



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 303**

51 Int. Cl.:
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03755947 .3**
96 Fecha de presentación : **27.05.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1513793**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2005**

54 Título: **Nuevos ligandos que son inhibidores de los receptores RAR, procedimiento para su preparación y su uso en medicina humana y en cosmética.**

30 Prioridad: **04.06.2002 FR 02 06850**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.06.2011

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

72 Inventor/es: **Biadatti, Thibaud y**
Collette, Pascal

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 361 303 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos ligandos que son inhibidores de los receptores rar, procedimiento para su preparación y su uso en medicina humana y en cosmética

La invención se relaciona con compuestos biarílicos como nuevos y útiles productos industriales. La invención se relaciona también con el procedimiento para prepararlos y con su utilización en composiciones farmacéuticas para uso en medicina humana o veterinaria o en composiciones cosméticas.

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

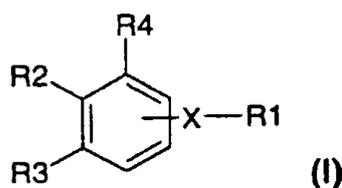
Los receptores RAR activan la transcripción por unión a elementos de secuencia de ADN, conocidos como los elementos de respuesta al Elemento RAR (RARE), en forma de un heterodímero con los receptores de retinoides X (conocidos como RXR).

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

La técnica anterior contiene un gran número de compuestos químicos con actividad inhibitoria sobre receptores de tipo RAR. Entre los documentos de la técnica anterior que pueden mencionarse más particularmente, están la patente EP 0.986.537, que describe compuestos heteroetinilenados, la patente EE.UU. 6.103.762, que describe compuestos biaromáticos en los que los núcleos aromáticos se unen a un radical divalente propinileno o alenileno, la patente EE.UU. 6.150.413, que describe compuestos triaromáticos, la patente EE.UU. 5.723.499, que describe compuestos aromáticos policíclicos, y la patente EE.UU. 6.214.878, que describe compuestos de estilbeno. La patente EE.UU. 6.218.128 por su parte describe una familia de moléculas bicíclicas o tricíclicas. La patente EE.UU. 5.023.363 describe los compuestos 6-(4-metoxi-3-fenilbenzoi)-2-metilnaftalencarboxilato y ácido 6-(4-metoxi-3-fenilbenzoi)-2-naftalencarboxílico para uso como medicamentos o en composiciones cosméticas.

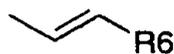
La Solicitante ha inventado nuevos compuestos biarílicos que inhiben los receptores del ácido retinoico.

Así, la presente invención se relaciona con compuestos biarílicos correspondientes a la fórmula general siguiente:



donde:

- R₁ representa un radical de las fórmulas (a) a (b) siguientes:



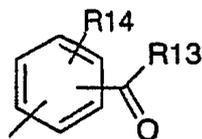
teniendo R₆ los significados dados a continuación;

- cada uno de los radicales R₂ y R₃, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, un radical -OR₇ o un radical -NR₈R₉,

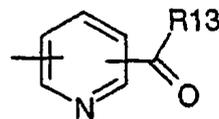
o R₂ y R₃, tomados conjuntamente, forman un anillo de 6 miembros eventualmente substituido con radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 3 carbonos,

teniendo R₇, R₈ y R₉ los significados dados a continuación;
 - R₄ representa un radical arilo o un radical heterocíclico;
 - X representa -CR₁₀R₁₁, -C=O o -C=N-OR₁₂,
 teniendo R₁₀, R₁₁ y R₁₂ los significados dados a continuación;
 - R₆ representa un radical seleccionado entre:

5



(I)



(II)

teniendo R₁₃ y R₁₄ los significados dados a continuación;
 - R₇ representa un átomo de hidrógeno, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical bencilo eventualmente sustituido con un alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, un halógeno o un radical dialquilamino o alcoxi;
 - R₈ y R₉, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o un radical bencilo;
 - R₁₀ representa un átomo de hidrógeno o un radical -OH;
 - R₁₁ y R₁₂, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono;
 - R₁₃ representa un grupo hidroxilo, alcoxi, monoalquilamino o dialquilamino;
 - R₁₄ representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo o un radical amino;

10

15

y los isómeros ópticos, las sales obtenidas con una sal o una base farmacéuticamente aceptable y también las mezclas de dichos compuestos de fórmula (I).

20

Cuando los compuestos según la invención están en forma de sal, se trata preferiblemente de una sal de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, o alternativamente una sal de zinc o sales de una amina orgánica.

25

Según la presente invención: la expresión "radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" significa preferiblemente radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo o hexilo.

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

30

El término "radical alcoxi" significa un átomo de oxígeno sustituido con un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente un radical metoxi, etoxi, propiloxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, pentoxi o hexiloxi.

35

El término "radical arilo" significa un radical fenilo eventualmente sustituido con uno o más radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alcoxi, un radical monoalquilamino, un radical dialquilamino o un halógeno.

40

El término "radical monoalquilamino" significa un radical amino sustituido con un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "radical dialquilamino" significa un radical amino disustituido con radicales alquilo lineales o ramificados, que pueden ser idénticos o diferentes, de 1 a 6 átomos de carbono.

45

El término "radical heterocíclico" significa un anillo basado en carbono de 5 a 8 átomos de carbono interrumpido con 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre azufre, nitrógeno y oxígeno, y preferiblemente una piridina, morfolina, piperidina, piperazina o tetrahidropiridina n-sustituida con un alquilo o con un alquilcarbamato en donde el grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

50

Entre los compuestos correspondientes a la fórmula general (I) anterior, se pueden mencionar los siguientes, solos o como mezcla:

Ácido 4-[3-(6-benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(5-terc-butil-6-isobutoxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(5-terc-butil-6-isobutoxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxipropenil]benzoico

55

- Ácido 4-[3-hidroxi-3-(5,5,8,8-tetrametil-4-(1-carboxietil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1-propinil]benzoico
- Ácido 2-hidroxi 4-[(E)-3-hidroxi-3-(5,5,8,8-tetrametil-4-(1-carboxietil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico
- 5 Ácido 2-hidroxi 4-[(E)-3-oxo-3-(5,5,8,8-tetrametil-4-(1-carboxietil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico
- Ácido 2-hidroxi 4-[3-hidroxi-3-(5,5,8,8-tetrametil-4-(1-carboxietil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1-propinil]benzoico
- 10 Ácido 4-[(E)-3-hidroxi-3-[4-(4-isopropil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]propenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[4-(4-isopropil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(4-isopropil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-1-propinil}benzoico
- Ácido 2-hidroxi 4-[(E)-3-hidroxi-3-[4-(4-isopropil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]propenil]benzoico
- 15 Ácido 2-hidroxi 4-[(E)-3-[4-(4-isopropil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 2-hidroxi 4-{3-hidroxi-3-[4-(4-isopropil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-1-propinil}benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-hidroxi-3-[4-(4-carboxietil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]propenil]benzoico
- 20 Ácido 4-[(E)-3-[4-(4-carboxietil-2-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(4-carboxietil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-1-propinil}benzoico
- Ácido 2-hidroxi 4-[(E)-3-hidroxi-3-[4-(4-carboxietil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]propenil]benzoico
- Ácido 2-hidroxi 4-[(E)-3-[4-(4-carboxietil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico
- 25 Ácido 2-hidroxi 4-{3-hidroxi-3-[4-(4-carboxietil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-1-propinil}benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-hidroxi-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]propenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico
- 30 Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-1-propinil}benzoico
- Ácido 2-hidroxi 4-[(E)-3-hidroxi-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]propenil]benzoico
- Ácido 2-hidroxi 4-[(E)-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico
- 35 Ácido 2-hidroxi 4-{3-hidroxi-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-1-propinil}benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-(4-benciloxi-3-terc-butil-5-piperid-1-ilfenil)-3-hidroxi]propenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-(4-benciloxi-3-terc-butil-5-piperid-1-ilfenil)-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 4-[3-(4-benciloxi-3-terc-butil-5-piperid-1-ilfenil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[4-benciloxi-3-terc-butil-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-hidroxi]propenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[4-benciloxi-3-terc-butil-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-oxopropenil]benzoico
- 40 Ácido 4-{3-[4-benciloxi-3-terc-butil-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-hidroxi-1-propinil}benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[4-benciloxi-3-terc-butil-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-hidroxi]propenil]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[4-benciloxi-3-terc-butil-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-oxopropenil]-2-hidroxibenzoico
- Ácido 4-{3-[4-benciloxi-3-terc-butil-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-hidroxi-1-propinil}-2-hidroxibenzoico
- 45 Ácido 4-[(E)-3-[4-bencilamino-3-terc-butil-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[3-(5-terc-butil)-4-(isobutilmetilamino)-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[4-bencilamino-3-terc-butil-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-hidroxi]propenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[4-(bencilmetilamino)-3-terc-butil-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-hidroxi]propenil]benzoico
- 50 Ácido 4-[(E)-3-[3-terc-butil-4-isobutilamino-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-hidroxi]propenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[3-terc-butil-4-(isobutilmetilamino)-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-hidroxi]propenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[3-terc-butil-4-isobutilamino-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[4-bencilamino-3-terc-butil-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
- 55 Ácido 4-[(E)-3-[6-bencilamino-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil]-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[6-(bencilmetilamino)-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil]-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[5-terc-butil-6-(isobutilmetilamino)-4'-metil-3-bifenilil]-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[6-bencilamino-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil]-3-hidroxi]propenil]benzoico
- 60 Ácido 4-[(E)-3-[6-bencilmetilamino)-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil]-3-hidroxi]propenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[5-terc-butil-6-(isobutilmetilamino)-4'-metil-3-bifenilil]-3-hidroxi]propenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[5-terc-butil-6-(isobutilmetilamino)-4'-metil-3-bifenilil]-3-hidroxi]propenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[6-bencilamino-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil]-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-[6-bencilmetilamino)-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil]-3-hidroxi-1-propinil]benzoico

