de la composición.

55 **[0030]** Por vía tópica, la composición farmacéutica según la invención está más particularmente destinada al tratamiento de la piel y de las mucosas y puede presentarse en forma líquida, pastosa o sólida, y más particularmente en forma de ungüentos, de cremas, de leches, de pomadas, de polvos, de tampones embebidos, de syndets, de soluciones, de geles, de sprays, de espumas, de suspensiones, de barras,

de champús o de bases de lavado. Puede igualmente presentarse en forma de suspensiones de microesferas o nanoesferas o de vesículas lipídicas o poliméricas o de parches poliméricos o gelificados que permiten una liberación controlada.

5 **[0031]** Los compuestos son utilizados por vía tópica a una concentración generalmente comprendida entre el 0,001% y el 10% en peso, preferentemente entre el 0,01% y el 1% en peso, con respecto al peso total de la composición.

10 **[0032]** Los compuestos de fórmula (I) según la invención encuentran igualmente una aplicación en el ámbito cosmético, en particular en la higiene corporal y capilar, y especialmente para el tratamiento de las pieles con tendencia acnéica, para el rebrote del cabello y su anticaída, para luchar contra el aspecto graso de la piel o del cabello, en la protección contra los aspectos nefastos del sol o en el tratamiento de las pieles fisiológicamente secas y para prevenir y/o para luchar contra el envejecimiento fotoinducido o cronológico.

15 **[0033]** La invención tiene, pues, también por objeto una composición cosmética que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I).

[0034] La invención tiene igualmente por objeto la utilización no terapéutica de una composición cosmética que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento cutáneo y/o la piel seca.

20 **[0035]** La invención tiene también por objeto la utilización no terapéutica de una composición cosmética que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) para la higiene corporal o capilar.

25 **[0036]** La composición cosmética según la invención que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) o uno de sus isómeros ópticos o geométricos o una de sus sales puede presentarse especialmente en forma de crema, de leche, de gel, de suspensiones de microesferas o nanoesferas o vesículas lipídicas o poliméricas, de tampones embebidos, de soluciones, de sprays, de espumas, de barras, de jabones, de bases de lavado o de champús.

30 **[0037]** La concentración de compuesto de fórmula (I) en la composición cosmética está preferentemente comprendida entre el 0,001% y el 3% en peso con respecto al peso total de la composición.

[0038] Por un medio fisiológicamente aceptable, se entiende un medio compatible con la piel y eventualmente con sus faneras (pestañas, uñas, cabello) y/o las mucosas.

35 **[0039]** Las composiciones farmacéuticas y cosméticas tales como las antes descritas pueden además contener aditivos inertes, o incluso farmacodinámicamente activos por lo que concierne a las composiciones farmacéuticas, o combinaciones de estos aditivos, y especialmente:

- 40 - agentes humectantes;
- agentes mejoradores del sabor;
- agentes conservantes, tales como los ésteres del ácido parahidroxibenzoico;
- agentes estabilizadores;
- agentes reguladores de humedad;
- 45 - agentes reguladores de pH;
- agentes modificadores de presión osmótica;
- agentes emulsionantes;
- filtros UV-A y UV-B;
- 50 - antioxidantes, tales como el α -tocoferol, el butilhidroxianisol o el butilhidroxitolueno, la superóxido dismutasa, el ubiquinol o ciertos quelantes de metales;
- agentes despigmentantes, tales como la hidroquinona, el ácido azelaico, el ácido cafeico o el ácido cójico;

- emolientes;
- agentes hidratantes, como el glicerol, el PEG 400, la tiamorfolinona y sus derivados o la urea;
- 5 - agentes antiseborreicos o antiacneicos, tales como la S-carboximetilcisteína, la S-bencilcisteami-na, sus sales o sus derivados o el peróxido de benzoílo;
- antibióticos, como la eritromicina y sus ésteres, la neomicina, la clindamicina y sus ésteres y las tetraciclinas;
- 10 - agentes antifúngicos, tales como el ketoconazol o las polimetilen-4,5-isotiazolidonas-3;
- agentes que favorecen el rebrote del cabello, como el Minoxidil (2,4-diamino-6-piperidinopirimidi-na-3-óxido) y sus derivados, el Diazóxido (7-cloro-3-me-til-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido) y la Fenitoína (5,4-difenilimidazolidino-2,4-diona);
- 15 - agentes antiinflamatorios no esteroideos;
- carotenoides, y especialmente el β -carote-no;
- agentes antipsoriásicos, tales como la antralina y sus derivados;
- ácidos eicosa-5,8,11,14-tetrainoico y eicosa-5,8,11-triinoico, sus ésteres y amidas;
- 20 - retinoides, es decir, ligandos de los receptores RXR, naturales o sintéticos;
- corticosteroides o estrógenos;
- α -hidroxiácidos y α -cetoácidos o sus derivados, tales como los ácidos láctico, málico, cítrico, glicólico, mandélico, tartárico, glicérico y ascórbico, así como sus sales, amidas o ésteres, o β -hidroxiácidos o sus derivados, tales como el ácido salicílico, así como sus sales, amidas o ésteres;
- 25 - bloqueantes de canales iónicos, tales como los canales potásicos;
- o también, más particularmente para las composiciones farmacéuticas, en asociación con medicamentos conocidos por interferir con el sistema inmunitario (por ejemplo, la ciclosporina, el FK 506, los glucocorticoides, los anticuerpos monoclonales, las citoquinas o los factores de crecimiento...).
- 30

[0040] Por supuesto, el experto en la técnica velará por seleccionar el o los eventuales compuestos que se han de añadir a estas composiciones de tal forma que las propiedades ventajosas intrínsecamente ligadas a la presente invención no resulten alteradas, o no lo sean substancialmente, por la adición contemplada.

[0041] Otro objeto de la invención se relaciona con un procedimiento cosmético de embellecimiento de la piel, caracterizado por aplicar sobre la piel una composición que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

40 [0042] La activación de los receptores del ácido retinoico por los compuestos de fórmula (I) según la invención permite obtener una piel cuyo aspecto superficial está embellecido.

[0043] Se van a dar ahora, a modo de ilustración y sin ningún carácter limitativo, varios ejemplos de obtención de compuestos activos de fórmula (I) según la invención y resultados de actividad biológica, así como diversas formulaciones concretas a base de tales compuestos.

