



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 593**

51 Int. Cl.:

**C07C 51/09** (2006.01)

**C07C 59/42** (2006.01)

**C07C 59/56** (2006.01)

**A61K 31/231** (2006.01)

**C07C 67/317** (2006.01)

**C07C 69/732** (2006.01)

**C07F 7/18** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08707843 .2**

96 Fecha de presentación : **09.01.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2111387**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.10.2009**

54

Título: **Nuevo procedimiento de preparación de hidroxi-ácidos grasos insaturados.**

30

Prioridad: **09.01.2007 FR 07 00123**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.06.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.06.2011**

73

Titular/es: **Pierre Fabre Dermo-Cosmetique**  
**45, place Abel-Gance**  
**92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72

Inventor/es: **Frison, Natacha;**  
**Folleas, Benoît y**  
**Brayer, Jean-Louis**

74

Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 361 593 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

Nuevo procedimiento de preparación de hidroxi-ácidos grasos insaturados.

5 La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de preparación de hidroxi-ácidos grasos insaturados. Tiene asimismo por objeto nuevos hidroxi-ácidos grasos insaturados, así como su utilización, en particular en el campo cosmético y farmacéutico.

10 Numerosos hidroxi-ácidos grasos insaturados son conocidos y están descritos en la bibliografía por sus propiedades biológicas y más particularmente por sus propiedades cosméticas y farmacológicas. Por ejemplo, el principal constituyente lipídico de la jalea real de las abejas es un hidroxi-ácido graso insaturado, a saber el ácido hidroxi-10-deceno-2(trans)ico (Edward E. Smisman *et al.*, 1964, JOC, 29, 3517-3520).

15 Diferentes documentos del estado de la técnica describen unos procedimientos de preparación de los hidroxi-ácidos grasos insaturados y de sus ésteres (Lee *et al.*, 1993, J. Org. Chem., 58, 2918-2919; Hurd y Saunders, 1952, J. Am. Chem. Soc., 74, 5324-5328; Krishnamurthy *et al.*, 1989, Indian J. Chem. Sect. A, 28, 288-291; Plettner *et al.*, 1995, J. Chem. Ecol., 21, 1017-1030).

20 Los procedimientos ya conocidos en el estado de la técnica presentan una etapa de oxidación durante la cual se utilizan unas sales metálicas tales como las sales de cromo o de manganeso. Ahora bien, la utilización de sales metálicas adolece de un cierto número de inconvenientes. Por un lado, a nivel de los productos obtenidos mediante dichos procedimientos, estos últimos pueden ser contaminados por las sales metálicas y por lo tanto su aplicación cosmética y/o farmacéutica está limitada debido a esta contaminación. Por otro lado, la utilización de sales metálicas provoca una contaminación del entorno de las industrias en las que se efectúa la síntesis.

25 Otros procedimientos ya conocidos en el estado de la técnica muestran que una homologación de dos carbonos, o bien mediante una reacción de Doebner Knoevenagel, o bien mediante una reacción de Wittig, sobre un lactol (lactona parcialmente reducida) de pequeño tamaño conduce de manera minoritaria a unos hidroxi-ácidos insaturados y de manera mayoritaria a ácido acético de tetrahidropiranilo o a ácido acético de tetrahydrofuranilo (Ragoussis *et al.*, 1993, Synthesis, 1, 84-86). De esta manera, dichos procedimientos no permiten obtener unos hidroxi-ácidos grasos insaturados en unas cantidades satisfactorias.

35 La presente invención tiene como objetivo proporcionar un nuevo procedimiento de preparación de hidroxi-ácidos grasos insaturados, en unas condiciones excelentes al mismo tiempo en términos de rendimiento pero también de calidad sin trazas de contaminación, pudiendo dicho procedimiento ser trasladado a nivel industrial.

40 La presente invención tiene como objetivo proporcionar un método de síntesis de hidroxi-ácidos grasos insaturados más rápido y que presenta unos rendimientos mejores que los procedimientos utilizados actualmente, siendo el rendimiento del procedimiento de la invención incrementado de 100 a 200% con respecto a los procedimientos del estado de la técnica.

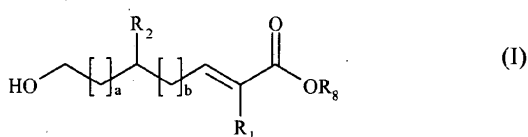
La presente invención tiene asimismo como objetivo proporcionar un procedimiento simplificado con respecto a los procedimientos del estado de la técnica, y en particular debido a un número reducido de etapas.

45 La presente invención tiene asimismo como objetivo proporcionar un procedimiento que no comprende ninguna etapa de oxidación de una función alcohol y que no comprende la utilización de sales de metales pesados, con el fin de evitar los problemas de contaminación con estas sales de metales pesados.

50 La presente invención tiene asimismo como objetivo proporcionar un procedimiento ecológico que comprende la utilización de materias primas renovables.

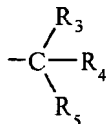
Por último, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un procedimiento que permite obtener toda una gama de productos, a partir de productos disponibles en el comercio, de los cuales la mayoría son unas materias primas de origen vegetal.

55 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) siguiente:



60 en la que:

- a y b, idénticos o diferentes, representan unos números enteros superiores o iguales a 0, y están preferentemente comprendidos entre 1 y 14;
- R<sub>1</sub> representa: H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>,

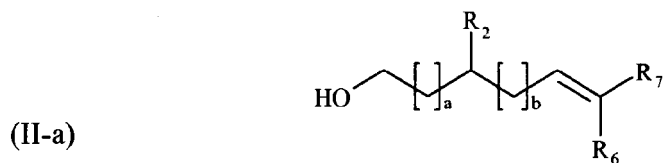


representando R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, independientemente entre sí, o bien un átomo de hidrógeno, o bien un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 16 átomos de carbono, eventualmente sustituido con un átomo de nitrógeno, de oxígeno, de azufre o un halógeno (F, Cl, Br, I),

- R<sub>2</sub> representa o bien un átomo de hidrógeno, o bien un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 16 átomos de carbono, siendo dicho grupo alquilo, alquenilo o alquinilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o de oxígeno,
- R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo R<sub>b</sub>, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y eventualmente sustituido con uno o varios átomos de oxígeno (éster del glicerol),

comprendiendo dicho procedimiento de preparación:

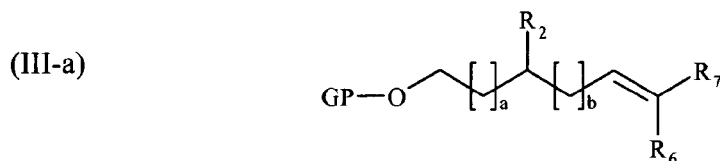
- una etapa de protección de la función alcohol del compuesto de fórmula (II-a) siguiente:



en la que:

- a, b y R<sub>2</sub> son tal como se han definido anteriormente en la fórmula (I), y
- R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan, independientemente entre sí, o bien un átomo de hidrógeno, o bien un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 16 átomos de carbono, siendo dicho grupo alquilo, alquenilo o alquinilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o de oxígeno,

con el fin de obtener un compuesto de fórmula (III-a) siguiente, en la que la función alcohol está protegida:

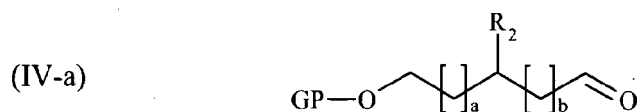


en la que:

- a, b, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son tal como se han definido anteriormente en la fórmula (II-a), y
- GP representa un grupo protector, para formar con el átomo de oxígeno adyacente en particular un grupo de tipo éster o éter, siendo O-GP preferentemente un éter sililado, un éter de pirano (THP), un acetato, un propionato o un pivalato,

correspondiendo GP a un grupo protector tal como se ha definido en «Protective Groups in Organic Synthesis» tercera edición Theodora GREEN & Peter WUTS Wiley Interscience ISBN 0-471-16019-9 Capítulo 2 páginas 17 a 246,

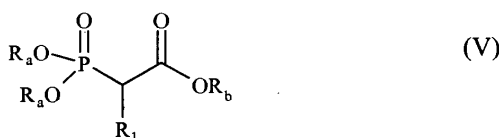
- una etapa de corte oxidante del doble enlace del compuesto de fórmula (III-a) tal como se ha definido anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (IV-a) siguiente:



siendo a, b, R<sub>2</sub> y GP tal como se han definido anteriormente en la fórmula (III-a),

siendo esta etapa efectuada en particular con la ayuda de oxidantes clásicos tales como KMnO<sub>4</sub> u OsO<sub>4</sub> asociado al peryodato, u ozono, en presencia de un agente reductor, seleccionado en particular de entre los derivados del fósforo o del azufre,

- y la realización de la reacción de Wittig-Horner mediante la reacción de un fosfonato de fórmula (V) siguiente:



en la que:

- R<sub>1</sub> es tal como se ha definido anteriormente,

- R<sub>a</sub> representa un grupo alquilo, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y es preferentemente un grupo etilo o metilo, pudiendo dichos grupos R<sub>a</sub> formar un ciclo con los átomos de oxígeno de los grupos OR<sub>a</sub> y el átomo de fósforo del grupo P=O, y

- R<sub>b</sub> representa un grupo alquilo, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y es preferentemente un grupo etilo,

o la utilización, cuando R<sub>1</sub> = H, de la reacción de Doebner-Knoevenagel mediante la reacción de un derivado de ácido malónico de fórmula R<sub>b</sub>OOC-CH<sub>2</sub>-COOR<sub>b</sub>, siendo R<sub>b</sub> tal como se ha definido anteriormente,

sobre el compuesto de fórmula (IV-a) tal como se ha obtenido al final de la etapa anterior,

siendo dicha etapa de reacción de Wittig-Horner o de Doebner-Knoevenagel, llegado el caso, seguida por una reacción de saponificación y después por una reacción de desprotección,

con el fin de obtener un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

Las reacciones utilizadas en el procedimiento de la invención permiten conservar la estereoquímica del producto de partida.

Los compuestos obtenidos y que responden a la fórmula (I), en la que R<sub>2</sub> es diferente de H, están en forma de mezclas racémicas o de enantiómeros.

Los compuestos de la invención de fórmula (I) están en forma de estereoisómeros Z o E, o en forma de una mezcla de estas diferentes formas.

Las materias primas utilizadas, es decir los compuestos utilizados que responden a la fórmula (II-a) mencionada anteriormente, son unos hidroxil-alquenos disponibles comercialmente, principalmente de origen vegetal, tal como el citranelol [CAS: 106-22-9] o el acetato de citranelol [CAS: 150-84-5], el 3-buten-1-ol [CAS: 627-27-0], el *trans*-3-hexen-1-ol [CAS: 928-97-2], el 4-penten-1-ol [CAS: 821-09-0], el 5-hexen-1-ol [CAS: 821-41-0], el 9-decen-1-ol [CAS: 13019-22-2], el alcohol oleico [CAS: 143-28-2], el 10-undecen-1-ol [CAS: 112-43-6], el *cis*-9-tetradecenol [CAS: 35153-15-2], el *cis*-3-nonen-1-ol [CAS: 10340-23-5], el *cis*-3-octen-1-ol [CAS: 20125-84-2], el *cis*-4-decen-1-ol [CAS: 57074-37-0], el *cis*-5-octen-1-ol [CAS: 64275-73-6], el *cis*-4-hepten-1-ol [CAS: 6191-71-5], el *trans*-9-dodecen-1-ol [CAS: 35237-62-8], el *trans*-5-decen-1-ol [CAS: 56578-18-8], el *cis*-3-penten-1-ol [CAS: 764-38-5], el *cis*-4-hexen-1-ol [CAS: 928-91-6], el *trans*-4-tridecen-1-ol [CAS: 75568-02-4], el *cis*-3-hepten-1-ol [CAS: 1708-81-2], el *cis*-11-tetradecenol [CAS: 34010-15-6], el 2-metil-3-buten-1-ol [CAS: 4516-90-9], el *cis*-7-dodecen-1-ol [CAS: 20056-92-2], el E,E-8,10-dodecadien-1-ol [CAS: 33956-49-9], el *cis*-11-hexadecen-1-ol [CAS: 56683-54-6], el 4-metil-3-penten-1-ol [CAS: 763-89- $\llcorner$ ], el S-(-)- $\beta$ -citranelol [CAS: 7540-51-4], el D-citranelol [CAS: 1117-61-9] y el *cis*-6-nonen-1-ol [CAS: 35854-86-5].

Todas estas materias primas comerciales permiten acceder a todos los hidroxi-ácidos grasos insaturados desde 5 átomos de carbono lineales hasta 18 átomos de carbono lineales, sin discontinuidad.

5 Según un modo de realización preferido, el procedimiento de la invención se caracteriza porque la etapa de protección de la función alcohol se efectúa a una temperatura comprendida entre aproximadamente  $-40^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente  $120^{\circ}\text{C}$  en presencia de un derivado halogenado, de un éter de enol o de un anhídrido o de un cloruro de ácido.

10 Según otro modo de realización preferido, el procedimiento de la invención se caracteriza porque la etapa de corte oxidante del doble enlace se efectúa a una temperatura comprendida entre aproximadamente  $-80^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente  $40^{\circ}\text{C}$  en un disolvente aprótico.

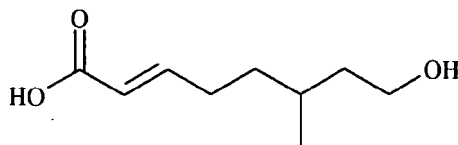
15 En este procedimiento, la primera etapa consiste en una protección de la función alcohol primaria y el disolvente se puede seleccionar de entre los disolventes habituales tales como THP, acetato, pivalato o  $\text{SiMe}_3$ .

La segunda etapa es un corte oxidante de un doble enlace. Este corte oxidante se efectúa en un disolvente aprótico seleccionado de entre la lista de los disolventes habituales tales como el cloruro de metileno o el 1,2-dicloroetano.

20 La etapa 3 del procedimiento de la invención es, por ejemplo, una reacción de Wittig-Horner. Esta reacción es una reacción conocida por el experto en la materia (Modern Synthetic Reaction, Second edition, Herbert O. House, Wittig Horner reaction páginas 682 a 709) y cualquier condición experimental descrita en el estado de la técnica se puede utilizar en el marco de la presente invención. A título de ejemplo, la reacción de Wittig-Horner se puede realizar en presencia de trietilfosonoacetato (compuesto de fórmula (V) en la que  $R_a = R_b = \text{Et}$  y  $R_1 = \text{H}$ ) y de carbonato de potasio. En este último caso, el ácido se obtiene directamente sin hidrólisis suplementaria.