- Ácido 4-[3-(5-terc-butil-6-isobutilamino-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-{3-[5-terc-butil-6-(isobutilmetilamino)-4'-metil-3-bifenilil]-3-hidroxi-1-propinil}benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-dimetilamino-5-terc-butilmetil-3-bifenilil)-3-hidroxi]propenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-dimetilamino-5-terc-butilmetil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 5 Ácido 4-[(E)-3-(6-dimetilamino-5-terc-butilmetil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-bencilamino-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-bencilmetilamino)-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil]-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(5,4'-di-terc-butil-6-isobutilamino-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 10 Ácido 4-[(E)-3-(5,4'-di-terc-butil-6-(isobutilmetilamino)-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-bencilamino-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil)-3-hidroxi]propenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-bencilmetilamino)-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil]-3-hidroxi]propenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-[5-terc-butil-6-isobutilamino-4'-metil-3-bifenilil]-3-hidroxi]propenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-[5-terc-butil-6-(isobutilmetilamino)-4'-metil-3-bifenilil]-3-hidroxi]propenil]benzoico
 15 Ácido 4-[3-(6-bencilamino-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[3-[6-(bencilmetilamino)-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil]-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[3-(5,4'-di-terc-butil-6-isobutilamino-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[3-[5,4'-di-terc-butil-6-(isobutilmetilamino)-3-bifenilil]-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-dimetilamino-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil)-3-hidroxi]propenil]benzoico
 20 Ácido 4-[(E)-3-(6-dimetilamino-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-[6-dimetilamino-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil]-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6,4'-di-terc-butil-5-dimetilamino-3-bifenilil)-3-hidroxi]propenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6,4'-di-terc-butil-5-dimetilamino-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-[3-(6,4'-di-terc-butil-5-dimetilamino-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 25 Ácido 4-[(E)-3-(6-terc-butil-5-dimetilamino-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi]propenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-terc-butil-5-dimetilamino-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-[3-(6-terc-butil-5-dimetilamino-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6,4'-di-terc-butil-5-isobutoxi-3-bifenilil)-3-hidroxi]propenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6,4'-di-terc-butil-5-isobutoxi-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 30 Ácido 4-[3-(6,4'-di-terc-butil-5-isobutoxi-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-terc-butil-5-isobutoxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi]propenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-terc-butil-5-isobutoxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-[3-(6-terc-butil-5-isobutoxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6,4'-di-terc-butil-5-benciloxi-3-bifenilil)-3-hidroxi]propenil]benzoico
 35 Ácido 4-[(E)-3-(6,4'-di-terc-butil-5-benciloxi-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-[3-(6,4'-di-terc-butil-5-benciloxi-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-terc-butil-5-benciloxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi]propenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-terc-butil-5-benciloxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-[3-(6-terc-butil-5-benciloxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 40 Ácido 6-[3-hidroxi-3-(5,5,8,8-tetrametil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1-propinil]nicotínico
 Ácido 6-{3-[4-(4-terc-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-hidroxi-1-propinil}nicotínico
 Ácido 6-[3-(6-benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]nicotínico
 Ácido 6-[3-(5-terc-butil-6-isobutoxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]nicotínico
 Ácido 6-[3-(6-benciloxi-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]nicotínico

45 Según la presente invención, los compuestos de fórmula (I) más particularmente preferidos son aquéllos para los cuales:

- R₁ representa (a) o (b) y
- X representa un radical CR₁₀R₁₁.

50 Un objeto de la presente invención son también procedimientos para preparar los compuestos de fórmula (I), en particular según los esquemas de reacción dados en la Figura 1.

55 Se da a continuación una descripción general de la preparación de los compuestos de las fórmulas generales 6 a 11.

Se puede obtener el compuesto 4, en el caso en que R = OR', a partir del compuesto 1 cuando R₂ = OR₂' por orto-yodación y O-alkilación (X = I), a partir del compuesto 2 cuando R₂ = NR'R'' por orto-yodación (X = I), y a partir del 3 por conversión del bromuro de 3 en ácido o aldehído tras litiación con butillitio, seguido de formilación y formación del trifluorometanosulfonilo sobre la función fenol del correspondiente éster o aldehído (X = OTf).

60 En el caso en que R = Br, se obtiene 4 a partir de 3 por O-alkilación o doble N-alkilación. Se prepara el intermediario 5, por ejemplo, a partir de la función yoduro del compuesto 4 (X = I) o de una función trifluorometanosulfonilo de 4 (X = OTf) por una copulación de Suzuki, Stille o Buchwald, respectivamente, con derivados estánicos o ácidos borónicos aromáticos, catalizada con un complejo de metal de transición, por ejemplo

tetrakis(trifenilfosfinopaladio).

Se pueden convertir los compuestos 5 para los cuales $R = COOR'$ en ácidos por saponificación, y luego en metilcetonas por reacción con metililitio: se obtienen así los compuestos 5 en los que $R = COMe$.

Cuando se obtienen los compuestos de estructura general 5, se obtienen los compuestos 6-11 del modo siguiente:

Se pueden obtener los compuestos 6 por formación de los ácidos correspondientes a los ésteres 5, seguida de conversión de estos ácidos en sus cloruros de ácido, por ejemplo por reacción con cloruro de tionilo. Estos cloruros de ácido pueden entonces copularse con derivados organometálicos de tipo naftilzinc o con ácidos naftoicos borónicos, en presencia de catalizadores basados en metales de transición, por ejemplo tetrakis(trifenilfosfinopaladio). Los precursores de los compuestos de estructura general 6 son generalmente obtenidos en forma de ésteres: los ácidos de estructura 6 pueden ser obtenidos por saponificación, por ejemplo por reacción con hidróxido de sodio.

Se pueden preparar los compuestos 7 formando un enlace de chalcona por reacción de la metilcetona de 7 con un correspondiente aldehído aromático en presencia de hidróxido de potasio.

Los compuestos de estructura general 8 pueden ser preparados a partir del aldehído 7 creando una función alcohol propargílico por adición de un anión propargílico, por ejemplo por reacción con bromuro de etinilmagnesio, seguido de copulación de Sonogashira con un haluro aromático, tal como, por ejemplo, ácido 4-yodobenzoico, en presencia de sales de cobre y de un catalizador basado en un complejo de metal de transición, tal como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfinopaladio).

Se pueden obtener los compuestos de estructura general 9 a partir de los compuestos de estructura 6, por ejemplo tras reducción o alquilación de la función carbonilo ($R_3, R_4 = OH, H$ o alquilo, respectivamente), o alternativamente por reducción, seguida de una deshidroxilación ($R_3, R_4 = H, H$), o acetalización de la función carbonilo ($R_3, R_4 = OR, OR$), o formación de una oxima sobre la función carbonilo de 6 por reacción con una correspondiente alcoxilamina o hidroxilo.

Los compuestos de estructura general 10 pueden ser obtenidos a partir de los compuestos de estructura 7, por ejemplo tras reducción o alquilación de la función carbonilo ($R_3, R_4 = OH, H$ o alquilo, respectivamente), por ejemplo por reacción con borohidruro de sodio o un haluro de alquilmagnesio.

Se pueden preparar los compuestos de estructura general 11 a partir de los compuestos de estructura 8, por oxidación del alcohol bencílico a una cetona ($R_3, R_4 = C=O$), por ejemplo tras reacción con óxido de manganeso, u oxidación seguida de formación de una oxima sobre la función carbonilo de 8 por reacción con una correspondiente alcoxilamina o hidroxilo ($R_3, R_4 = C=N-OR$), o deshidroxilación de la función alcohol bencílico ($R_3, R_4 = H, H$), por ejemplo por reacción con trietilsilano en presencia de trifluoruro de boro, o por oxidación y formación de un acetal ($R_3, R_4 = OAlq, OAlq$), o por oxidación y alquilación de la función carbonilo ($R_3, R_4 = Alquilo, OH$), por ejemplo por adición de un haluro de alquilmagnesio, o por O-alquilación de la función alcohol de 8 ($R_3, R_4 = OAlq, H$).