45 Ejemplo 1: Ácido 4-[(terc-butildietilaminofenil)hidroxi-prop-1-inil]benzoico

a/ 4-Bromo-2-terc-butilfenilamina

50 [0044] Se ponen 25 g (168 mmoles) de 2-terc-butil-anilina en 300 mL de ácido acético. Se añaden 450 mL de HBr ac. al 48% y se enfría después la mezcla a 0°C. Se añaden 150 mL de DMSO gota a gota, se agita la mezcla, llevada de nuevo a temperatura

ambiente, durante 2 horas, se vierte luego sobre agua helada y se alcaliniza a pH 10 con NaOH 5N. Se extrae con éter dietílico y se seca después la fase orgánica y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por columna (Heptano/AcOEt, 95/5). Se obtienen 25,2 g de 4-bromo-2-terc-butilfenilamina en forma de aceite amarillo (R = 65%).

b/ (4-Bromo-2-terc-butilfenil)etilamina

[0045] Se ponen 2,7 g (68 mmoles) de hidruro de sodio en suspensión en 250 mL de DMSO bajo una corriente de nitrógeno. Se añaden 7 g (31 mmoles) de 4-bromo-2-terc-butilfenilamina diluidos en 10 mL de DMSO al medio de reacción enfriado a 0°C. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añaden lentamente 5,4 mL (68 mmoles) de yoduro etilo. Se agita la mezcla de color amarillo claro una noche a temperatura ambiente, se vierte luego sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica y se concentra después a vacío. Se obtienen 5 g de (4-bromo-2-terc-butilfenil)etilamina en forma de aceite amarillo (R = 65%).

c/ (4-Bromo-2-terc-butilfenil)dietilamina

[0046] Se disuelven 5 g (20 mmoles) de (4-bromo-2-terc-butilfenil)etilamina bajo una corriente de nitrógeno en 200 ml de DMSO. Después de enfriar a 0°C, se añaden 1,7 g (43 mmoles) de hidruro de sodio lentamente. Después de 30 minutos, se añaden 3,4 mL (43 mmoles) de yodoetano, se lleva luego la mezcla de nuevo a temperatura ambiente y se agita durante todo un fin de semana. Se vierte después sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae dos veces con éter dietílico. Se lava la fase orgánica con agua, se seca después y se concentra a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía instantánea (heptano/AcOEt, 95/5). Se obtienen 3,6 g de (4-bromo-2-terc-butilfenil)dietilamina en forma de aceite amarillo (R = 63%).

d/ 3-terc-Butil-4-dietilaminobenzaldehído

[0047] Se diluyen 3,6 g (13 mmoles) de (4-bromo-2-terc-butilfenil)dietilamina en 100 ml de THF bajo una corriente de nitrógeno. Se enfría el medio a -78°C y se añaden luego 7,8 mL (20 mmoles) de una solución de nBuLi 2,5M. Después de 45 minutos de agitación, se añaden 1,5 mL (20 mmoles) de DMF y se lleva de nuevo la solución a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se vierte la mezcla sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae luego dos veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra después a sequedad. Se obtienen 3,1 g de 3-terc-butil-4-dietilaminobenzaldehído en forma de aceite amarillo (R = 100%).

e/ 1-(3-terc-Butil-4-dietilaminofenil)-prop-2-in-1-ol

[0048] Se disuelven 1,5 g (6,7 mmoles) de 3-terc-butil-4-dietilaminobenzaldehído en 20 mL de THF seco bajo un ligero flujo de nitrógeno a 0°C. Se añaden 17 mL (8,7 mmoles) de una solución 0,5M de bromuro de etilmagnesio gota a gota, se lleva luego el medio a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. Se vierte entonces la mezcla sobre una solución saturada de cloruro de amonio, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra después a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía instantánea (heptano/acetato de etilo, 90/10). Se obtienen 780 mg de 1-(3-terc-butil-4-dietilaminofenil)prop-2-in-1-ol en forma de aceite incoloro (R = 47%).

f/ Ácido 4-[3-(3-terc-butil-4-dietilaminofenil)-3-hidro-xiprop-1-inil]benzoico

[0049] Se diluyen 390 mg de 1-(3-terc-butil-4-dietilaminofenil)prop-2-in-1-ol (1,6 mmoles) y 324 mg (12 mmoles) de ácido 4-yodobenzoico en 20 mL de trietilamina y 13 mL de DMF bajo un ligero flujo de nitrógeno con 12 mg (0,06 mmoles) de yoduro de cobre. Después de 10 minutos, durante los cuales burbujea nitrógeno en el medio, se añaden 23 mg (0,03 mmoles) de cloruro de bis(trifenil-fosfino)paladio(II). Después de 7 horas de agitación a temperatura ambiente, se vierte la mezcla sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se lleva luego la fase acuosa a pH 5 con HCl 1N. Tras extracción con acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra luego a sequedad y se purifica el residuo por cromatografía en sílice (heptano/acetato de etilo 60/40 y luego heptano/acetato de etilo: 80/20).

[0050] Se obtiene el ácido 4-[3-(3-terc-butil-4-dietilaminofenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]benzoico en forma de sólido beis (m = 220 mg, R = 45%, pf = 140°C).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz):

[0051] 1,00 (t, J=7,2Hz, 6H); 1,43 (s, 9H); 2,50 (m, 4H); 5,58 (d, J=6Hz, 1H); 6,13 (d, J=6,4Hz, 1H); 7,29 (d, J=8Hz, 1H); 7,37 (d, J=2Hz, 1H); 7,55 (m, 3H); 7,93 (d, J=8,4Hz, 2H); 13,2 (m, 1H).

5 Ejemplo 2: Ácido 4-([*terc*-butil(etilisobutilamino)fenil]-hidroxiprop-1-inil)benzoico

a/ (4-Bromo-2-*terc*-butilfenil)etilisobutilamina

[0052] De manera análoga al ejemplo 1 c, por reacción de 4 g (16 mmoles) de (4-bromo-2-*terc*-butilfenil)-etilamina (ejemplo 1 b) con 1,4 g (34 mmoles) de hidruro de sodio al 60% y 3,7 mL (34 mmoles) de 1-bromo-2-metil-propano. Se obtienen 1,5 g de (4-bromo-2-*terc*-butilfenil)etilisobutilamina en forma de aceite (R = 30%).

b/ 3-*terc*-Butil-4-(etilisobutilamino)benzaldehído

[0053] De manera análoga al ejemplo 1 d, por reacción de 2 g (5 mmoles) de (4-bromo-2-*terc*-butilfenil)-etilamina con 3 mL (7 mmoles) de una solución 2,5 M de *n*-butillitio y 0,6 mL (7 mmoles) de DMF. Se obtienen 800 mg de 3-*terc*-butil-4-(etilisobutilamino)benzaldehído en forma de aceite amarillo (R = 62%).

c/ 1-[3-*terc*-Butil-4-(etilisobutilamino)fenil]-prop-2-in-1-ol

[0054] De manera análoga al ejemplo 1 e, por reacción de 800 mg (3 mmoles) de 3-*terc*-butil-4-(etilisobutilamino)benzaldehído con 8 mL (4 mmoles) de una solución 0,5M de bromuro de etinilmagnesio. Se obtienen 700 mg de 1-[3-*terc*-butil-4-(etilisobutilamino)fenil]prop-2-in-1-ol en forma de aceite incoloro (R = 81%).

d/ Ácido 4-([*terc*-butil(etilisobutilamino)fenil]hidroxiprop-1-inil)benzoico

[0055] De manera análoga al ejemplo 1 e, por reacción de 300 mg (1 mmol) de 1-[3-*terc*-butil-4-(etilisobutilamino)fenil]prop-2-in-1-ol con 216 mg (0,87 mmoles) de ácido 4-yodobenzoico, 12 mg (0,04 mmoles) de yoduro de cobre y 15 mg (0,02 mmoles) de cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio. Se obtienen 190 mg de ácido 4-([*terc*-butil(etilisobutilamino)fenil]hidroxiprop-1-inil)benzoico en forma de sólido beis (Pf = 117°C, R = 53%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz):

30 0,86 (m, 9H), 1,44(s, 9H), 1,99 (m, 2H); 2,50 (m, 1H), 2,80 (m, 3H), 5,59 (d, J=6Hz, 1H), 6,13 (d, J=6Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,55 (d, J=7,6Hz, 3H), 7,93 (d, J=8Hz, 2H), 13,1 (m, 1H).