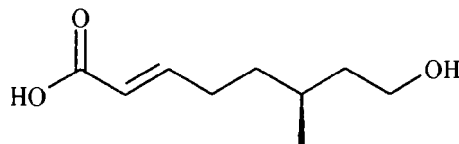
25 La última etapa del procedimiento de la invención es una etapa de desprotección del grupo protector: el experto en la materia tiene los conocimientos para encontrar las condiciones experimentales adecuadas a utilizar para esta etapa («Protective Groups in Organic Synthesis» tercera edición Theodora GREEN & Peter WUTS Wiley Interscience ISBN 0-471-16019-9 Capítulo 2 páginas 17 a 246). Preferentemente, esta etapa de desprotección es una hidrólisis en medio ligeramente ácido.

La presente invención se refiere asimismo a unos compuestos que responden a una de las siguientes fórmulas:



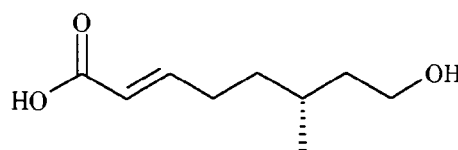
35 ácido 8-hidroxi-6-metil-octa-2-enoico  
obtenido a partir del citronelol

40



ácido (E)-(S)-8-hidroxi-6-metil-octa-2-enoico

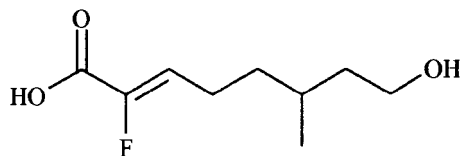
45 obtenido a parti del (S)-(-)-β-citronelol



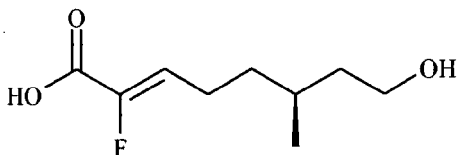
ácido (E)-(R)-8-hidroxi-6-metil-octa-2-enoico

50

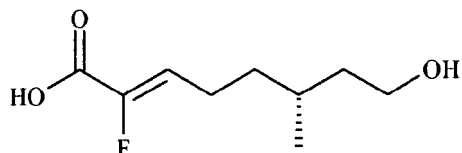
obtenido a partir del D-citronelol



5 ácido 2-fluoro-8-hidroxi-6-metil-octa-2-enoico



10 ácido (Z)-(S)-2-fluoro-8-hidroxi-6-metil-octa-2-enoico



ácido (Z)-(R)-2-fluoro-8-hidroxi-6-metil-octa-2-enoico

15 La presente invención se refiere asimismo a una composición farmacéutica, cosmética o alimenticia que comprende un compuesto tal como se ha definido anteriormente, en asociación con un vehículo apropiado.

Los compuestos de la invención presentan unas propiedades biológicas interesantes, a saber en particular una actividad anti-colagenasa.

20 El colágeno es la proteína más abundante y la más importante del cuerpo humano y de la piel. Esta escleroproteína representa en particular 75% de las proteínas de la dermis a la que asegura la solidez. El fibroblasto fabrica a partir de los aminoácidos (hidroxiprolina, lisina, prolina) unas moléculas de procolágeno que se transforman en presencia de vitamina C en moléculas de colágeno. Para formar una red de fibrillas, el colágeno debe crear unos enlaces entre estas diferentes moléculas.

La renovación del colágeno cambia con la edad. El colágeno soluble que proporciona flexibilidad y resistencia a la piel y a las mucosas se degrada cada vez más rápidamente bajo la influencia de una enzima proteolítica que es la colagenasa, lo cual provoca, a nivel de la dermis, un envejecimiento de la estructura fibrosa de las proteínas.

30 Además, el colágeno insoluble que provoca una pérdida de elasticidad se rigidiza polimerizándose con unas moléculas de glucosa gracias a unos enlaces múltiples difícilmente reversibles (fenómeno de glicación). Estos enlaces hacen que el colágeno sea más resistente al ataque por las colagenasas, lo cual provoca una rigidez creciente de las fibras de colágeno. Este fenómeno de endurecimiento, característico de los tejidos cutáneos envejecidos, debe ser combatido lo más pronto posible puesto que aumenta la destrucción de los fibroblastos por los radicales libres pero también la desnaturalización de las proteínas de la dermis.

40 Las colagenasas son unas enzimas poco expresadas en las condiciones fisiológicas normales. Su sobreexpresión durante el envejecimiento y en particular durante la menopausia en la mujer provoca una desnaturalización más importante de las proteínas fibrosas de la dermis.

Sin embargo, la destrucción de las fibras de colágeno puede aparecer durante circunstancias diferentes del envejecimiento. En efecto, durante una infección bacteriana, las colagenasas bacterianas pueden destruir las fibras de colágeno del hospedante infectado.

45 Además, la invasión tumoral necesita una degradación de la membrana basal y de la matriz extracelular y de todas las proteínas de estructura de estos componentes entre las cuales se encuentra el colágeno. Así, se ha demostrado una relación muy clara entre el poder invasivo de los tumores y la presencia de actividad colagenasa en los tumores humanos. Se encuentran las colagenasas a nivel de las células tumorales, pero también en los fibroblastos que rodean el tumor. Las células epiteliales normales segregan un porcentaje muy bajo de colagenasas, mientras que

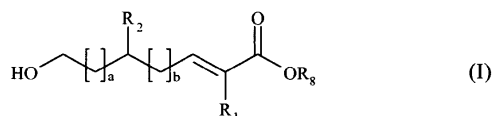
estas proteínas son sobreexpresadas por las células tumorales invasivas o metastáticas.

Otras enfermedades degenerativas presentan una degenerescencia fibrinoide del colágeno y se denominan asimismo enfermedades del colágeno.

5 La invención se refiere por lo tanto a la utilización de los productos susceptibles de ser obtenidos mediante el procedimiento de la invención como agente activo anti-colagenasa.

10 Para medir esta actividad anti-colagenasa, se puede hacer referencia en particular a la solicitud de patente francesa nº 2 829 491 publicada el 14 de marzo de 2003.