Los compuestos según la invención tienen propiedades inhibitorias sobre los receptores de tipo RAR. Esta actividad inhibitoria de los receptores RAR es medida en una prueba de transactivación por medio de la constante de disociación K_{dapp} (aparente) y la CI_{50} (concentración que inhibe el 50% de la actividad agonista de referencia).

Según la invención, la expresión "inhibidor de los receptores de tipo RAR" significa cualquier compuesto que, para al menos uno de los subtipos RAR, tenga una constante de disociación K_{dapp} inferior o igual a $1 \mu M$, y un valor de $CI_{50} \leq 100 \text{ nM}$, en una prueba de transactivación como se describe en el Ejemplo 10.

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

Un objeto de la presente invención son también los compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente como productos medicinales.

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

- 1) para tratar afecciones dermatológicas asociadas a un trastorno de la queratinización relacionado con la diferenciación y la proliferación celulares, especialmente para tratar el acné común, los comedones, los polimorfos, el acné rosácea, el acné noduloquístico, el acné conglobata, el acné senil y los acnés secundarios, tales como el acné solar, el acné relacionado con la medicación o el acné ocupacional;
- 2) para tratar otros tipos de trastornos de la queratinización, especialmente las ictiosis, las condiciones ictiosiformes, la enfermedad de Darier, la queratodermia palmoplantar, la leucoplaquia y las condiciones

leucoplaquiformes y el liquen cutáneo o mucoso (bucal);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Para la vía tópica, la composición farmacéutica según la invención está más particularmente destinada al tratamiento de la piel y de las membranas mucosas y puede estar en forma líquida, pastosa o sólida, y más particularmente en forma de ungüentos, cremas, leches, pomadas, polvos, almohadillas impregnadas, syndets, soluciones, geles,

sprays, espumas, suspensiones, barras, champús o bases de lavado. También puede estar en forma de suspensiones de microesferas o nanoesferas o de vesículas lipídicas o poliméricas o parches gelificados o poliméricos que permitan una liberación controlada.

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

10 Los compuestos de fórmula (I) según la invención encuentran también una aplicación en cosmética, en particular en la higiene corporal y capilar y especialmente para tratar la piel propensa al acné, para promover el rebrote del cabello o para limitar la pérdida de cabello, para combatir el aspecto grasiento de la piel o del cabello, en la protección contra los aspectos perjudiciales de la luz del sol o en el tratamiento de la piel fisiológicamente seca, y para prevenir y/o combatir el envejecimiento fotoinducido o cronológico.

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

Es también un objeto de la invención el uso cosmético de una composición que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento y/o la piel seca.

20 Es también un objeto de la invención el uso cosmético de una composición que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) para la higiene corporal o capilar.

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

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

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

- 35
- agentes hidratantes;
 - potenciadores del sabor;
 - agentes conservantes, tales como ésteres del ácido para-hidroxibenzoico;
 - estabilizadores;

40

 - reguladores de la humedad;
 - reguladores del pH;
 - modificadores de la presión osmótica;
 - emulsionantes;
 - agentes filtrantes de UV-A y UV-B;

45

 - antioxidantes, tales como α -tocoferol, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, superóxido dismutasa, ubiquinol o ciertos agentes quelantes de metales;
 - agentes despigmentantes, tales como hidroquinona, ácido azelaico, ácido cafeico o ácido cójico;
 - emolientes;
 - humectantes, por ejemplo glicerol, PEG 400, tiamorfolinona y sus derivados o urea;

50

 - agentes antiborreicos o antiacné, tales como S-carboximetilcisteína, S-bencilcisteamina, sus sales o sus derivados, o peróxido de benzóilo;
 - antibióticos, por ejemplo eritromicina y sus ésteres, neomicina, clindamicina y sus ésteres y tetraciclinas;
 - agentes antifúngicos, tales como ketoconazol o poli-4,5-metilen-3-isotiazolidonas;

55

 - agentes para promover el rebrote del cabello, por ejemplo Minoxidil (3-óxido de 2,4-diamino-6-piperidinopirimidina) y sus derivados, Diazóxido (1,1-dióxido de 7-cloro 3-metil-1,2,4-benzotiadiazina) y Fenitoína (5,4-difenilimidazolidino-2,4-diona);
 - agentes antiinflamatorios no esteroideos;
 - carotenoides y especialmente el β -caroteno;
 - agentes antipsoriásicos, tales como antralina y sus derivados;

60

 - ácido eicosa-5,8,11,14-tetraenoico y ácido eicosa-5,8,11-trienoico, y ésteres y amidas de los mismos;
 - retinoides, es decir, ligandos de los receptores RAR o RXR naturales o sintéticos;
 - corticosteroides o estrógenos;
 - α -hidroxiácidos y α -cetoácidos o sus derivados, tales como ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido glicérico o ácido ascórbico, y también sus sales,

amidas o ésteres, o β -hidroxiácidos o sus derivados, tales como ácido salicílico y sus sales, amidas o ésteres;

- bloqueantes de canales iónicos, tales como bloqueantes de los canales del potasio;

- o alternativamente, más particularmente para composiciones farmacéuticas, en combinación con productos medicinales que se sabe interfieren con el sistema inmune (por ejemplo, ciclosporina, FK 506, glucocorticoides, anticuerpos monoclonales, citoquinas o factores de crecimiento, etc.).

Por supuesto, un experto en la técnica cuidará de seleccionar el/los compuesto(s) eventual(es) que se han de añadir a estas composiciones de tal modo que las propiedades ventajosas intrínsecamente ligadas a la presente invención no resulten afectadas de forma adversa, o no lo sean substancialmente, por la adición contemplada.

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

EJEMPLO 1 - Ácido 4-[3-(6-benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico

a. 3-terc-Butil-4-hidroxi-5-yodobenzoico

Se disuelven 20 g (103 mmol) de ácido 3-terc-butil-4-hidroxibenzoico en 400 mL de metanol. Se añaden 4,12 g (103 mmol) de hidróxido de sodio y 15,4 g (103 mmol) de yoduro de sodio. Se enfría el medio de reacción a 0°C y se añaden 234 g (113 mmol) de hipoclorito de sodio al 3,6% lentamente. Se agita el medio a 0°C durante 2 horas y se trata entonces con una solución saturada de tiosulfato de sodio. Se acidifica la fase acuosa y se extrae con éter etílico. Se obtiene un sólido amarillo claro (m = 24,7 g; rendimiento = 75%; p.f. = 178°C).

b. 3-terc-Butil-4-hidroxi-5-yodobenzoato de metilo

Se disuelven 24,7 g (77 mmol) de ácido 3-terc-butil-4-hidroxi-5-yodobenzoico en 500 mL de metanol y 50 mL de THF. Se añaden 5 mL de ácido sulfúrico concentrado y se somete el medio de reacción a reflujo durante 18 horas. Se concentra el medio de reacción a presión reducida y se diluye luego en una mezcla de diclorometano/agua. Se lava la fase orgánica con agua y se concentra después a presión reducida. Se obtiene un sólido amarillo (m = 24,1 g; rendimiento = 94%; p.f. = 67°C).

c. 4-Benciloxi-3-terc-butil-5-yodobenzoato de metilo

Se disuelven 24,1 g (72 mmol) de 3-terc-butil-4-hidroxi-5-yodobenzoato de metilo en 200 mL de dimetilformamida. Se añaden 3,47 g (86 mmol) de hidruro de sodio al 60% lentamente y se agita el medio de reacción durante 1 hora. Se añaden entonces 9,4 mL (79 mmol) de bromuro de bencilo y se agita el medio a temperatura ambiente durante 2 horas y se hidroliza después y se extrae con éter etílico. Se lava la fase orgánica 3 veces con agua y luego se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía (eluyente: 98 heptano/2 acetato de etilo). Se obtiene un aceite amarillo (m = 24,3 g; rendimiento = 80%).

d. 6-Benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilcarboxilato de metilo

Se disuelven 12 g (28 mmol) de 4-benciloxi-3-terc-butil-5-yodobenzoato de metilo con 5,8 g (42 mmol) de ácido 4-metilbencenoborónico y 12,7 g (84 mmol) de fluoruro de cesio en 400 mL de dioxano. Se desgasifica el medio de reacción con un flujo de nitrógeno durante 15 minutos y se añaden entonces 1,7 g (1,4 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Se somete el medio de reacción a reflujo durante 4 horas y se enfría después y se hidroliza. Tras extracción con acetato de etilo, se filtra y concentra la fase orgánica. Se purifica el residuo por cromatografía (eluyente: 98 heptano/2 acetato de etilo): se obtiene un aceite incoloro (m = 9 g, rendimiento = 83%).