Ejemplo 3: Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-dimetilaminofenil)-3-hidroxiprop-1-inil]benzoico

a/ (4-Bromo-2-*terc*-butilfenil)metilamina

[0056] De manera análoga al ejemplo 1 b, por reacción de 12 g (53 mmoles) de 4-bromo-2-*terc*-butilfenilamina con 4,7 g (117 mmoles) de hidruro de sodio y 7,2 mL (117 mmoles) de yoduro de metilo. Se obtienen 7,4 g de (4-bromo-2-*terc*-butilfenil)metilamina en forma de aceite amarillo (R = 58%).

b/ (4-Bromo-2-*terc*-butilfenil)dimetilamina

[0057] De manera análoga al ejemplo 1 c, por reacción de 7,4 g (31 mmoles) de (4-bromo-2-*terc*-butilfenil)-metilamina con 2,7 g (67 mmoles) de hidruro de sodio al 60% y 7,2 mL (67 mmoles) de yodometano. Se obtienen 4,1 g de (4-bromo-2-*terc*-butilfenil)dimetilamina en forma de aceite (R = 52%).

c/ 3-*terc*-Butil-4-dimetilaminobenzaldehído

[0058] De manera análoga al ejemplo 1 d, por reacción de 4,1 g (16 mmoles) de (4-bromo-2-*terc*-butilfenil)-dimetilamina con 9,6 mL (24 mmoles) de una solución 2,5 M de *n*-butillitio y 1,9 mL (24 mmoles) de DMF. Se obtienen 2 g de 3-*terc*-butil-4-dimetilaminobenzaldehído en forma de aceite amarillo (R = 100%).

d/ 1-(3-*terc*-Butil-4-dimetilaminofenil)prop-2-in-1-ol

[0059] De manera análoga al ejemplo 1 e, por reacción de 1 g (4,9 mmoles) de 3-*terc*-butil-4-dimetilaminobenzaldehído con 12 mL (6 mmoles) de una solución 0,5M de bromuro de etinilmagnesio. Se obtienen 900 mg de 1-(3-*terc*-butil-4-dimetilaminofenil)prop-2-in-1-ol en forma de aceite incoloro (R = 79%).

e/ Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-dimetilaminofenil)-3-hidro-xiprop-1-inil]benzoico

[0060] De manera análoga al ejemplo 1 e, por reacción de 900 mg (3,8 mmoles) de 1-(3-*terc*-butil-4-dimetilaminofenil)prop-2-in-1-ol con 805 mg (3,2 mmoles) de ácido 4-yodobenzoico, 30 mg (0,16 mmoles) de yoduro de cobre y 56 mg (0,08 mmoles) de cloruro de bis(trifenilfosfino)-paladio. Se obtienen 700 mg de ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-dimetilaminofenil)-3-hidroxi-*prop*-1-inil]benzoico en forma de sólido beis (Pf = 139°C, R = 64%).

[0061] RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): 1,48 (s, 9H), 2,63 (s, 6H), 5,69 (s, 1H), 7,42 (d, J=8Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,08 (d, J=8Hz, 2H).

Ejemplo 4: Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-pirrolidin-1-ilfe-nil)-3-hidroxi-*prop*-1-inil]benzoico

10 a/ 1-(4-Bromo-2-*terc*-butilfenil)pirrolidina

[0062] De manera análoga al ejemplo 1 b, por reacción de 10 g (44 mmoles) de 4-bromo-2-*terc*-butilfenilamina con 3,8 g (96 mmoles) de hidruro de sodio al 60% y con 3,4 mL (96 mmoles) de 1,4-dibromobutano. Se obtienen 7,6 g de 1-(4-bromo-2-*terc*-butilfenil)pirrolidina en forma de aceite (R = 61%).

15 b/ 3-*terc*-Butil-4-pirrolidin-1-ilbenzaldehído

[0063] De manera análoga al ejemplo 1 d, por reacción de 7,6 g (27 mmoles) de 1-(4-bromo-2-*terc*-butilfenil)pirrolidina con 16,2 mL (40 mmoles) de una solución 2,5 M de *n*-butillitio y 3,1 mL (40 mmoles) de DMF. Se obtienen 5 g de 3-*terc*-butil-4-pirrolidin-1-ilbenzaldehído en forma de aceite amarillo (R = 80%).

20 c/ 1-(3-*terc*-Butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)prop-2-in-1-ol

[0064] De manera análoga al ejemplo 1 e, por reacción de 1 g (4 mmoles) de 3-*terc*-butil-4-pirrolidin-1-ilbenzaldehído con 11 mL (5,5 mmoles) de una solución 0,5M de bromuro de etinilmagnesio. Se obtienen 640 mg de 1-(3-*terc*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)prop-2-in-1-ol en forma de aceite incoloro (R = 62%).

25 d/ Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-3-hidroxi-*prop*-1-inil]benzoico

[0065] De manera análoga al ejemplo 1 e, por reacción de 640 mg (2,5 mmoles) de 1-(3-*terc*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)prop-2-in-1-ol con 520 mg (2,1 mmoles) de ácido 4-yodobenzoico, 20 mg (0,1 mmol) de yoduro de cobre y 37 mg (0,05 mmoles) de cloruro de bis(trifenilfosfino)-paladio. Se obtienen 360 mg de ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-3-hidroxi-*prop*-1-inil]benzoico en forma de sólido beis (Pf = 150°C, R = 46%).

[0066] RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): 1,39 (s, 9H), 1,87 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 4,10 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 7,34 (d, J=8Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,55 (d, J=2Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,96 (s, 1H).