La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) siguiente:



15 en la que:

- a y b, idénticos o diferentes, representan unos números enteros superiores o iguales a 0, y están preferentemente comprendidos entre 1 y 14;

20 R<sub>1</sub> representa: H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>,



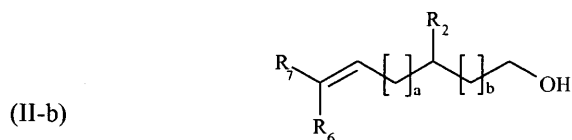
25 representando R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, independientemente entre sí, o bien un átomo de hidrógeno, o bien un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente sustituido con un átomo de nitrógeno, de oxígeno, de azufre o un halógeno (F, Cl, Br, I),

- R<sub>2</sub> representa o bien un átomo de hidrógeno, o bien un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 16 átomos de carbono, siendo dicho grupo alquilo, alquenilo o alquinilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o de oxígeno,

- R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo R<sub>b</sub>, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y eventualmente sustituido con uno o varios átomos de oxígeno,

35 comprendiendo dicho procedimiento de preparación:

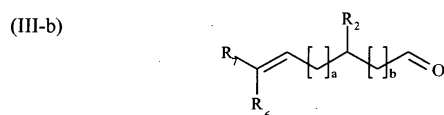
- una etapa de oxidación de la función alcohol del compuesto de fórmula (II-b) siguiente:



40 en la que:

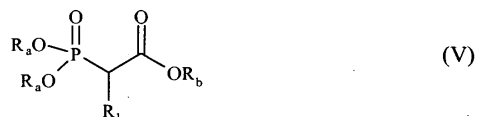
- a, b y R<sub>2</sub> son tal como se han definido anteriormente en la fórmula (I), y
- R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan, independientemente entre sí, o bien un átomo de hidrógeno, o bien un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 16 átomos de carbono, siendo dicho grupo alquilo, alquenilo o alquinilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o de oxígeno,

50 con el fin de obtener un compuesto de fórmula (III-b) siguiente:



en la que a, b, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son tal como se han definido anteriormente en la fórmula (II-b),

- 5 - una etapa de homologación con dos átomos de carbono, y más particularmente una etapa de realización de la reacción de Wittig-Horner mediante la reacción de un fosfonato de fórmula (V) siguiente:



en la que:

- 10 - R<sub>1</sub> es tal como se ha definido anteriormente,
- R<sub>a</sub> representa un grupo alquilo, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y es preferentemente un grupo etilo o metilo, pudiendo dicho grupos R<sub>a</sub> formar un ciclo con los átomos de oxígeno de los grupos OR<sub>a</sub> y el átomo de fósforo del grupo P=O, y
- 15 - R<sub>b</sub> representa un grupo alquilo, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y es preferentemente un grupo etilo,

o, cuando R<sub>1</sub> = H, de la reacción de Doebner-Knoevenagel mediante la reacción de un derivado de ácido malónico de fórmula R<sub>b</sub>OOC-CH<sub>2</sub>-COOR<sub>b</sub>, siendo R<sub>b</sub> tal como se ha definido anteriormente,

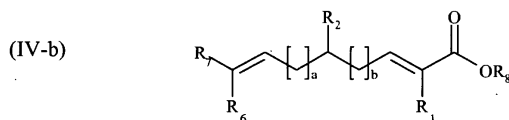
20

sobre el compuesto de fórmula (III-b) tal como se ha obtenido al final de la etapa anterior,

siendo dicha etapa de reacción de Wittig-Horner o de Doebner-Knoevenagel, llegado el caso, seguida por una reacción de saponificación y después por una reacción de desprotección,

25

con el fin de obtener un compuesto de fórmula (IV-b) siguiente:



30 en la que a, b, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son tal como se han definido anteriormente,

- una etapa de corte oxidante del doble enlace del compuesto de fórmula (IV-b) tal como se ha definido anteriormente, seguida por una etapa de reducción,
- 35

siendo esta etapa efectuada en particular con la ayuda de oxidantes clásicos tales como KMnO<sub>4</sub> u OsO<sub>4</sub> asociado al peryodato, o el ozono, en presencia de un agente reductor, seleccionado en particular de entre los derivados del boro (hidruros de boro) o del aluminio (hidruros de aluminio),

40 con el fin de obtener un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

Las reacciones utilizadas en el procedimiento de la invención permiten conservar la estereoquímica del producto de partida.

45 Los compuestos obtenidos y que responden a la fórmula (I), en la que R<sub>2</sub> es diferente de H, están en forma de mezclas racémicas o de enantiómeros.

Los compuestos de la invención de fórmula (I) están en forma de estereoisómeros Z o E, o en forma de una mezcla de estas diferentes formas.

50 Las materias primas utilizadas, es decir los compuestos utilizados que responden a la fórmula (II-b) mencionada anteriormente, son unos hidroxi-alcenos disponibles comercialmente, principalmente de origen vegetal (véase la lista proporcionada para los compuestos de fórmula (II-a)).

55 En lo que se refiere a la última etapa del procedimiento de la invención, a saber la etapa de corte oxidante, se puede observar que no era evidente que el producto obtenido conserve uno de sus dobles enlaces.

Según un modo de realización preferido, el procedimiento de la invención se caracteriza porque la etapa de



oxidación de la función alcohol se efectúa con la ayuda de un oxidante seleccionado de entre los óxidos metálicos o los derivados del yodo hipervalente, tal como la 1-hidroxi-1-oxo-1H-1λ5-benzo[d][1,2]yodoxol-3-ona (IBX), el SIBX<sup>®</sup> (Simaflex) o el agente reactivo de Dess Martin.

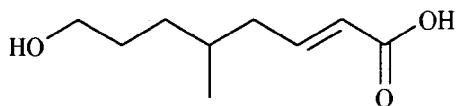
5 Preferentemente, en el procedimiento de la invención tal como se ha definido anteriormente, la etapa de oxidación se efectúa mediante la reacción de Oppenauer o la reacción de Swern.

10 Según otro modo de realización preferido, el procedimiento de la invención se caracteriza porque la etapa de corte oxidante del doble enlace se efectúa a una temperatura comprendida entre aproximadamente -80°C y aproximadamente 40°C en un disolvente o una mezcla de disolventes que contiene por lo menos una fuente de protones tal como un alcohol.

15 En el procedimiento descrito anteriormente, la segunda etapa del procedimiento de la invención puede ser cualquier método de homologación con dos átomos de carbono tal como la reacción de Wittig-Horner o la reacción de Doebner-Knoevenagel. Estas reacciones son unas reacciones conocidas por el experto en la materia (Modern Synthetic Reaction, segunda edición, Herbert O. House, Wittig Horner reaction, páginas 682 a 709) y Doebner Knoevenagel (646 a 653) y cualquier condición experimental descrita en el estado de la técnica se puede utilizar en el marco de la presente invención. A título de ejemplo, la reacción de Wittig-Horner se puede realizar en presencia de trietilfosfonoacetato y de carbonato de potasio. En este último caso, el ácido se obtiene directamente sin hidrólisis suplementaria.

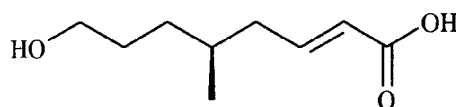
25 En lo que se refiere a la etapa de corte oxidante, ésta se efectúa en un disolvente aprótico seleccionado de entre la lista de los disolventes habituales tales como el cloruro de metileno o el 1,2-dicloroetano y el metanol como fuente de protones.