e. 6-Benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilcarbaldehído

Se disuelve 1 g (2,6 mmol) de 6-benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilcarboxilato de metilo en 40 mL de éter etílico anhidro y se enfría el medio a 0°C. Se añaden 130 mg (3,3 mmol) de hidruro de litio y aluminio y se agita el medio de reacción durante 1 hora. Se hidroliza la reacción por adición secuencial de 130 μ L de agua, 130 μ L de una solución de hidróxido de sodio al 15% y 400 μ L de agua. Se filtra el medio de reacción y se concentra el filtrado a presión reducida. Se disuelve el residuo obtenido en 30 mL de diclorometano y se añaden 2 g (23 mmol) de dióxido de manganeso. Se somete el medio a reflujo durante 5 horas y se filtra a través de Celite. Se obtiene un aceite amarillo (m = 780 mg; rendimiento = 85%).

f. 1-(6-Benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)prop-2-in-1-ol

Se disuelven 780 mg (2,2 mmol) de 6-benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilcarbaldehído en 50 mL de THF y se enfría el medio de reacción a 0°C. Se añaden lentamente 5,7 mL (2,8 mmol) de una solución de bromuro de etinilmagnesio 0,5 M. Se agita el medio a 0°C durante 2 horas y se trata entonces la reacción con una solución saturada de cloruro de amonio. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice (eluyente: 9 heptano/1 acetato de etilo). Se obtiene un aceite amarillo (m = 740 mg; rendimiento = 89%).

g. Ácido 4-[3-(6-benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico

Se disuelven 740 mg (1,9 mmol) de 1-(6-benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)prop-2-in-1-ol en 15 mL de trietilamina y 1 mL de dimetilformamida. Se añaden 390 mg (1,6 mmol) de ácido 4-yodobenzoico y 30 mg (0,15 mmol) de yoduro de cobre. Se desgasifica el medio con un flujo de nitrógeno y se añaden entonces 56 mg (0,08 mmol) de bis(trifenilfosfino)dichloropaldio. Se agita el medio de reacción durante 14 horas a temperatura ambiente y se trata luego con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución de ácido clorhídrico 1 N y se seca y concentra después. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice (eluyente: 1 heptano/ 1 acetato de etilo). Se recrystaliza entonces el sólido obtenido en una mezcla de heptano/éter. Se obtiene un sólido blanco (m = 270 mg; rendimiento = 35%; p.f. = 170°C).

¹H RMN/CDCI₃+DMSO 1,38 (s, 9H) ; 2,29 (s, 3H); 4,37 (s, 2H); 5,50 (s, 1H); 5,57 (s, 1H); 7,03 (d, J=6Hz, 2H); 7,11 (d, J=8Hz, 2H); 7,17-7,20 (m, 2H); 7,36 (s, 1H); 7,42-7,5,(m, 5H); 7,51 (s, 1H); 7,9 (d, J=8Hz, 2H).

EJEMPLO 2 - Ácido 4-[(E)-3-(6-benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico

a. 1-(6-Benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)etanona

Se disuelven 2 g (5,1 mmol) de 6-benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilcarboxilato de metilo (Ejemplo 1, d) en 30 mL de THF, 15 mL de metanol y 2 mL de agua. Se añaden 320 mg (7,7 mmol) de hidróxido de litio hidrato y se somete el medio de reacción a reflujo durante 5 horas y se enfría después. Se neutraliza el medio con una solución 1 N de ácido clorhídrico y se extrae entonces el medio con éter etílico. Se obtiene un polvo blanco (p.f. = 196°C), que se disuelve en 10 mL de éter etílico y 5 mL de THF. Se enfría el medio a -78°C y se añaden luego 11 mL (11 mmol) de una solución 1 N de metililitio gota a gota. Se agita el medio a esta temperatura durante 3 horas y se trata después con 5 mL de cloruro de trimetilsililo. Se hidroliza el medio con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae luego con éter etílico. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía (eluyente: 9 heptano/ 1 acetato de etilo). Se obtiene un sólido cristalino amarillo (m = 1,1 g; rendimiento = 60%; p.f. = 104°C).

b. Ácido 4-[(E)-3-(6-benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico

Se disuelven 970 mg (2,6 mmol) de 1-(6-benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)etanona en 40 mL de metanol. Se añaden 350 mg (2,3 mmol) de 4-carboxibenzaldehído, seguido de 1,23 mL (10 mmol) de KOH al 47%. Se agita el medio de reacción durante 36 horas y se acidifica después con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae el medio con acetato de etilo y se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice. Se recrystaliza el sólido obtenido en una mezcla de éter etílico/heptano. Se obtiene un polvo amarillo (m = 500 mg; rendimiento = 38%; p.f. = 208°C).

¹H RMN/CDCI₃ 1,50 (s, 9H); 2,42 (s, 3H); 4,55 (s, 2H); 7,13-7,25 (m, 2H); 7,28-7,30 (m, 5H); 7,56 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,66 (d, J=16Hz, 1H); 7,75 (d, J=8Hz, 2H); 7,85-7,90 (m, 2H); 8,10 (s, 1H); 8,17 (d, J=8Hz, 2H).

EJEMPLO 3 - Ácido 4-[(E)-3-(5-terc-butil-6-isobutoxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico

a. 5-terc-Butil-6-hidroxi-4'-metil-3-bifenilcarboxilato de metilo

Se disuelven 5,4 g (14 mmol) de 6-benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilcarboxilato de metilo (Ejemplo 1, d) en 100 mL de acetonitrilo. Se añaden 6 mL (41 mmol) de yoduro de trimetilsililo y se calienta la mezcla a 50°C durante 24 horas. Tras extracción, se somete el residuo obtenido a condiciones de esterificación similares a las del Ejemplo 1 b y se purifica el residuo obtenido por cromatografía. Se obtiene un sólido blanco (m = 1,6 g, rendimiento = 36%; p.f. = 105°C).

b. 5-terc-Butil-6-isobutoxi-4'-metil-3-bifenilcarboxilato de metilo

De un modo similar al del Ejemplo 1 c, por reacción de 1,57 g (5,3 mmol) de 5-terc-butil-6-hidroxi-4'-metil-3-bifenilcarboxilato de metilo con 1,14 mL (10,5 mmol) de bromuro de isobutilo. Se obtiene un aceite amarillo (m = 1.8 g; rendimiento = 95%).

c. 1-(5-terc-Butil-6-isobutoxi-4'-metil-3-bifenilil)etanona

De un modo similar al del Ejemplo 2 a, por reacción de 1,8 g (5,1 mmol) de 5-terc-butil-6-isobutoxi-4'-metil-3-bifenilcarboxilato de metilo con 330 mg (7,9 mmol) de hidróxido de litio hidrato, seguido de reacción del ácido obtenido (1,2 g; 3,8 mmol) con 11 mL (11 mmol) de una solución 1 M de metililitio. Se obtiene un aceite incoloro (m = 1 g; rendimiento = 54%).

d. Ácido 4-[(E)-3-(5-terc-butil-6-isobutoxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico

De un modo similar al del Ejemplo 2 b, por reacción de 1 g (2,9 mmol) de 1-(5-terc-butil-6-isobutoxi-4'-metil-3-bifenilil)etanona con 400 mg (2,6 mmol) de 4-carboxibenzaldehído. Se obtiene un sólido amarillo (m = 700 mg; rendimiento = 50%; p.f. = 243°C).

^1H RMN/ CDCl_3 0,78 (d, J=8Hz, 6H); 1,51 (s, 9 H); 1,75-1,9 (m, 1H); 2,44 (s, 3H); 3,27 (d, J=4Hz, 2H); 7,27 (d, J=8Hz, 2H); 7,46 (d, J=8Hz, 2H); 7,65 (d, J=16Hz, 1H); 7,74 (d, J=8Hz, 2H); 7,82-7,84 (m, 2H); 8,06 (s, 1H); 8,16 (d, J=8Hz, 2H).

EJEMPLO 4 - Ácido 4-[(E)-3-(5-terc-butil-6-isobutoxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxiopropenil]benzoico

Se disuelven 440 mg (0,9 mmol) de ácido 4-[(E)-3-(5-terc-butil-6-isobutoxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico en 50 mL de metanol. Se añaden 450 mg (1,2 mmol) de cloruro de cerio heptahidrato y se agita el medio durante 30 minutos. Se añaden entonces 70 mg (1,9 mmol) de borohidruro de sodio y se agita el medio de reacción durante 15 minutos hasta decolorarse por completo, y se trata después con una solución saturada de cloruro de amonio. Se purifica el residuo obtenido tras extracción con acetato de etilo por cromatografía (eluyente: 1 heptano/ 1 acetato de etilo). Se obtiene un sólido cristalino blanco tras recristalización en una mezcla de heptano/acetato de etilo (m = 180 mg; rendimiento = 42%; p.f. = 175°C).

^1H RMN/ CDCl_3 +DMSO; 0,71 (d, J=8Hz, 6H); 1,42 (s, 9 H); 1,7 (m, 1H); 2,39 (s, 3H); 3,15 (d, J=8Hz, 2H); 5,34 (d, J=6Hz, 1H); 6,53 (d, J=8Hz, 1H); 6,73 (d, J=12,4Hz, 1H); 7,16-7,18 (m, 2H); 7,33 (s, 1H); 7,38-7,43 (m, 4H); 7,97 (d, J=8Hz, 2H).