35 Ejemplo 5: Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-piperidin-1-ilfe-nil)-3-hidroxi-*prop*-1-inil]benzoico

a/ 1-(4-Bromo-2-*terc*-butilfenil)piperidina

[0067] De manera análoga al ejemplo 1 b, por reacción de 10 g (44 mmoles) de 4-bromo-2-*terc*-butilfenilamina con 3,8 g (96 mmoles) de hidruro de sodio al 60% y con 3,4 mL (96 mmoles) de 1,4-dibromobutano. Se obtienen 9,9 g de 1-(4-bromo-2-*terc*-butilfenil)piperidina en forma de aceite (R = 76%).

b/ 3-*terc*-Butil-4-piperidin-1-ilbenzaldehído

[0068] De manera análoga al ejemplo 1 d, por reacción de 9,9 g (34 mmoles) de 1-(4-bromo-2-*terc*-butilfenil)piperidina con 20 mL (50 mmoles) de una solución 2,5 M de *n*-butillitio y 3,9 mL (50 mmoles) de DMF. Se obtienen 8,8 g de 3-*terc*-butil-4-piperidin-1-ilbenzaldehído en forma de aceite amarillo (R = 100%).

c/ 1-(3-*terc*-Butil-4-piperidin-1-ilfenil)prop-2-in-1-ol

[0069] De manera análoga al ejemplo 1 e, por reacción de 1 g (4 mmoles) de 3-*terc*-butil-4-piperidin-1-ilbenzaldehído con 12 mL (6 mmoles) de una solución 0,5M de bromuro de etinilmagnesio. Se obtienen 890 mg de 1-(3-*terc*-butil-4-piperidin-1-ilfenil)prop-2-in-1-ol en forma de aceite incoloro (R = 82%).

d/ Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-piperidin-1-ilfenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]benzoico

[0070] De manera análoga al ejemplo 1 e, por reacción de 1,18 g (4,4 mmoles) de 1-(3-*terc*-butil-4-piperidin-1-ilfenil)prop-2-in-1-ol con 890 mg (3,6 mmoles) de ácido 4-yodobenzoico, 35 mg (0,18 mmoles) de yoduro de cobre y 63 mg (0,09 mmoles) de cloruro de bis(trifenil-fosfino)paladio. Se obtienen 650 mg de ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-piperidin-1-ilfenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]-benzoico en forma de sólido beis (Pf = 112°C, R = 46%).

[0071] RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): 1,41 (s, 9H), 1,57 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 2,68 (m, 5H), 5,57 (d, J=4Hz, 1H), 6,13 (d, J=8Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,54 (d, J=8Hz, 2H), 7,92 (d, J=8Hz, 2H).

Ejemplo 6: Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]-2-hidroxi-benzoico

a/ 4-[3-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]-2-hidroxi-benzoato de metilo

[0072] De manera análoga al ejemplo 1 e, por reacción de 3,7 g (15 mmoles) de 1-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)prop-2-in-1-ol con 3,3 g (12 mmoles) de 4-yodosalicilato de metilo, 114 mg (0,6 mmoles) de yoduro de cobre y 210 mg (0,3 mmoles) de cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio. Se obtienen 4 g de 4-[3-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]-2-hidroxi-benzoato de metilo en forma de aceite amarillo (R = 66%).

b/ Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]-2-hidroxi-benzoico

[0073] Se disuelven 1,7 g (4,3 mmoles) de 4-[3-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]-2-hidroxi-benzoato de metilo en 50 mL de THF con 1 mL de metanol y 2 mL de NaOH ac. 1N. Se agita la solución a temperatura ambiente durante 2 horas y luego durante 2 días a reflujo. Se vierte el medio de reacción sobre una solución saturada de cloruro de amonio, se lleva la fase acuosa a pH ácido con HCl 1N y se extrae después dos veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra luego a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía (heptano/acetato de etilo: 50/50). Se obtienen 760 mg de ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]-2-hidroxi-benzoico en forma de un sólido blanquecino (Pf = 245°C, R = 45%).

[0074] RMN ¹H (DMSO, 400MHz): 1,01 (t, J=8Hz, 6H), 1,44 (s, 9H), 2,85 (m, 4H), 5,58 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,97 (d, J=6,4Hz, 2H), 7,29 (d, J=8Hz, 1H), 7,37 (d, J=8Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,4Hz, 1H).

Ejemplo 7: Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-5-cloro-4-dimetilaminofenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]benzoico

a/ 4-Bromo-2-*terc*-butil-6-clorofenilamina

[0075] Se añaden 6,4 g (48 mmoles) de N-clorosucci-nimida a una solución de 10 g (44 mmoles) de 4-bromo-2-*terc*-butilfenilamina (ejemplo 1 a) en 150 mL de DMF. Se calienta el medio a 70°C durante 2 horas. Se vierte entonces en una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas y se lavan con agua y se secan después sobre sulfato de sodio. Se cromatografía el residuo en gel de sílice (Heptano/Acetato de etilo 90/10). Se obtienen 11,4 g de 4-bromo-2-*terc*-butil-6-clorofenilamina en forma de un aceite naranja (R = 99%).

b/ (4-Bromo-2-*terc*-butil-6-clorofenil)metilamina

[0076] De manera análoga al ejemplo 1 b, por reacción de 3 g (11,4 mmoles) de 4-bromo-2-*terc*-butil-6-clorofenilamina con 1 g (25 mmoles) de hidruro de sodio y 1,6 mL (25,7 mmoles) de yoduro de metilo. Se obtienen 2,54 g de (4-bromo-2-*terc*-butil-6-clorofenil)metilamina en forma de un aceite naranja (R = 80%).

c/ (4-Bromo-2-*terc*-butil-6-clorofenil)dimetilamina

[0077] De manera análoga al ejemplo 1 c, por reacción de 2,54 g (9,2 mmoles) de (4-bromo-2-*terc*-butil-6-clorofenil)metilamina con 850 mg (21,3 mmoles) de hidruro de sodio y 1,3 mL (21 mmoles) de yoduro de metilo. Se obtienen 2 g de (4-bromo-2-*terc*-butil-6-clorofenil)dimetilamina en forma de aceite amarillo (R = 75%).

d/ 3-*terc*-Butil-5-cloro-4-dimetilaminobenzaldehído

[0078] De manera análoga al ejemplo 1 d, por reacción de 2,25 mL (5,6 mmoles) de *n*-butillitio 2,5M/hexano con 1,5 g (5,2 mmoles) de (4-bromo-2-*terc*-butil-6-cloro-fenil)dimetilamina y 450 μ l (5,8 mmoles) de dimetilformamida. Se obtienen 1,23 g de 3-*terc*-butil-5-cloro-4-dime-tilaminobenzaldehído en forma de aceite amarillo (R = 99%).

c/ 1-(3-*terc*-Butil-5-cloro-4-dimetilaminofenil)prop-2-in-1-ol

[0079] De manera análoga al ejemplo 1 e, por reacción de 13 mL (6,5 mmoles) de bromuro de etinilmagnesio 0,5 M/THF con 1,2 g (5 mmoles) de 3-*terc*-butil-5-cloro-4-dimetilaminobenzaldehído. Se obtienen 650 mg de 1-(3-*terc*-butil-5-cloro-4-dimetilaminofenil)prop-2-in-1-ol en forma de un sólido amarillo (R = 49%).

f/ Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-5-cloro-4-dimetilaminofenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]benzoico

[0080] De manera análoga al ejemplo 1 f, por reacción de 200 mg (0,8 mmoles) de ácido 4-yodobenzoico con 300 mg (1,1 mmoles) de 1-(3-*terc*-butil-5-cloro-4-dimetilaminofenil)prop-2-in-1-ol en presencia de 8 mg (0,04 mmoles) de yoduro de cobre y 16 mg (0,02 mmoles) de cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio. Se obtienen 270 mg de ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-5-cloro-4-dimetilaminofenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]benzoico en forma de un sólido blanquecino (Pf= 120°C, R = 87%).