La presente invención se refiere asimismo a los compuestos que responden a una de las siguientes fórmulas:



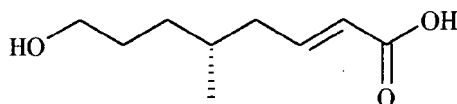
30 obtenido a partir del citronelol

ácido 8-hidroxi-5-metil-octa-2-enoico



35 obtenido a partir del (S)-(-)-β-citronelol

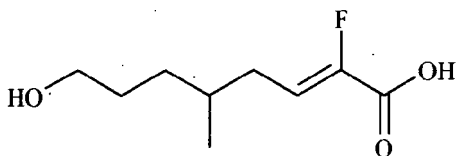
ácido (E)-(S)-8-hidroxi-5-metil-octa-2-enoico



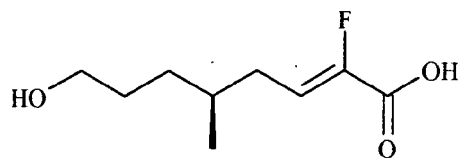
40 obtenido a partir del D-citronelol

ácido (E)-(R)-8-hidroxi-5-metil-octa-2-enoico

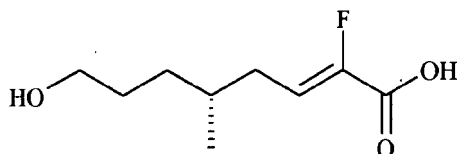
45



ácido 8-hidroxi-5-metil-octa-2-fluoro-2-enoico



ácido (Z)-(S)-2-fluoro-8-hidroxi-5-metil-octa-2-enoico



5

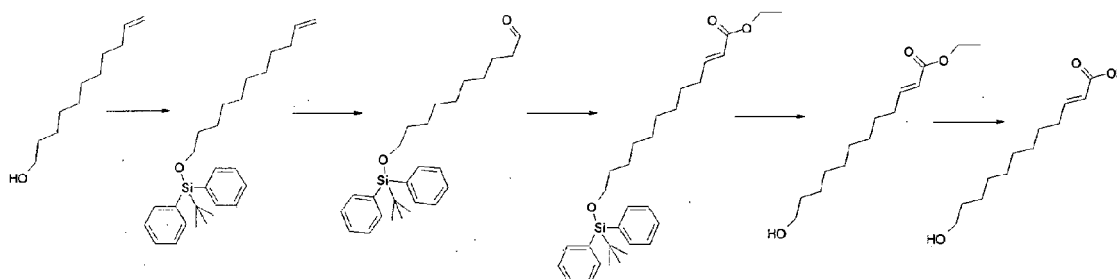
ácido (Z)-(R)-2-fluoro-8-hidroxi-5-metil-octa-2-enoico

10 La presente invención se refiere asimismo a una composición farmacéutica, cosmética o alimenticia que comprende un compuesto tal como se ha definido anteriormente, en asociación con un vehículo apropiado.

Los compuestos de la invención presentan unas propiedades biológicas interesantes, a saber en particular una actividad anti-colagenasa tal como se ha descrito anteriormente.

## 15 Parte experimental

**Ejemplo 1A: Modo de realización para la síntesis del ácido 12-hidroxi-dodeca-2t-enoico: (compuesto de fórmula (I) siendo  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  y  $a+b = 7$ )**



20

### 1. Etapas de protección del 10-undecen-1-ol

25 En un matraz de tres bocas bajo flujo de nitrógeno, se ponen en disolución 17 g (10 mmoles) de 10-undecen-1-ol (Alfa Aesar, referencia A14002, Cas [112-43-6]) en 30 volúmenes de diclorometano. Se añaden gota a gota 17,02 g (2,5 eq.) de imidazol y después 30,2 g (1,1 eq.) de terc-butilclorodifenilsilano en 10 volúmenes de diclorometano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6h. Un seguimiento CCM permite controlar el final de la reacción. Se añaden 500 ml de una disolución saturada de NaCl y la mezcla se extrae con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas se secan sobre  $MgSO_4$ , se filtran y se concentran al vacío para dar 44 g de un líquido.

30 Este residuo en bruto se purifica mediante cromatografía sobre columna de sílice y se eluye mediante heptano. Se obtienen 37,5 g de un líquido amarillo, es decir un rendimiento de 92%.

Caracterizaciones:

35

CCM:  $R_f = 0,9$  (heptano/acetato de etilo 95/5)

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,69 (m, 4H); 7,42 (m, 6H); 5,84 (m, 1H); 4,98 (m, 2H); 3,68 (t, 2H); 2,05 (m, 2H); 1,58 (m, 2H); 1,28-1,37 (m, 12H); 1,09 (s, 9H).

40

### 2. Etapas de corte oxidante mediante ozonólisis

45 En un matraz de tres bocas bajo flujo de nitrógeno, se diluyen 30 g (73,4 mmoles) de 10-undecen-1-ol protegido por el grupo terc-butildifenilsililo en 10 volúmenes de diclorometano. El medio se enfría hasta  $-78^\circ C$ . Bajo agitación y a  $-78^\circ C$ , se impone una presión de ozono mediante burbujeo durante 30 minutos (1,1 eq.  $O_3$ ). El medio se purga a continuación bajo flujo de nitrógeno y se añaden 23,1 (1,2 eq.) de trifenilfosfina. El medio se deja volver hasta  $0^\circ C$  y

un control CCM permite controlar el final de la reacción. La mezcla se diluye mediante diclorometano y se hidroliza mediante una disolución de NaHCO<sub>3</sub> al 5%. La fase orgánica extraída se lava con agua, y después con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío. El sólido pastoso obtenido se empasta en un volumen de éter isopropílico para eliminar el óxido de trifenilfosfina. Después, el residuo concentrado hasta sequedad se purifica sobre columna de sílice eluida por un gradiente heptano/éter isopropílico. Se obtienen 24,1 g de un líquido amarillo, es decir un rendimiento de 80%.

Caracterizaciones:

10 CCM: Rf = 0,6 (heptano/acetato de etilo 90/10)

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,79 (s, 1H); 7,70 (m, 4H); 7,42 (m, 6H); 3,68 (t, 2H); 2,43 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,30 (m, 12H); 1,09 (s, 9H).

### 15 3. Reacción de Wittig-Horner

En un matraz de tres bocas bajo flujo de nitrógeno, se ponen en disolución 3,5 g (8,5 mmoles) del aldehído anterior en 10 volúmenes de etanol. Se añaden 1,77 g (1,5 eq.) de carbonato de potasio y se vierten gota a gota 1,86 ml (1,1 eq.) de trietilfosfonoacetato. El medio se calienta a continuación hasta 45°C durante una noche. Un seguimiento CCM con revelación con anisaldehído permite controlar el final de la reacción. El medio se concentra para eliminar el etanol. Después, el residuo se recoge con agua y con acetato de etilo. La mezcla se extrae con acetato de etilo tres veces y después las fases orgánicas reunidas se lavan mediante una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El residuo en bruto se purifica mediante columna de sílice eluida por un gradiente heptano/acetato de etilo, para dar 3,1 g de un aceite incoloro (es decir un rendimiento de 76%).

Caracterizaciones:

CCM: Rf= 0,5 (heptano/acetato de etilo 90/10)

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70 (m, 4H); 7,36 (m, 6H); 6,99 (dt, J = 15,0 Hz, 1H); 5,83 (dt, J = 15,0 Hz, 1H); 4,21 (q, 2H); 3,68 (t, 2H); 2,22 (m, 2H); 1,59 (m, 2H); 1,29-1,47 (m, 15H); 1,09 (s, 9H).