EJEMPLO 5 - Ácido 4-[3-hidroxi-3-(5,5,8,8-tetrametil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1-propinil]benzoico

a. 1,1,1-Trifluorometanosulfonato de 3-formil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo

Se disuelven 6 g (26 mmol) de 4-hidroxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarbaldehído (Ejemplo 16 a) en 150 mL de diclorometano. Se añaden 6,8 mL (39 mmol) de trietilamina, seguido de adición gota a gota de una solución de 10,4 g (29 mmol) de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-trifluorometanosulfonilmetanosulfonamida en 50 mL de diclorometano. Se añade una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina y se agita el medio de reacción durante 48 horas a temperatura ambiente. Después del tratamiento habitual con una solución saturada de cloruro de amonio, se purifica el residuo obtenido por cromatografía (eluyente: 5 acetato de etilo/95 heptano). Se obtiene un sólido cristalino blanco (m = 8,9 g; rendimiento = 94%; p.f. = 70°C).

b. 5,5,8,8-Tetrametil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarbaldehído

Se disuelven 1,4 g (3,8 mmol) de 1,1,1-trifluorometanosulfonato de 3-formil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo en 50 mL de DME, seguido de 625 mg (4,6 mmol) de ácido p-tolilborónico. Se añaden 485 mg (11,4 mmol) de cloruro de litio y 4,6 mL (9,2 mmol) de una solución 2 M de carbonato de potasio al medio de reacción, que se desgasifica entonces con un flujo de nitrógeno y se calienta luego a 90°C. Se añaden 220 mg de tetrakis(trifenilfosfino)paladio y se agita el medio de reacción a reflujo durante 20 horas, se hidroliza después y se extrae con acetato de etilo. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía, para obtener un aceite de color naranja (m = 980 mg; rendimiento = 85%).

c. 1-(5,5,8,8-Tetrametil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)prop-2-in-1-ol

De un modo similar al del Ejemplo 1 f, por reacción de 950 mg (3,1 mmol) de 5,5,8,8-tetrametil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarbaldehído con 4,5 mL (4,5 mmol) de una solución 1 N de bromuro de etinilmagnesio. Se

obtiene un aceite incoloro (m = 1 g; rendimiento = 98%).

d. Ácido 4-[3-hidroxi-3-(5,5,8,8-tetrametil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1-propinil]benzoico

- 5 De un modo similar al del Ejemplo 1 g, por reacción de 950 mg (2,9 mmol) de 1-(5,5,8,8-tetrametil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)prop-2-in-1-ol con 595 mg (2,4 mmol) de ácido 4-yodobenzoico en presencia de 47 mg de yoduro de cobre y 54 mg de bis(trifenilfosfina)dichloropaladio. Se obtiene el producto deseado en forma de cristales blancos. (m = 1 g; rendimiento = 81%; p.f. = 207°C).
- 10 ¹H RMN (DMSO): 1,07 (s, 6H); 1,38 (s, 6H); 1,59-1,61 (m, 2H); 1,73-1,76 (m, 2H); 2,41 (s, 3H); 5,62 (a, J = 5,1 Hz, 1H); 6,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 6,91 (s, 1H); 7,18-7,24 (m, 4H); 7,61 (m, 1H); 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 13,4 (s amplio, 1H).

15 **EJEMPLO 6** - Ácido 4-{3-[4-(4-terc-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-hidroxi-1-propinil}benzoico

a. 4-(4-terc-Butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarbaldehído

- 20 De un modo similar al del Ejemplo 21 b, por reacción de 5 g (14 mmol) de 1,1,1-trifluorometanosulfonato de 3-formil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo (Ejemplo 21 a) con 2,85 g (16 mmol) de ácido 4-terc-butilfenilborónico, en presencia de 1,17 g (28 mmol) de cloruro de litio, 16 mL (32 mmol) de una solución 2 M de carbonato de potasio y 800 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Se obtiene el producto en forma de cristales blancos (m = 3,1 g; rendimiento = 65%, p.f. = 129°C).

25 b. 1-[4-(4-terc-Butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]prop-2-in-1-ol

- De un modo similar al del Ejemplo 1 f, por reacción de 350 mg (1 mmol) de 4-(4-terc-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenocarbaldehído con 2,6 mL (1,3 mmol) de una solución 0,5 N de bromuro de etinilmagnesio. Se obtienen cristales blancos (m = 300 mg; rendimiento = 80%).

30

c. Ácido 4-[3-hidroxi-3-(5,5,8,8-tetrametil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)prop-1-inil]benzoico

- 35 De un modo similar al del Ejemplo 1 g, por reacción de 300 mg (0,8 mmol) de 1-[4-(4-terc-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]prop-2-in-1-ol con 166 mg (0,7 mmol) de ácido 4-yodobenzoico en presencia de 7 mg de yoduro de cobre y 12 mg de bis(trifenilfosfina)dichloropaladio. Se obtiene el producto deseado en forma de cristales blancos (m = 280 mg; rendimiento = 72%; p.f. = 180°C).

40 ¹H RMN (DMSO) 1,02 (s, 6H); 1,33 (m, 15H); 1,55 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 5,55 (s, 1H); 6,10 (s, 1H); 6,85 (d, 1H, 4Hz); 7,18 (-d, 2H, 1,6Hz); 7,38 (d, 2H, 8,4Hz); 7,50 (d, 2H, 8Hz); 7,54 (d, 1H, 2Hz); 7,91 (d, 2H, 8Hz).

40

EJEMPLO 7 - Ácido 4-(E)-3-oxo-3-(5,5,8,8-tetrametil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico

a. 1,1,1-Trifluorometanosulfonato de 3-acetil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo

- 45 De un modo similar al del Ejemplo 21a, por reacción de 8,2 g (33 mmol) de 1-(4-hidroxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)etanona (Ejemplo 20 a) con 13 g (36 mmol) de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-trifluorometanosulfonilmetanosulfonamida y 8,7 mL (50 mmol) de diisopropiletilamina. Se obtiene un sólido blanco (m = 11,2 g; rendimiento = 90%).

50 b. 1-(5,5,8,8-Tetrametil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)etanona

- 55 De un modo similar al del Ejemplo 21 b, por reacción de 1,4 g (3,7 mmol) de 1,1,1-trifluorometanosulfonato de 3-acetil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo con 625 mg (4,6 mmol) de ácido p-tolilborónico, 485 mg (11,4 mmol) de cloruro de litio, 4,6 mL (9,2 mmol) de una solución 2 M de carbonato de potasio y 220 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Se obtiene el producto deseado en forma de cristales blancos (m = 830 mg; rendimiento = 70%; p.f. = 102°C).

c. Ácido 4-[(E)-3-oxo-(5,5,8,8-tetrametil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico

- 60 De un modo similar al del Ejemplo 2b, por reacción de 770 mg (2,4 mmol) de 1-(5,5,8,8-tetrametil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)etanona con 320 mg (2,2 mmol) de 4-carboxibenzaldehído y 1,2 mL (10 mmol) de KOH al 47%. Se obtiene el producto deseado en forma de cristales blancos (m = 780 mg; rendimiento = 72%; p.f. = 242°C).

^1H RMN (CDCl_3): 1,10 (s, 6H); 1,42 (s, 6H); 1,61-1,64 (m, 2H); 1,74-1,77 (m, 2H); 2,43 (s, 3H); 7,20-7,22 (m, 4H); 7,43 (s, 1H); 7,54 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H); 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,80 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

5 **EJEMPLO 8** - Ácido 4-((E)-3-[4-(4-terc-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico

a. 1-[4-(4-terc-Butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]etanona

10 De un modo similar al del Ejemplo 2 b, por reacción de 1,3 g (3,4 mmol) de 1,1,1-trifluorometanosulfonato de 3-acetil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo con 600 mg (4,4 mmol) de ácido 4-terc-butilfenilborónico, 450 mg (10,8 mmol) de cloruro de litio, 4,6 mL (9,2 mmol) de una solución 2 M de carbonato de potasio y 220 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Se obtiene el producto deseado en forma de cristales blancos ($m = 812$ mg; rendimiento = 66%; p.f. = 134°C).

15 b. Ácido 4-((E)-3-[4-(4-terc-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico

20 De un modo similar al del Ejemplo 2b, por reacción de 710 mg (2,0 mmol) de 1-[4-(4-terc-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]etanona con 260 mg (1,8 mmol) de 4-carboxibenzaldehído y 1,0 mL (8 mmol) de KOH al 47%. Se obtiene el producto deseado en forma de cristales blancos ($m = 590$ mg; rendimiento = 61%; p.f. = 241°C).