[0081] $\text{RMN } ^1\text{H (CDCl}_3, 400 \text{ Mz):}$ 1,45 (s, 9H); 2,84 (s, 6H); 5,65 (s, 1H); 7,49-7,50 (d, 1H, J=2 Hz); 7,53-7,54 (d, 1H, J=2 Hz); 7,58-7,60 (d, 2H, J=6,85 Hz); 8,08-8,1 (d, 2H, J=6,85 Hz).

Ejemplo 8: Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-5-cloro-4-dimetilami-nofenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]-2-hidroxibenzoico

a/ Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-5-cloro-4-dimetilaminofenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]-2-hidroxibenzoico

[0082] De manera análoga al ejemplo 1 f, por reacción de 220 mg (0,83 mmoles) de ácido 2-hidroxi-4-yodo-benzoico con 320 mg (1,2 mmoles) de 1-(3-*terc*-butil-5-cloro-4-dimetilaminofenil)prop-2-in-1-ol en presencia de 9 mg (0,05 mmoles) de yoduro de cobre y 17 mg (0,025 mmoles) de cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio. Se obtienen 140 mg de ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-5-cloro-4-dimetil-aminofenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]-2-hidroxibenzoico en forma de un sólido amarillento (Pf= 175°C, R = 42%).

[0083] $\text{RMN } ^1\text{H (CDCl}_3, 400 \text{ Mz):}$ 1,39 (s, 9H); 2,77 (s, 6H); 5,55 (s, 1H); 6,90-6,93 (dd, 1H, J=1,44 Hz, J'=6,72 Hz); 7,0 (d, 1H, J=1,32 Hz); 7,42-7,43 (d, 1H, J=2,08 Hz); 7,47-7,48 (d, 1H, J=2,04 Hz); 7,76-7,78 (d, 1H, J=8,12 Hz).

Ejemplo 9: Ácido 4-[3-(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfe-nil)-3-hidroxi-prop-1-inil]benzoico

a/ 4-Bromo-2,6-diisopropilfenilamina

[0084] Se añaden 40,8 g (85 mmoles) de tribromuro de tetra-*n*-butilamonio a 0°C y en porciones a una solución de 15 g (85 mmoles) de 2,6-diisopropilfenilamina en 200 mL de tetrahidrofurano. Se agita el medio durante 2 h. Se vierte entonces en una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas y se lavan con agua. Se secan sobre sulfato de sodio. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (Heptano/Acetato de etilo 80/20). Se obtienen 20,6 g de 4-bromo-2,6-diisopropilfe-nilamina en forma de un aceite amarillo (R = 95%).

b/ (4-Bromo-2,6-diisopropilfenil)dimetilamina

[0085] Se añade una solución de 12 g (47 mmoles) de 4-bromo-2,6-diisopropilfenilamina en 100 mL de DMSO sobre 4,1 g (100 mmoles) de hidruro de sodio en 20 mL DMSO. Se agita el medio durante 1 h y se añaden luego 6,4 mL (100 mmoles) de yoduro de metilo. Se calienta el medio a 45°C durante 3 horas, se vierte después en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas y se lavan con agua. Se secan sobre sulfato de sodio. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (Heptano/Acetato de etilo 90/10). Se obtienen 8,7 g de (4-bromo-2,6-diisopro-pilfenil)dimetilamina en forma de un sólido blanco (R = 65%).

c/ 4-Dimetilamino-3,5-diisopropilbenzaldehído

[0086] De manera análoga al ejemplo 1 d, por reacción de 5,5 mL (13,8 mmoles) de n-butillitio 2,5M/hexano con 3,3 g (11,6 mmoles) de 4-bromo-2,6-diisopropilfenil)-dimetilamina y 1,1 mL (14 mmoles) de dimetilformamida. Se obtienen 2,6 g de 4-dimetilamino-3,5-diisopropilbenzalde-hido en forma de aceite amarillo (R = 96%).

5 d/ 1-(4-Dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)prop-2-in-1-ol

[0087] De manera análoga al ejemplo 1 e, por reacción de 28 mL (14 mmoles) de bromuro de etinilmagnesio 0,5 M/THF con 1,2 g (5 mmoles) de 4-dimetilamino-3,5-diisopropilbenzaldehído. Se obtienen 2,5 g de 1-(4-dime-tilamino-3,5-diisopropilfenil)prop-2-in-1-ol en forma de un sólido blanquecino (R = 90%).

10 e/ Ácido 4-[3-(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)-3-hi-droxiprop-1-inil]benzoico

[0088] De manera análoga al ejemplo 1 f, por reacción de 335 mg (1,35 mmoles) de ácido 4-yodobenzoico con 500 mg (1,9 mmoles) de 1-(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)prop-2-in-1-ol en presencia de 15 mg (0,08 mmoles) de yoduro de cobre y 27 mg (0,04 mmoles) de cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio. Se obtienen 190 mg de ácido 4-[3-(3-terc-butil-5-cloro-4-dimetilaminofenil)-3-hidro-xiprop-1-inil]benzoico en forma de un sólido blanquecino (Pf= 198°C, R = 37%).

15 **[0089]** $\text{RMN } ^1\text{H (CDCl}_3, 400 \text{ Mz): 1,25 (s, 6H); 1,27 (s, 6H); 2,85 (s, 3H); 2,87 (s, 3H); 3,37-3,41 (c, 2H); 5,68 (s, 1H); 7,34 (s, 2H); 7,58-7,60 (d, 2H, J=8,4 Hz); 8,07-8,1 (d, 2 H, J=8,4 Hz).$

20 Ejemplo 10: Ácido 4-[3-(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfe-nil)-3-hidroxi-prop-1-inil]-2-hidroxibenzoico

a/ Ácido 4-[3-(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)-3-hi-droxiprop-1-inil]-2-hidroxibenzoico

25 **[0090]** De manera análoga al ejemplo 1 f, por reacción de 360 mg (1,35 mmoles) de ácido 2-hidroxi-4-yodo-benzoico con 500 mg (1,9 mmoles) de 1-(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)prop-2-in-1-ol en presencia de 15 mg (0,08 mmoles) de yoduro de cobre y 27 mg (0,04 mmoles) de cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio. Se obtienen 120 mg de ácido 4-[3-(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]-2-hidroxibenzoico en forma de un sólido amarillento (Pf: desc. >250°C, R = 22%).