### 4. Etapas de desprotección del alcohol

35 En un matraz de tres bocas bajo flujo de nitrógeno, se ponen en disolución 830 mg (1,7 mmoles) de hidroxi-ácido graso insaturado desprotegido en 15 volúmenes de tetrahidrofurano. El medio de enfriamiento hasta 0°C y después se vierten gota a gota 2,6 ml (1,5 eq.) de una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio a 1M en el THF. El medio se agita a continuación a temperatura ambiente durante 1h. Un seguimiento CCM permite controlar el final de la reacción. El medio de reacción se hidroliza entonces mediante una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y después se extrae con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas reunidas se lavan mediante una disolución saturada de NaCl. El residuo en bruto se purifica sobre columna de sílice, eluida por un gradiente heptano/acetato de etilo. Se obtienen 390 mg de un aceite, es decir un rendimiento de 93%.

Caracterizaciones:

45 CCM: Rf = 0,3 (heptano/acetato de etilo 90/10)

50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,98 (dt, J = 15,0 Hz, 1H); 5,82 (dt, J = 15,0 Hz, 1H); 4,20 (q, 2H); 3,66 (t, 2H); 2,22 (m, 2H); 1,58 (m, 2H); 1,29-1,49 (m, 15H).

Espectrometría de masas: [M+Na]<sup>+</sup> = 265,48 (M calculado 242).

### 5. Etapas de saponificación

55 En un matraz, se ponen en disolución 390 mg (1,6 mmoles) del alcohol-éster anterior en 10 volúmenes de tetrahidrofurano y después se añaden 1,6 ml (2 eq.) de una disolución de sosa 2M. El medio se calienta hasta 70°C durante una noche. Un seguimiento CCM permite controlar el final de la reacción. A temperatura ambiente, el pH de la disolución desciende hasta 2 mediante la adición de una disolución de ácido clorhídrico 3M. El tetrahidrofurano se elimina al vacío. La fase acuosa se extrae entonces con acetato de etilo; las fases orgánicas se lavan mediante una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran al vacío. El residuo blanco se recristaliza en éter isopropílico para dar 150 mg de un sólido blanco (43% de rendimiento).

Caracterizaciones:

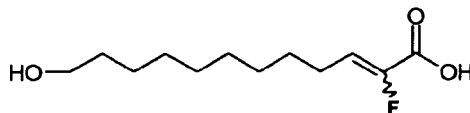
65 CCM: Rf= 0,2 (heptano/acetato de etilo 60/40)

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,09 (dt,  $J = 15,0$  Hz, 1H), 5,84 (d,  $J = 15,0$  Hz, 1H), 3,66 (t, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,27-1,61 (m, 14H).

Espectrometría de masas:  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 237,47$  (M calculado 214).

5

**Ejemplo 2A: Modo de realización para la síntesis del ácido 12-hidroxi-dodeca-2-fluoro-2-enoico:**



10 Sólo se modifica la etapa 3 (reacción de Wittig-Horner): a partir del aldehído obtenido en la etapa 2 del ejemplo 1, la reacción de Wittig se realiza en presencia de trietilfosfonofluoroacetato (1,1 eq.) de carbonato de potasio (1,5 eq.) en etanol a  $40^\circ\text{C}$ . Las etapas 4 y 5 (desprotección y saponificación) se realizan tal como se ha descrito anteriormente. El sólido blanco obtenido después de la recristalización está en forma de una mezcla *cis/trans*. El hidroxi-ácido obtenido es un compuesto de fórmula (I) siendo  $\text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_1 = \text{F}$  y  $a+b = 7$ .

15

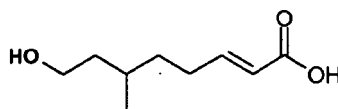
Caracterizaciones:

CCM:  $R_f = 0,2$  (heptano/acetato de etilo 60/40)

20 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,30 (dt,  $J = 31$  Hz, 0,08H, forma Z); 6,05 (dt,  $J = 21,0$  Hz, 0,92H, forma E); 3,70 (t, 2H); 2,53 (m, 2H); 1,32-1,62 (m, 14H).

Espectrometría de masas:  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 255,53$  (M calculado 232).

25 **Ejemplo 3A: Modo de realización para la síntesis del ácido 8-hidroxi-6-metil-octa-2-enoico:**



30 El protocolo de síntesis del ejemplo 1 se aplica al  $\beta$ -citronelol (Aldrich referencia C832001, Cas [106-22-9]). Esto permite la obtención del ácido 8-hidroxi-6-metil-octa-2-enoico (compuesto de fórmula (I) siendo  $\text{R}_1 = \text{R}_8 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ ,  $a = 1$  y  $b = 2$ ).

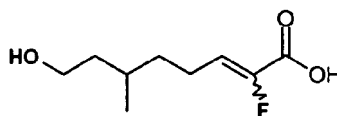
Caracterizaciones:

35 CCM:  $R_f = 0,1$  (heptano/acetato de etilo 60/40)

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,09 (dt,  $J = 15$  Hz, 1H); 5,85 (dt,  $J = 15$  Hz, 1H); 4,13 (m, 1H); 3,72 (m, 2H); 2,28 (m, 2H); 1,30-1,60 (m, 4H); 0,95 (d, 3H).

40 Espectrometría de masas:  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 195,46$  (M calculado 172).

**Ejemplo 4A: Modo de realización para la síntesis del ácido 8-hidroxi-6-metil-octa-2-fluoro-2-enoico:**



45 El protocolo de síntesis del ejemplo 2 se aplica al  $\beta$ -citronelol (Aldrich referencia C832001, Cas [106-22-9]). Esto permite la obtención del ácido 8-hidroxi-6-metil-octa-2-fluoro-2-enoico (compuesto de fórmula (I) siendo  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_1 = \text{F}$ ,  $\text{R}_8 = \text{H}$ ,  $a = 1$  y  $b = 2$ ).

50 Caracterizaciones:

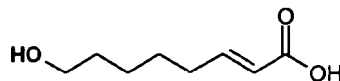
CCM:  $R_f = 0,1$  (heptano/acetato de etilo 60/40)

55 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,26 (dt,  $J = 33$  Hz, 0,5H, forma Z); 6,06 (dt,  $J = 21$  Hz, 0,5H, forma E); 3,73 (m, 2H); 2,56 (m, 1H, forma E); 2,32 (m, 1H, forma Z); 1,36-1,69 (m, 4H); 0,95 (d, 3H).

Espectrometría de masas:  $[M+Na]^+ = 213,44$  (M calculado 190).

**Ejemplo 5A Modo de realización para la síntesis del ácido 8-hidroxi-octa-2t-enoico**

5



El protocolo de síntesis del ejemplo 1 se aplica al cis-6-Nonen-1-ol (Aldrich referencia W346500, Cas [35854-86-5]). Esto permite la obtención del ácido 8-hidroxi-octa-2t-enoico (compuesto de fórmula (I) siendo  $R_1 = R_2 = R_8 = H$  y  $a+b = 3$ ).

10

Caracterizaciones:

CCM:  $R_f = 0,1$  (heptano/acetato de etilo 60/40)

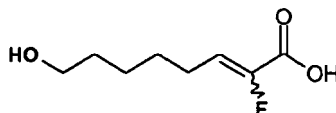
15

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,09 (dt,  $J = 15,6$  Hz, 1H); 5,85 (dt,  $J = 15,6$  Hz, 1H); 3,68 (t, 2H); 2,26 (m, 2H); 1,40-1,63 (m, 6H).