^1H RMN (CDCl_3): 1,02 (s, 6H); 1,32 (s, 9H); 1,37 (s, 6H); 1,54-1,57 (m, 2H); 1,68-1,71 (m, 2H); 7,15-7,17 (m, 2H); 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,48 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H); 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,73 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H); 8,00 (s, 1H); 8,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

25 **EJEMPLO 9** - Ácido 4-[(E)-3-hidroxi-3-(5,5,8,8-tetrametil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico

30 De un modo similar al del Ejemplo 4 a, por reacción de 400 mg (0,88 mmol) de ácido 4-[(E)-3-oxo-3-(5,5,8,8-tetrametil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico (Ejemplo 23) con 428 mg de cloruro de cerio heptahidrato y 40 mg de borohidruro de sodio. Se obtiene el producto deseado en forma de un sólido blanco ($m = 200$ mg; rendimiento = 50%; p.f. = 179°C).

^1H RMN (CDCl_3): 1,05 (s, 6H); 1,36 (s, 6H); 1,56-1,58 (m, 2H); 1,70-1,72 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 5,26 (d, $J = 7$ Hz, 1H); 6,51 (dd, $J_1 = 15,8$ Hz, $J_2 = 6$ Hz, 1H); 6,72 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 6,82 (s, 1H); 7,10-7,15 (m, 4H); 7,43 (s, 1H); 7,43-7,59 (m, 3H); 8,25 (s amplio, 2H).

35 **EJEMPLO 10** – PRUEBA DE TRANSACTIVACIÓN

40 La activación de los receptores con un agonista (activador) en células HeLa da lugar a la expresión de un gen indicador, la luciferasa, que, en presencia de un substrato, genera luz. La activación de los receptores puede ser así medida cuantificando la luminiscencia producida después de incubarse las células en presencia de un agonista de referencia. Los productos inhibidores desplazan al agonista de su sitio, evitando de este modo la activación del receptor. Se mide la actividad cuantificando la reducción en la luz producida. Esta medición hace posible determinar la actividad inhibitoria de los compuestos según la invención.

45 Determinación de la K_{dapp} :

En este estudio, se determina una constante que representa la afinidad de la molécula por el receptor. Como este valor puede fluctuar dependiendo de la actividad basal y de la expresión del receptor, se hace referencia a él como la K_d aparente (K_{dapp}).

50 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-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico, en placas de 96 pocillos. Se usa 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 una concentración del agonista de referencia, el ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico. También se toman mediciones para el agonista total (ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico) y el agonista inverso, el ácido 4-((E)-3-[4-(4-terc-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico, que son controles.

60 Estas curvas cruzadas hacen posible la determinación de los valores de la CA_{50} (concentración a la cual se observa un 50% de activación) para el ligando de referencia a varias concentraciones de producto de ensayo. Estos valores de CA_{50} son utilizados para calcular la regresión de Schild representando una línea recta correspondiente a la ecuación de Schild ("*Quantitation in receptor pharmacology*", Terry P. Kenakin, *Receptors and Channels*, 2001, *Z*, 371-

385).

En el caso de un antagonista, se calcula un valor de CI_{50} (concentración que inhibe el 50% de la actividad) representando la curva del producto a la concentración del ligando de referencia que da un 80% de activación.

Las líneas celulares HeLa utilizadas son transfectantes estables que contienen los plásmidos ERE- β Glob-Luc-SV-Neo (gen indicador) y RAR (α , β , γ) ER-DBD-puro. Estas células son inoculadas en placas de 96 pocillos a razón de 10.000 células por pocillo en 100 μ l de medio DMEM sin rojo fenol y suplementado con un 10% de suero de ternera desgrasado. Se incuban entonces las placas a 37°C y con un 7% de CO_2 durante 4 horas.

Se añaden las diversas diluciones de los productos de ensayo, del ligando de referencia (ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico), del control del 100% (ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico 100 nM) y del control del 0% (ácido 4-[(E)-3-[4-(4-terc-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico 500 nM) a razón de 5 μ l por pocillo. Se incuban entonces las placas durante 18 horas a 37°C y con un 7% de CO_2 .

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

	RAR ALFA		RAR BETA		RAR GAMMA	
	CI_{50} (nM)	Kd app (nM)	CI_{50} (nM)	Kd app (nM)	CI_{50} (nM)	Kd app (nM)
Ej. 9	437,5	250	800	500	75	30
Ej. 8	3,5	2	6,4	4	0,625	0,25
Ej. 5	7.000	4.000	96	60	37,5	15
Ej. 7	1,75	1	0,4	0,25	2,5	1

Los resultados obtenidos con los compuestos según la invención muestran claramente valores de Kd app \leq 100 nM y un valor de $CI_{50} \leq$ 100 nM para al menos uno de los subtipos de receptor, demostrando esto claramente una reducción en la señal y en la luminiscencia en presencia del agonista de referencia. Los compuestos según la invención son por lo tanto claramente inhibidores de los receptores del ácido retinoico (RAR).

EJEMPLO 11: EJEMPLOS DE FORMULACIÓN

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

A – VÍA ENTERAL

(a) Tableta de 0,2 g

- Compuesto del Ejemplo 6	0,001 g
- Almidón	0,114 g
- Fosfato dicálcico	0,020 g
- Sílice	0,020 g
- Lactosa	0,030 g
- Talco	0,010 g
- Estearato de magnesio	0,005 g

(b) Suspensión bebible en ampollas de 5 ml

- Compuesto del Ejemplo 7	0,001 g
- Glicerol	0,500 g
- Sorbitol al 70%	0,500 g
- Sacarinato de sodio	0,010 g
- Para-hidroxibenzoato de metilo	0,040 g
- Saborizante	cs
- Agua purificada	5 ml

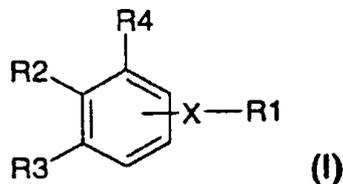
	(c) Tableta de 0,8 g		
5	- Compuesto del Ejemplo 9		0,500 g
	- Almidón pregelatinizado		0,100 g
	- Celulosa microcristalina		0,115 g
	- Lactosa		0,075 g
	- Estearato de magnesio		0,010 g
10	(d) Suspensión bebible en ampollas de 10 ml		
	- Compuesto del Ejemplo 2		0,200 g
	- Glicerol		1,000 g
	- Sorbitol al 70%		1,000 g
15	- Sacarinato de sodio		0,010 g
	- Para-hidroxibenzoato de metilo		0,080 g
	- Saborizante		cs
	- Agua purificada	cs	10 ml
20	B – VÍA PARENTERAL		
	(a) Composición		
25	- Compuesto del Ejemplo 3		0,002 g
	- Oleato de etilo	cs	10 g
	(b) Composición		
30	- Compuesto del Ejemplo 1		0,05%
	- Polietilenglicol		20%
	- Solución de NaCl al 0,9%	cs	100
	(c) Composición		
35	- Compuesto del Ejemplo 3		2,5%
	- Polietilenglicol 400		20%
	- Solución de NaCl al 0,9%	cs	100
	(d) Composición inyectable de ciclodextrina		
40	- Compuesto del Ejemplo 3		0,1 mg
	- β-Ciclodextrina		0,10 g
	- Agua para inyección	cs	10,00 g
45	C – VÍA TÓPICA		
	(a) Ungüento		
50	- Compuesto del Ejemplo 2		0,020 g
	- Miristato de isopropilo		81,700 g
	- Fluido de gelatina líquida de petróleo		9,100 g
	- Sílice ("Aerosil 200", vendida por Degussa)		9,180 g
	(b) Ungüento		
55	- Compuesto del Ejemplo 5		0,300 g
	- Gelatina blanca de petróleo Codex	cs	100 g
	(c) Crema de agua-en-aceite no iónica		
60	- Compuesto del Ejemplo 4		0,100 g
	- Mezcla de alcoholes de lanolina emulsionantes, ceras y aceites ("Anhydrous Eucerin", vendida por BDF)		39,900 g
	- Para-hidroxibenzoato de metilo		0,075 g

ES 2 361 303 T3

	- Para-hidroxibenzoato de propilo		0,075 g
	- Agua desmineralizada estéril	cs	100 g
	(d) Loción		
5	- Compuesto del Ejemplo 9		0,100 g
	- Polietilenglicol (PEG 400)		69,900 g
	- Etanol al 95%		30,000 g
10	(e) Ungüento hidrofóbico		
	- Compuesto del Ejemplo 2		0,300 g
	- Miristato de isopropilo		36,400 g
	- Aceite de silicona ("Rhodorsil 47 V 300", vendido por Rhône-Poulenc)		36,400 g
15	- Cera de abejas		13,600 g
	- Aceite de silicona ("Abil 300 000 cst", vendido por Goldschmidt)	cs	100 g
	(f) Crema de aceite-en-agua no iónica		
20	- Compuesto del Ejemplo 6		1,000 g
	- Alcohol cetílico		4,000 g
	- Monoestearato de glicerilo		2,500 g
	- Estearato de PEG-50		2,500 g
	- Manteca de karité		9,200 g
25	- Propilenglicol		2,000 g
	- Para-hidroxibenzoato de metilo		0,075 g
	- Para-hidroxibenzoato de propilo		0,075 g
	- Agua desmineralizada estéril	cs	100 g