30 **[0091]** $\text{RMN } ^1\text{H (CDCl}_3, 400 \text{ Mz): 1,19 (s, 6H); 1,21 (s, 6H); 2,79 (s, 3H); 2,81 (s, 3H); 3,31-3,34 (c, 2H); 5,59 (s, 1H); 6,91-6,93 (dd, 1 H, J=1,44 Hz, J'=6,76 Hz); 7,01 (d, 1 H, J=1,24 Hz); 7,28 (s, 2H); 7,77-7,79 (d, 1H, J=8,16 Hz); 11,25 (s, 1 H).$

Ejemplo 11: Ácido 4-[3-(4-dietilamino-3-isopropilfenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]benzoico

a/ 4-Bromo-2-isopropilfenilamina

35 **[0092]** De manera análoga al ejemplo 9 a, por reacción de 89 g (185 mmoles) de tribromuro de tetra-n-butil-amonio con 25 g (185 mmoles) de 2-isopropilanilina. Se obtienen 22 g de 4-bromo-2-isopropilfenilamina (R = 57%).

b/ (4-Bromo-2-isopropilfenil)etilamina

40 **[0093]** De manera análoga al ejemplo 9 b, por reacción de 6,9 g (32 mmoles) de 4-bromo-2-isopropilfenilami-na con 2,8 g (70 mmoles) de hidruro de sodio y 5,7 mL (71 mmoles) de yoduro de etilo. Se obtienen 7,4 g de (4-bro-mo-2-isopropilfenil)etilamina bruta.

c/ (4-Bromo-2-isopropilfenil)dietilamina

45 **[0094]** De manera análoga al ejemplo 9 c, por reacción de 7,4 g de (4-bromo-2-isopropilfenil)etilamina con 2,8 g (70 mmoles) de hidruro de sodio y 5,7 mL (71 mmoles) de yoduro de etilo. Se obtienen 4,8 g de (4-bromo-2-isopropilfenil)dietilamina (R = 56%).

d/ 4-Dietilamino-3-isopropilbenzaldehído

50 **[0095]** De manera análoga al ejemplo 1 d, por reacción de 1,8 mL (4,4 mmoles) de n-butillitio 2,5M/hexano con 1 g (3,7 mmoles) de (4-bromo-2-isopropilfenil)dietilamina y 0,35 mL (4,5 mmoles) de dimetilformamida. Se obtienen 790 mg de 4-dietilamino-3-isopropilbenzaldehído en forma de aceite amarillo (R = 97%).

e/ 1-(4-Dietilamino-3-isopropilfenil)prop-2-in-1-ol

[0096] De manera análoga al ejemplo 1 e, por reacción de 9,3 mL (4,7 mmoles) de bromuro de etinilmagnesio 0,5 M/THF con 780 mg (3,5 mmoles) de 4-dietilamino-3-isopropilbenzaldehído. Se obtienen 720 mg de 1-(4-dietilamino-3-isopropilfenil)prop-2-in-1-ol en forma de aceite amarillo (R = 83%).

f/ Ácido 4-[3-(4-dietilamino-3-isopropilfenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]benzoico

5 **[0097]** De manera análoga al ejemplo 1 f, por reacción de 248 mg (1 mmol) de ácido 4-yodobenzoico con 350 mg (1,4 mmoles) de 1-(4-dietilamino-3-isopropilfenil)prop-2-in-1-ol en presencia de 11 mg (0,06 mmoles) de yoduro de cobre y 20 mg (0,03 mmoles) de cloruro de bis-(trifenilfosfino)paladio. Se obtienen 240 mg de ácido 4-[3-(4-dietilamino-3-isopropilfenil)-3-hidroxi-prop-1-inil]benzoico en forma de un sólido blanquecino (Pf= 145°C, R = 46%).

10 **[0098]** RMN ¹H (CDCl₃, 400 Mz): 0,99 (s, 3H); 1,01 (s, 3H); 1,21 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 2,98-2,99 (c, 4H); 3,67-3,72 (c, 1 H); 5,70 (s, 1H); 7,17-7,19 (d, 1 H, J=8,22 Hz); 7,41-7,43 (dd, 1 H, J=1,8 Hz, J'=6,26 Hz); 7,52 (d, 1 H, J=1,63 Hz); 7,58-7,6 (d, 2 H, J=8,22 Hz); 8,07-8,10 (d, 2 H, J=8,22 Hz).

15 Ejemplo 12: Prueba de transactivación

[0099] La activación de los receptores por un agonista (activador) en células HeLa conduce a la expresión de un gen indicador, la luciferasa, que, en presencia de un sustrato, genera luz. Se puede, pues, medir la activación de los receptores cuantificando la luminiscencia producida tras la incubación de las células en presencia de un agonista de referencia. Los productos inhibidores desplazarán el agonista de su sitio, para impedir así la activación del receptor. Se realiza la medición de la actividad por cuantificación de la disminución de la luz producida. Esta medición permite determinar la actividad inhibidora de los compuestos según la invención.

25 **[0100]** En este estudio, determinamos una constante que representa la afinidad de la molécula por el receptor. Al poder fluctuar este valor según la actividad basal y la expresión del receptor, se le denomina Kd aparente (KdApp).

30 **[0101]** Para determinar esta constante, se realizan «curvas cruzadas» del producto de ensayo frente a un agonista de referencia, el ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)propenil]benzoico, en placa de 96 pocillos. Se utiliza el producto de ensayo a 10 concentraciones y el agonista de referencia a 7 concentraciones. En cada pocillo, las células están en contacto con una concentración del producto de ensayo y con una concentración del agonista de referencia, el ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)propenil]benzoico. Se realizan también mediciones para los controles de agonista total (el ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)propenil]benzoico) y de agonista inverso, el ácido 4-[(E)-3-[4-(4-terc-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-3-oxopropenil]benzoico.

40 **[0102]** Estas curvas cruzadas nos permiten determinar las CA₅₀ (concentración a la cual se observa un 50% de activación) del ligando de referencia a diferentes concentraciones de producto de ensayo. Estas CA₅₀ son utilizadas para calcular la regresión de Schild trazando una recta que responde a la ecuación de Schild ("Quantitation in receptor pharmacology", Tervy P. Kenakin, Receptors and Channels, 2001, 7, 371-385).

45 **[0103]** Las líneas celulares HeLa utilizadas son transfectantes estables que contienen los plásmidos ERE-βGlob-Luc-SV-Neo (gen indicador) y RAR (α, β, γ) ER-DBD-puro. Se siembran estas células en placas de 96 pocillos a razón de 10.000 células por pocillo en 100 μl de medio DMEM sin rojo de fenol y suplementado con un 10% de suero de ternera deslipidado. Se incuban entonces las placas a 37°C con un 7% de CO₂ durante 50 4 h.

55 **[0104]** Se añaden las diferentes diluciones de los productos de ensayo, del ligando de referencia (el ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)propenil]benzoico), del control del 100% (el ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)propenil]benzoico 100 nM) y del control del 0% (el ácido 4-[(E)-3-[4-(4-terc-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-3-oxopropenil]benzoico 500 nM) a razón de 5 μl por pocillo. Se incuban entonces las placas durante 18 horas a 37°C con un 7% de CO₂. Se elimina el medio de cultivo por inversión y se añaden 100 μl de una mezcla 1:1 de PBS/Luciferina a cada pocillo.