Espectrometría de masas:  $[M+Na]^+ = 181,10$  (M calculado 158).

20

**Ejemplo 6A Modo de realización para la síntesis del ácido 8-hidroxi-octa-2-fluoro-2-enoico**



25

El protocolo de síntesis del ejemplo 2 se aplica al cis-6-Nonen-1-ol (Aldrich referencia W346500, Cas [35854-86-5]). Esto permite la obtención del ácido 8-hidroxi-octa-2-fluoro-2-enoico (compuesto de fórmula (I) siendo  $R_2 = R_8 = H$ ,  $R_1 = F$  y  $a+b = 3$ ).

Caracterizaciones:

30

CCM:  $R_f = 0,1$  (heptano/acetato de etilo 60/40)

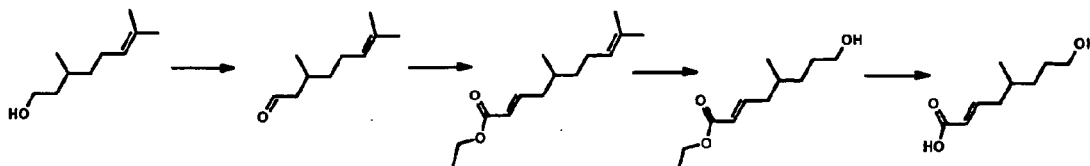
RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,26 (dt,  $J = 33$  Hz, 1H, forma Z); 6,06 (dt,  $J = 21$  Hz, 1H, forma E); 3,69 (t, 4H); 2,58 (m, 2H, forma E); 2,30 (m, 2H, forma Z); 1,42-1,64 (m, 12H).

35

Espectrometría de masas:  $[M+Na]^+ = 199,17$  (M calculado 176).

**Ejemplo 1B Modo de realización para la síntesis del ácido 8-hidroxi-5-metil-octa-2-enoico: (compuesto de fórmula (I) siendo  $R_2 = CH_3$ ,  $R_1 = R_8 = H$ ,  $a = 2$  y  $b = 1$ )**

40



**1. Etapa de oxidación del alcohol en aldehído**

45

En un matraz de tres bocas bajo flujo de nitrógeno, se diluyen 20 g (0,128 moles) de  $\beta$ -citronelol (Aldrich referencia C832001, Cas [106-22-9]) en 10 volúmenes de tetrahidrofurano. Lentamente, se añaden al medio de reacción 39,5 g (1,1 eq.) de IBX, que se calienta entonces durante una noche a 50°C. Un control CCM permite seguir el final de la reacción. A temperatura ambiente, el medio se filtra sobre celita. La torta se lava con tetrahidrofurano. Este filtrado se concentra al vacío. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice eluida por una mezcla de heptano/acetato de etilo 98/2. Se obtienen 17,6 g de un aceite incoloro, es decir un rendimiento de 89%.

50

Caracterizaciones:

CCM: Rf = 0,7 (heptano/acetato de etilo 70/30)

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,77 (s, 1H); 5,10 (m, 1H); 2,20-2,41 (m, 2H); 2,00-2,10 (m, 1H); 1,70 (s, 3H) 1,62 (s, 3H); 1,28-1,40 (m, 4H); 1,05 (d, 3H).

Espectrometría de masas: [M+Na]<sup>+</sup> = 177,33 (M calculado 154).

## 2. Reacción de Wittig-Horner

En un matraz de tres bocas bajo flujo de nitrógeno, se ponen en disolución 3 g (19,4 mmoles) del aldehído anterior en 10 volúmenes de etanol. Se añaden 2,68 g (1,5 eq.) de carbonato de potasio y se vierten gota a gota 4,79 g (1,1 eq.) de trietilfosonoacetato. El medio se calienta a continuación hasta 45°C durante una noche. Un control CCM con revelación con anisaldehído permite controlar el final de la reacción. El medio se concentra para eliminar el etanol. Después, el residuo se recoge con agua y con acetato de etilo. La mezcla se extrae con acetato de etilo tres veces, y después las fases orgánicas reunidas se lavan mediante una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El residuo en bruto se purifica mediante columna de sílice eluida por un gradiente heptano/acetato de etilo, para dar 3,56 g de un aceite incoloro (es decir un rendimiento de 82%).

Caracterizaciones:

CCM: Rf = 0,75 (heptano/acetato de etilo 90/10)

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,96 (dt, J = 15 Hz, 1H); 5,83 (dt, J = 15 Hz, 1H); 5,10 (m, 1H); 4,20 (q, 2H); 2,21 (m, 1H); 1,97-2,08 (m, 4H); 1,70 (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 1,31 (t, 3H); 1,21-1,30 (m, 2H); 0,94 (d, 3H).

Espectrometría de masas: [M+Na]<sup>+</sup> = 246,80 (M calculado 224).

## 3. Etapas de corte oxidante

En un matraz de tres bocas bajo flujo de nitrógeno, se ponen en disolución 3 g (13,3 mmoles) del producto sintetizado anteriormente, en una mezcla 1/1 (v/v) de metanol/diclorometano. El medio se enfría hasta -78°C. Bajo agitación y a -78°C, se impone una presión de ozono mediante burbujeo durante 30 minutos. El medio se purga a continuación bajo flujo de nitrógeno y se añaden por porciones 4,7 g (9,4 eq.) de borohidruro de sodio, lentamente. La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, se vierte sobre una disolución de ácido clorhídrico 3M, y se sumerge en un baño de hielo. El medio se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan mediante una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y después mediante una disolución saturada de NaCl. Se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran al vacío.

Caracterizaciones:

CCM: Rf = 0,2 (heptano/acetato de etilo 70/30)

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,94 (dt, J = 15,6 Hz, 1H); 5,83 (dt, J = 15,6 Hz, 1H); 4,18 (q, 2H); 3,65 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 2,05-2,40 (m, 2H); 1,25-1,65 (m, 8H); 0,93 (d, 3H).

Espectrometría de masas: [M+Na]<sup>+</sup> = 209,46 (M calculado 186).

## 4. Etapas de saponificación

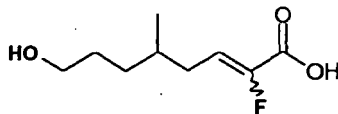
Se aplica en este caso el protocolo descrito en el ejemplo 1A,5. Esto permite obtener un aceite incoloro.

Caracterizaciones:

CCM: Rf = 0,1 (heptano/acetato de etilo 60/40)

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,10 (dt, J = 15,6 Hz, 1H); 5,84 (dt, J = 15,6 Hz, 1H); 3,66 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 2,05-2,29 (m, 2H); 1,22-1,66 (m, 5H); 0,92 (d, 3H).

Espectrometría de masas: [M+Na]<sup>+</sup> = 195,76 (M calculado 172).