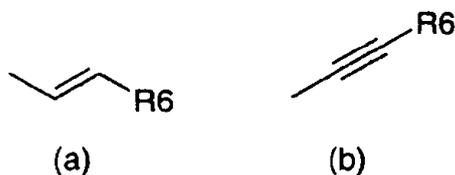
REIVINDICACIONES

1. Compuestos que corresponden a la fórmula (I) siguiente:



5 donde:

- R₁ representa un radical de las fórmulas (a) a (b) siguientes:



10 teniendo R₆ los significados dados a continuación;

- cada uno de los radicales R₂ y R₃, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, un radical -OR₇ o un radical -NR₈R₉,

o R₂ y R₃, tomados conjuntamente, forman un anillo de 6 miembros eventualmente sustituido con radicales alquilo lineales o ramificados de 1 a 3 carbonos, teniendo R₇, R₈ y R₉ los significados dados a continuación;

15 - R₄ representa un radical arilo o un anillo basado en carbono de 5 a 8 átomos de carbono interrumpido con 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre azufre, nitrógeno y oxígeno;

- X representa un radical -CR₁₀R₁₁, un radical -C=O o un radical -C=N-OR₁₂, teniendo R₁₀, R₁₁ y R₁₂ los significados dados a continuación;

20 - R₆ representa un radical seleccionado entre:



25 teniendo R₁₃ y R₁₄ los significados dados a continuación;

- R₇ representa un átomo de hidrógeno, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical bencilo eventualmente sustituido con un alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, un halógeno o un radical dialquilamino o alcoxi;

- R₈ y R₉, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o un radical bencilo;

- R₁₀ representa un átomo de hidrógeno o un radical -OH;

30 - R₁₁ y R₁₂, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono;

- R₁₃ representa un grupo hidroxilo, alcoxi, monoalquilamino o dialquilamino;

- R₁₄ representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo o un radical amino;

, **caracterizados por** tomar dichos compuestos, solos o como mezcla, entre el grupo consistente en:

35 Ácido 4-[3-(6-benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico

Ácido 4-[(E)-3-(6-benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico

- Ácido 4-((E)-3-oxo-3-(5,5,8,8-tetrametil-4-(1-carboxietil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico
- Ácido 4-[3-hidroxi-3-(5,5,8,8-tetrametil-4-(1-carboxietil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1-propinil]benzoico
- 5 Ácido 2-hidroxi 4-((E)-3-hidroxi-3-(5,5,8,8-tetrametil-4-(1-carboxietil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico
- Ácido 2-hidroxi 4-[(E)-3-oxo-3-(5,5,8,8-tetrametil-4-(1-carboxietil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)propenil]benzoico
- 10 Ácido 2-hidroxi 4-[3-hidroxi-3-(5,5,8,8-tetrametil-4-(1-carboxietil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1-propinil]benzoico
- Ácido 4-((E)-3-hidroxi-3-[4-(4-isopropil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]propenil]benzoico
- Ácido 4-((E)-3-[4-(4-Isopropil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(4-isopropil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-1-propinil}benzoico
- 15 Ácido 2-hidroxi 4-((E)-3-hidroxi-3-[4-(4-isopropil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]propenil]benzoico
- Ácido 2-hidroxi 4-((E)-3-[4-(4-isopropil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico
- 20 Ácido 2-hidroxi 4-{3-hidroxi-3-[4-(4-isopropil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-1-propinil}benzoico
- Ácido 4-((E)-3-hidroxi-3-[4-(4-carboxietil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]propenil]benzoico
- Ácido 4-((E)-3-[4-(4-carboxietil-2-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(4-carboxietil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-1-propinil}benzoico
- Ácido 2-hidroxi 4-((E)-3-hidroxi-3-[4-(4-carboxietil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]propenil]benzoico
- 25 Ácido 2-hidroxi 4-((E)-3-[4-(4-carboxietil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 2-hidroxi 4-{3-hidroxi-3-[4-(4-carboxietil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-1-propinil}benzoico
- 30 Ácido 4-((E)-3-hidroxi-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]propenil]benzoico
- Ácido 4-((E)-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 4-{3-hidroxi-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-1-propinil}benzoico
- Ácido 2-hidroxi 4-((E)-3-hidroxi-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]propenil]benzoico
- 35 Ácido 2-hidroxi 4-((E)-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 2-hidroxi 4-{3-hidroxi-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-1-propinil}benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-(4-benciloxi-3-terc-butil-5-piperid-1-ilfenil)-3-hidroxi]propenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-(4-benciloxi-3-terc-butil-5-piperid-1-ilfenil)-3-oxopropenil]benzoico
- 40 Ácido 4-[3-(4-benciloxi-3-terc-butil-5-piperid-1-ilfenil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
- Ácido 4-((E)-3-[4-benciloxi-3-terc-butil-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-hidroxi]propenil]benzoico
- Ácido 4-((E)-3-[4-benciloxi-3-terc-butil-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-oxopropenil]benzoico
- 45 Ácido 4-((E)-3-[4-benciloxi-3-terc-butil-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
- Ácido 4-((E)-3-[4-benciloxi-3-terc-butil-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-hidroxi]propenil]benzoico
- Ácido 4-((E)-3-[4-benciloxi-3-terc-butil-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 4-((E)-3-[3-terc-butil-4-isobutilamino-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-oxopropenil]benzoico
- 50 Ácido 4-((E)-3-[3-terc-butil-4-isobutilamino-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-hidroxi]propenil]benzoico
- Ácido 4-((E)-3-[3-terc-butil-4-isobutilamino-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 4-((E)-3-[3-terc-butil-4-isobutilamino-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-hidroxi]propenil]benzoico
- 55 Ácido 4-((E)-3-[3-terc-butil-4-isobutilamino-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 4-((E)-3-[3-terc-butil-4-isobutilamino-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
- Ácido 4-((E)-3-[3-terc-butil-4-isobutilamino-5-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-(6-bencilamino-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
- 60 Ácido 4-[(E)-3-(6-bencilamino-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-(6-bencilamino-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi]propenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-(6-bencilamino-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-(5-terc-butil-6-isobutilamino-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-(5-terc-butil-6-isobutilamino-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi]propenil]benzoico
- Ácido 4-[(E)-3-(5-terc-butil-6-isobutilamino-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico

- Ácido 4-[3-(6-bencilamino-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-{3-[(6-bencilmetilamino)-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil]-3-hidroxi-1-propinil}benzoico
 Ácido 4-[3-(5-terc-butil-6-isobutilamino-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 5 Ácido 4-{3-[5-terc-butil-6-(isobutilmetilamino)-4'-metil-3-bifenilil]-3-hidroxi-1-propinil}benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-dimetilamino-5-terc-butilmetil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-dimetilamino-5-terc-butilmetil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-dimetilamino-5-terc-butilmetil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-bencilamino-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-bencilmetilamino)-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil]-3-oxopropenil]benzoico
 10 Ácido 4-[(E)-3-(5,4'-di-terc-butil-6-isobutilamino-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(5,4'-di-terc-butil-6-(isobutilmetilamino)-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-bencilamino-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-bencilmetilamino)-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil]-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 15 Ácido 4-[(E)-3-(5-terc-butil-6-isobutilamino-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(5-terc-butil-6-(isobutilmetilamino)-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[3-(6-bencilamino-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-{3-[6-(bencilmetilamino)-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil]-3-hidroxi-1-propinil}benzoico
 Ácido 4-[3-(5,4'-di-terc-butil-6-isobutilamino-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 20 Ácido 4-{3-[5,4'-di-terc-butil-6-(isobutilmetilamino)-3-bifenilil]-3-hidroxi-1-propinil}benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-dimetilamino-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-dimetilamino-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-{3-[6-dimetilamino-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil]-3-hidroxi-1-propinil}benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6,4'-di-terc-butil-5-dimetilamino-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6,4'-di-terc-butil-5-dimetilamino-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 25 Ácido 4-[3-(6,4'-di-terc-butil-5-dimetilamino-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-terc-butil-5-dimetilamino-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-terc-butil-5-dimetilamino-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-[3-(6-terc-butil-5-dimetilamino-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 30 Ácido 4-[(E)-3-(6,4'-di-terc-butil-5-isobutoxi-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6,4'-di-terc-butil-5-isobutoxi-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6,4'-di-terc-butil-5-isobutoxi-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-terc-butil-5-isobutoxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-terc-butil-5-isobutoxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 35 Ácido 4-[3-(6-terc-butil-5-isobutoxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6,4'-di-terc-butil-5-benciloxi-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6,4'-di-terc-butil-5-benciloxi-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 Ácido 4-[3-(6,4'-di-terc-butil-5-benciloxi-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-terc-butil-5-benciloxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 4-[(E)-3-(6-terc-butil-5-benciloxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-oxopropenil]benzoico
 40 Ácido 4-[3-(6-terc-butil-5-benciloxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]benzoico
 Ácido 6-[3-hidroxi-3-(5,5,8,8-tetrametil-4-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1-propinil]nicotínico
 Ácido 6-{3-[4-(4-terc-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil]-3-hidroxi-1-propinil}nicotínico
 Ácido 6-[3-(6-benciloxi-5-terc-butil-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]nicotínico
 Ácido 6-[3-(5-terc-butil-6-isobutoxi-4'-metil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]nicotínico
 45 Ácido 6-[3-(6-benciloxi-5,4'-di-terc-butil-3-bifenilil)-3-hidroxi-1-propinil]nicotínico