Después de 5 minutos, se leen las placas mediante el lector de luminiscencia.

	RAR α Kdapp (nM)	RAR β Kdapp (nM)	RAR γ Kdapp (nM)
Compuesto del ejemplo 1	625	185	37,5
Compuesto del ejemplo 2	3.000	600	120
Compuesto del ejemplo 3	250	120	15
Compuesto del ejemplo 4	1.002	252	30
Compuesto del ejemplo 5	4.015	2.015	120
Compuesto del ejemplo 6	250	500	60
Compuesto del ejemplo 7	120	15	2
Compuesto del ejemplo 8	250	60	4
Compuesto del ejemplo 9	60	60	0,5
Compuesto del ejemplo 10	1.000	120	1
Compuesto del ejemplo 11	1.000	60	30

5 **[0105]** Los resultados obtenidos con los compuestos de la invención muestran Kdapp inferiores o iguales a 1.000 nM.

Ejemplo 13: Ejemplos de formulación

[0106] En este ejemplo, se han ilustrado diversas formulaciones concretas a base de los compuestos según la invención.

A/ Vía oral

10 **[0107]**

(a) Comprimido de 0,2 g

Compuesto del ejemplo 5	0,001 g
Almidón	0,114 g
Fosfato bicálcico	0,020 g
15 Sílice	0,020 g
Lactosa	0,030 g
Talco	0,010 g
Estearato de magnesio	0,005 g

(b) Suspensión bebible en ampollas de 5 ml

20 Compuesto del ejemplo 3	0,001 g
Glicerina	0,500 g
Sorbitol al 70%	0.500 g
Sacarinato de sodio	0,010 g
Parahidroxibenzoato de metilo	0,040 g
25 Aroma	cs
Agua purificada	csp
	5 ml

(c) Comprimido de 0,8 g

	Compuesto del ejemplo 2		0,500 g
	Almidón pregelatinizado		0,100 g
	Celulosa microcristalina		0,115 g
5	Lactosa		0,075 g
	Estearato de magnesio		0,010 g

(d) Suspensión bebible en ampollas de 10 ml

	Compuesto del ejemplo 2		0,200 g
	Glicerina		1,000 g
10	Sorbitol al 70%	1,000 g	
	Sacarinato de sodio		0,010 g
	Parahidroxibenzoato de metilo		0,080 g
	Aroma		cs
	Agua purificada	csp	10 ml

B/ Vía parenteral

15 [0108]

(a) Composición

	Compuesto del ejemplo 3		0,002 g
	Oleato de etilo	cs	10 g

(b) Composición

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

(c) Composición

	Compuesto del ejemplo 3		2,5%
25	Polietilenglicol 400		20%
	Solución de NaCl al 0,9%	cs	100

(d) Composición de ciclodextrina inyectable

	Compuesto del ejemplo 3		0,1 mg
	β -Ciclodextrina	0,10 g	
30	Agua para inyectable	csp	10,00 g

C/ Vía tópica

[0109]

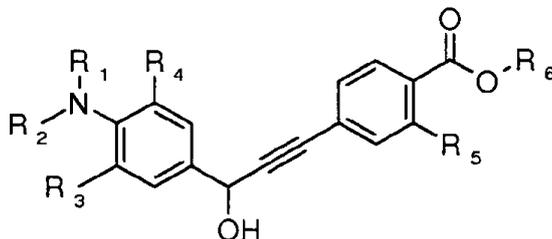
(a) Ungüento

	Compuesto del ejemplo 2		0,020 g
35	Miristato de isopropilo		81,700 g
	Aceite de vaselina fluido		9,100 g
	Sílice ("Aerosil 200", vendida por DEGUSSA)		9,180 g

(b) Ungüento

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I) siguiente:



en la cual:

- 5 - R₁ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- R₂ es un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- o bien R₁ y R₂ forman junto con el átomo de nitrógeno N al que están unidos un heterociclo de tipo piperidina o pirrolidina;
- R₃ es un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 10 - R₄ es un hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de halógeno;
- R₅ es un átomo de hidrógeno o un hidroxilo, y
- R₆ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- 15 así como sus sales e isómeros ópticos.

2. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados por** presentar al menos una de las características siguientes:

- R₁ es seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un radical metilo o etilo;
- 20 - R₂ es seleccionado entre un radical metilo, etilo y 2-metilpropilo; o
- R₁ y R₂ forman junto con el átomo de nitrógeno N al que están unidos un heterociclo de tipo piperidina o pirrolidina;
- R₃ es seleccionado entre los radicales 1-propilo y t-butilo;
- 25 - R₄ es seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un radical metilo o etilo, un radical i-propilo y un átomo de cloro;
- R₅ es un átomo de hidrógeno o un hidroxilo, y
- R₆ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizados por** presentar todas las características siguientes:

- 30 - R₁ es seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un radical metilo o etilo;
- R₂ es seleccionado entre un radical metilo, etilo y 2-metilpropilo; o
- 35 - R₁ y R₂ forman junto con el átomo de nitrógeno N al que están unidos un heterociclo de tipo piperidina o pirrolidina;
- R₃ es seleccionado entre los radicales i-propilo y t-butilo;
- R₄ es seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un radical metilo o etilo, un radical i-propilo y un átomo de cloro;

- R₅ es un átomo de hidrógeno o un hidroxilo, y
 - R₆ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

5 4. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados por** presentarse en forma de una sal seleccionada entre las sales de un metal alcalino o alcalinotérreo, las sales de zinc y las sales de una amina orgánica.

10 5. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados por** ser R₁ un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y ser R₂ un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y **por** presentarse en forma de una sal seleccionada entre las sales de ácido inorgánico y las sales de ácido orgánico.

6. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado por** ser seleccionado entre:

1/- Ácido 4-[(*terc*-butildietilaminofenil)hidroxiprop-1-inil]benzoico

2/- Ácido 4-{[*terc*-butil(etilisobutilamino)fenil]hidroxiprop-1-inil}benzoico

15 3/- Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-dimetilaminofenil)-3-hidroxi-3-hidroxiprop-1-inil]benzoico

4/- Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-3-hidroxi-3-hidroxiprop-1-inil]benzoico

5/- Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-piperidin-1-ilfenil)-3-hidroxi-3-hidroxiprop-1-inil]benzoico

6/- Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-3-hidroxi-3-hidroxiprop-1-inil]-2-hidroxibenzoico

20 7/- Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-5-cloro-4-dimetilaminofenil)-3-hidroxi-3-hidroxiprop-1-inil]benzoico

8/- Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-5-cloro-4-dimetilaminofenil)-3-hidroxi-3-hidroxiprop-1-inil]-2-hidroxibenzoico

9/- Ácido 4-[3-(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)-3-hidroxi-3-hidroxiprop-1-inil]benzoico

25 10/- Ácido 4-[3-(4-dimetilamino-3,5-diisopropilfenil)-3-hidroxi-3-hidroxiprop-1-inil]-2-hidroxibenzoico

11/- Ácido 4-[3-(4-dietilamino-3-isopropilfenil)-3-hidroxi-3-hidroxiprop-1-inil]benzoico

12/- (-) Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-3-hidroxi-3-hidroxiprop-1-inil]benzoico

13/- (+) Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-3-hidroxi-3-hidroxiprop-1-inil]benzoico.