**Ejemplo 2B: Modo de realización para la síntesis del ácido 8-hidroxi-5-metil-octa-2-fluoro-2-enoico:**

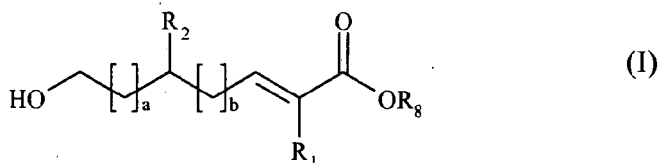
5 Sólo se modifica la etapa 2 (reacción de Wittig-Horner): a partir del aldehído obtenido en la etapa 1 del ejemplo 7, la reacción de Wittig se lleva a cabo en presencia de trietilfosfonofluoroacetato (1,1 eq.) de carbonato de potasio (1,5 eq.) en etanol a 40°C. Las etapas 3 y 4 (ozonólisis y saponificación) se llevan a cabo tal como se ha descrito anteriormente. El aceite incoloro obtenido está en forma de una mezcla *cis/trans*. El hidroxi-ácido obtenido es un compuesto de fórmula (I) siendo  $R_8 = H$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $R_1 = F$ ,  $a = 2$  y  $b = 1$ .

10 Caracterizaciones:

CCM: Rf = 0,2 (heptano/acetato de etilo 60/40)

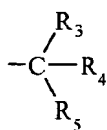
## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) siguiente:



5 en la que:

- a y b, idénticos o diferentes, representan unos números enteros superiores o iguales a 0, y están preferentemente comprendidos entre 1 y 14;
- R<sub>1</sub> representa: H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>,

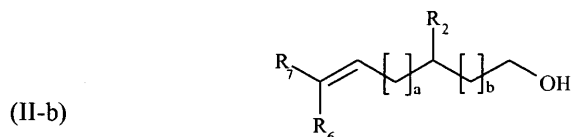


15 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan, independientemente entre sí, o bien un átomo de hidrógeno, o bien un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 16 átomos de carbono, eventualmente sustituido con un átomo de nitrógeno, de oxígeno, de azufre o un halógeno (F, Cl, Br, I),

- R<sub>2</sub> representa o bien un átomo de hidrógeno, o bien un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 16 átomos de carbono, siendo dicho grupo alquilo, alquenilo o alquinilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o de oxígeno,
- R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo R<sub>b</sub>, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y eventualmente sustituido con uno o varios átomos de oxígeno,

25 comprendiendo dicho procedimiento de preparación:

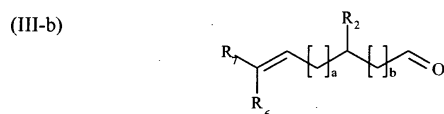
- una etapa de oxidación de la función alcohol del compuesto de fórmula (II-b) siguiente:



30 en la que:

- a, b y R<sub>2</sub> son tal como se han definido anteriormente en la fórmula (I), y
- R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan, independientemente entre sí, o bien un átomo de hidrógeno o bien un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 16 átomos de carbono, siendo dicho grupo alquilo, alquenilo o alquinilo eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno o de oxígeno,

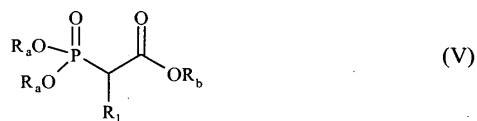
40 con el fin de obtener un compuesto de fórmula (III-b) siguiente:



en la que a, b, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son tal como se han definido anteriormente en la fórmula (II-b),

- una etapa de realización de la reacción de Wittig-Horner mediante la reacción de un fosfonato de fórmula (V) siguiente:





en la que:

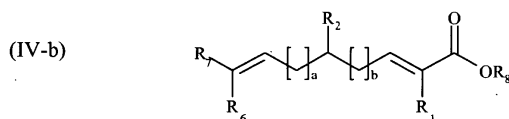
- 5
- R<sub>1</sub> es tal como se ha definido anteriormente,
  - R<sub>a</sub> representa un grupo alquilo, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y es preferentemente un grupo etilo o metilo, pudiendo dicho grupos R<sub>a</sub> formar un ciclo con los átomos de oxígeno de los grupos OR<sub>a</sub> y el átomo de fósforo del grupo P=O, y
- 10
- R<sub>b</sub> representa un grupo alquilo, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y es preferentemente un grupo etilo,

o cuando R<sub>1</sub> = H, de la reacción de Doebner-Knoevenagel mediante la reacción de un derivado de ácido malónico de fórmula R<sub>b</sub>OOC-CH<sub>2</sub>-COOR<sub>b</sub>, siendo R<sub>b</sub> tal como se ha definido anteriormente,

15 sobre el compuesto de fórmula (III-b) tal como se ha obtenido al final de la etapa anterior,

siendo dicha etapa de reacción de Wittig-Horner o de Doebner-Knoevenagel, llegado el caso, seguida por una reacción de saponificación y después por una reacción de desprotección,

20 con el fin de obtener un compuesto de fórmula (IV-b) siguiente:



25 en la que a, b, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son tal como se han definido anteriormente,

- una etapa de corte oxidante del doble enlace del compuesto de fórmula (IV-b) tal como se ha definido anteriormente, seguida por una etapa de reducción,
- 30
- siendo esta etapa en particular efectuada con la ayuda de oxidantes clásicos tales como KMnO<sub>4</sub> u OsO<sub>4</sub> asociado al peryodato, o el ozono, en presencia de un agente reductor, en particular seleccionado de entre los derivados del boro tales como los hidruros de boro o los derivados del aluminio tales como los hidruros de aluminio,
- 35 con el fin de obtener un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

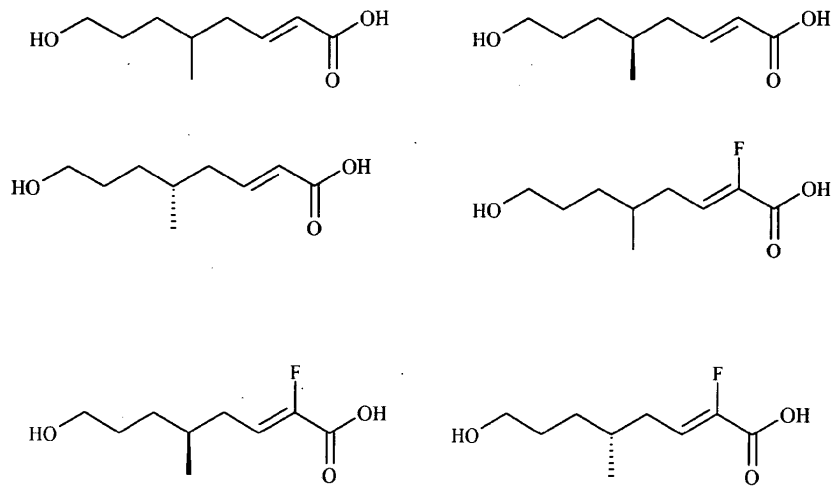
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de oxidación de la función alcohol se efectúa con la ayuda de un oxidante seleccionado de entre los óxidos metálicos o los derivados del yodo hipervalente tal como la 1-hidroxi-1-oxo-1-H-1λ5-benzo[d][1,2]yodoxol-3-ona (IBX), el SIBX (Simaflex) o el agente reactivo de Dess Martin.

40

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de oxidación se efectúa mediante la reacción de Oppenauer o la reacción de Swern.

45 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la etapa de corte oxidante del doble enlace se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente -60°C y aproximadamente 40°C en un disolvente aprótico.

5. Compuestos que responden a una de las fórmulas siguientes:



6. Composición farmacéutica, cosmética o alimenticia que comprende un compuesto según la reivindicación 5, en asociación con un vehículo apropiado.

5