2. Compuestos según la Reivindicación 1 para uso como productos medicinales.

3. Uso de un compuesto según la Reivindicación 1 en la fabricación de una composición destinada al tratamiento de:
- 50
- afecciones dermatológicas asociadas a un trastorno de la queratinización relacionado con la diferenciación y la proliferación celular;
 - ictiosis, condiciones ictiosiformes, enfermedad de Darier, queratodermias palmoplantares, leucoplaquia y condiciones leucoplaquiformes y liquen cutáneo o mucoso (bucal);
- 55
- afecciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin trastorno de la proliferación celular;
 - proliferaciones dérmicas o epidérmicas benignas o malignas, de origen vírico o no vírico;
 - proliferaciones que puedan estar inducidas por la radiación ultravioleta;
 - lesiones cutáneas precancerosas;
- 60
- dermatosis inmunes;
 - enfermedades bullosas inmunes;
 - enfermedades del colágeno;
 - condiciones dermatológicas con un componente inmunológico;
 - trastornos oftalmológicos;

- estigmas de la atrofia epidérmica y/o dérmica inducida por corticosteroides locales o sistémicos o cualquier otra forma de atrofia cutánea;
 - afecciones cutáneas de origen vírico;
 - trastornos cutáneos causados por exposición a la radiación UV, envejecimiento fotoinducido o cronológico de la piel o pigmentaciones y queratosis actínicas;
 - patologías asociadas al envejecimiento cronológico o actínico de la piel;
 - trastornos de la función sebácea;
 - trastornos de la cicatrización o estrías; o
 - trastornos de la pigmentación.
- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
4. Uso según la Reivindicación 3, **caracterizado por** ser las condiciones dermatológicas asociadas a un trastorno de la queratinización el acné común, los comedones, los polimorfos, el acné rosácea, el acné noduloquístico, el acné conglobata, el acné senil o los acnés secundarios, tales como el acné solar, el acné relacionado con la medicación o el acné ocupacional.
 5. Uso según la Reivindicación 3, **caracterizado por** ser las afecciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio la psoriasis cutánea, mucosa o ungueal, el reumatismo psoriásico o la atopia cutánea, tal como el eczema, la atopia respiratoria o la hipertrofia gingival.
 6. Uso según la Reivindicación 3, **caracterizado por** ser las proliferaciones dérmicas o epidérmicas las verrugas comunes, las verrugas planas, la epidermodisplasia verruciforme, las papilomatosis orales o floridas o el linfoma T.
 7. Uso según la Reivindicación 3, **caracterizado por** ser las proliferaciones que pueden estar inducidas por la radiación ultravioleta el epiteloma basocelular y espinocelular.
 8. Uso según la Reivindicación 3, **caracterizado por** ser las lesiones cutáneas precancerosas los queratoacantomas.
 9. Uso según la Reivindicación 3, **caracterizado por** ser la dermatosis inmune el lupus eritematosus.
 10. Uso según la Reivindicación 3, **caracterizado por** ser la enfermedad del colágeno la esclerodermia.
 11. Uso según la Reivindicación 3, **caracterizado por** ser los trastornos oftalmológicos las corneopatías.
 12. Uso según la Reivindicación 3, **caracterizado por** ser la patología asociada al envejecimiento cronológico o actínico la xerosis.
 13. Uso según la Reivindicación 3, **caracterizado por** ser los trastornos de la función sebácea la hiperseborrea del acné o la seborrea simple.
 14. Uso según la Reivindicación 3, **caracterizado por** ser los trastornos de la pigmentación la hiperpigmentación, el melasma, la hipopigmentación y el vitíligo.
 15. Composición farmacéutica, **caracterizada por** contener, en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos uno de los compuestos según se define en la Reivindicación 1.
 16. Composición según la Reivindicación 15, **caracterizada por** ser la concentración de compuesto(s) según una de las Reivindicaciones 1 a 9 de entre el 0,001% y el 10% en peso en relación al peso total de la composición.
 17. Composición según la Reivindicación 15, **caracterizada por** ser la concentración de compuesto(s) según una de las Reivindicaciones 1 a 10 de entre el 0,01% y el 1% en peso en relación al peso total de la composición.
 18. Composición cosmética, **caracterizada por** contener, en un soporte cosméticamente aceptable, al menos uno de los compuestos según se define en la Reivindicación 1.
 19. Composición según la Reivindicación 18, **caracterizada por** ser la concentración de compuesto(s) según la Reivindicación 1 de entre el 0,001% y el 3% en peso en relación al peso total de la composición.
 20. Uso cosmético de una composición según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 18 y 19 para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento y/o la piel seca.
 21. Uso cosmético de una composición según se define en cualquiera de las Reivindicaciones 18 y 19 para la higiene corporal o capilar.

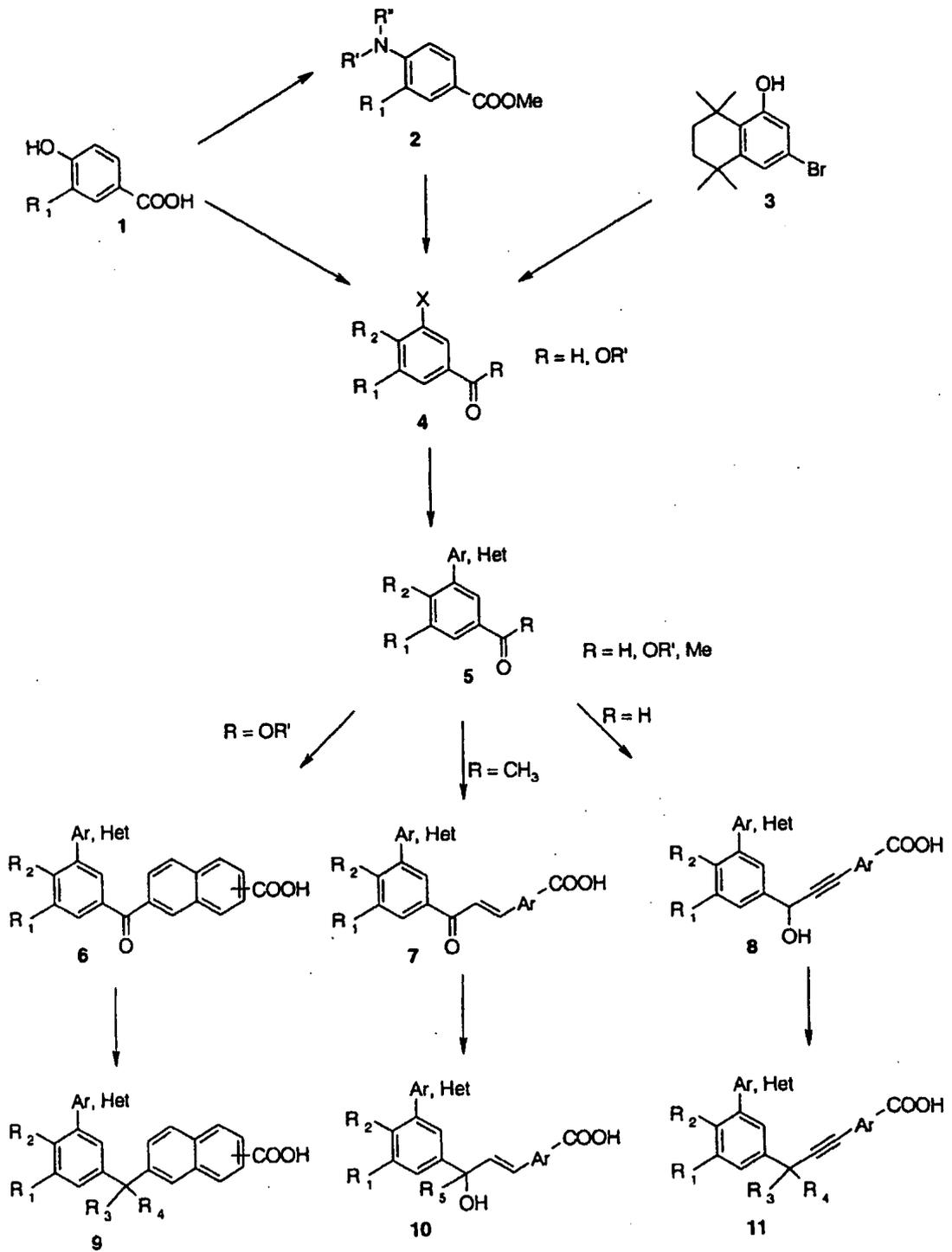


Figura 1