30 7. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 6 a modo de medicamento.

8. Utilización de al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de una composición destinada al tratamiento:

35 - de las afecciones dermatológicas ligadas a un trastorno de la queratinización basado en la diferenciación y en la proliferación celular;

- de las ictiosis, de los estados ictiosiformes, de la enfermedad de Darrier, de las queratodermias palmoplantares, de las leucoplasias y de los estados leucoplasiformes y del liquen cutáneo o mucoso;

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

- de trastornos cutáneos debidos a una exposición a las radiaciones UV, del envejecimiento de la piel fotoinducido o cronológico o de las pigmentaciones y las queratosis actínicas;

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

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

- ultravioletas;
- de las proliferaciones que pueden estar inducidas por los ultravioletas;
 - de las lesiones precancerosas cutáneas;
 - de las dermatosis inmunes;
 - 5 - de las enfermedades inmunes bullosas;
 - de las enfermedades del colágeno;
 - de las afecciones dermatológicas con componente inmunológico;
 - de las alteraciones oftalmológicas;
 - 10 - de los estigmas de la atrofia epidérmica y/o dérmica inducida por los corticosteroides locales o sistémicos, o cualquier otra forma de atrofia cutánea;
 - de las afecciones de origen vírico a nivel cutáneo;
 - de las alteraciones de la función sebácea;
 - de las alteraciones de la cicatrización o de las estrías; o
 - de los trastornos de la pigmentación.
- 15 **9.** Utilización según la reivindicación 8, **caracterizada por** seleccionar las afecciones dermatológicas ligadas a un trastorno de la queratinización basado en la diferenciación y en la proliferación celular entre los acné vulgares, comedonianos, polimorfos y rosácea, los acné noduloquísticos y conglobata, los acné seniles y los acné secundarios, tales como el acné solar, medicamentoso o
- 20 profesional.
- 10.** Utilización de los compuestos según la reivindicación 8, **caracterizada por** seleccionar las afecciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin alteración de la proliferación celular, entre la psoriasis, el reumatismo psoriásico, la atopía cutánea, tal como el eczema, o la
- 25 atopía respiratoria y la hipertrofia gingival.
- 11.** Composición farmacéutica, **caracterizada por** incluir, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6.
- 30 **12.** Composición según la reivindicación 11, **caracterizada por** estar comprendida la concentración de compuestos de fórmula (I) entre el 0,001% y el 10% en peso, preferentemente entre el 0,01% y el 1% en peso, con respecto al peso de la composición.
- 35 **13.** Composición cosmética, **caracterizada por** incluir, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6.
- 14.** Composición según la reivindicación 13, **caracterizada por** estar comprendida la concentración de compuestos de fórmula (I) entre el 0,001% y el 3% en peso con respecto al peso total de la composición.
- 40 **15.** Utilización no terapéutica de una composición cosmética según una de las reivindicaciones 13 ó 14 para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento cutáneo y/o la piel seca.
- 16.** Utilización no terapéutica de una composición cosmética según una de las reivindicaciones 13 ó 14 para la higiene corporal o capilar.
- 45 **17.** Procedimiento cosmético de embellecimiento de la piel, **caracterizado por** aplicar sobre la piel una composición según una de las reivindicaciones 13 ó 14.

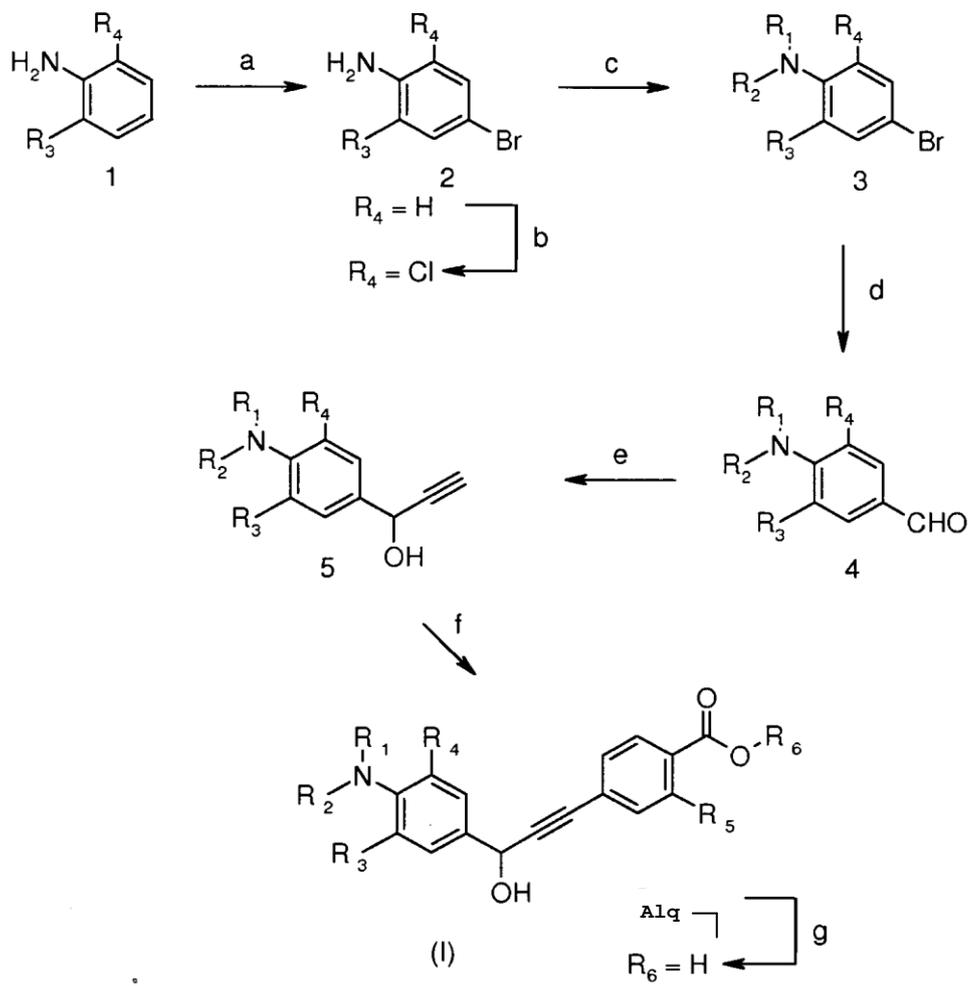


Figura 1