



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 627**

51 Int. Cl.:
C07C 251/48 (2006.01)
C07D 207/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04791557 .4**
96 Fecha de presentación : **15.10.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1680395**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.07.2006**

54 Título: **Nuevos ligandos activadores de los receptores RAR y utilización en medicina humana, así como en cosmética.**

30 Prioridad: **17.10.2003 FR 03 12154**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.10.2011

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

72 Inventor/es: **Biadatti, Thibaud y**
Luzy, Anne-Pascale

74 Agente: **Ungría López, Javier**

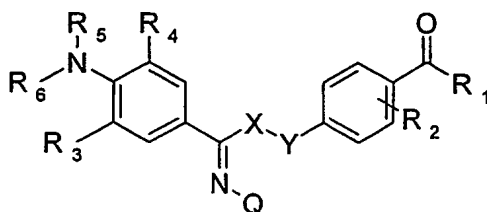
ES 2 366 627 T3

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 activadores de los receptores RAR y utilización en medicina humana, así como en cosmética

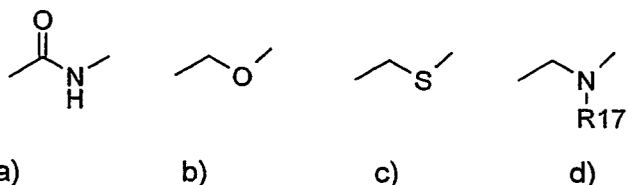
- 5 La invención se relaciona, a modo de productos industriales nuevos y útiles, con nuevos compuestos ligandos activadores de los receptores RAR. Se relaciona igualmente con composiciones que los contienen y con su utilización en composiciones farmacéuticas destinadas a un uso en medicina humana o veterinaria, o también en composiciones cosméticas, y con la utilización no terapéutica de estas últimas.
- 10 Los compuestos que tienen una actividad de tipo retinoide (vitamina A y sus derivados) están ampliamente descritos en la literatura como poseedores de actividades en los procesos de proliferación y diferenciación celular. Estas propiedades confieren a esta clase de compuestos un gran potencial en el tratamiento o la prevención de numerosas patologías, y más particularmente en dermatología y los cánceres. Muchos efectos biológicos de los retinoides están mediados por la modulación de los receptores nucleares del ácido retinoico (RAR).
- 15 Los receptores RAR activan la transcripción uniéndose a elementos de secuencias de ADN, llamados los elementos de respuesta de los RAR (RARE), en forma de un heterodímero con los receptores X de los retinoides (llamados los RXR).
- 20 Se han identificado y descrito tres subtipos de RAR humanos: los RAR α , RAR β y RAR γ .
- Se conocen por la técnica anterior compuestos químicos que tienen una actividad activadora de los receptores de tipo RAR. Se pueden citar especialmente los compuestos biarilo heterocíclicos aromáticos descritos en la patente EP 0.816.352 B1, que encuentran aplicaciones en el tratamiento de las afecciones dermatológicas, reumáticas, respiratorias y oftalmológicas, así como en el ámbito cosmético.
- 25 No es menos cierto que el deseo de tratar afecciones humanas, especialmente dermatológicas, o de embellecer cosméticamente la piel da siempre lugar a la búsqueda incesante de nuevos principios activos.
- 30 La solicitante ha descubierto ahora, de manera sorprendente e inesperada, nuevos compuestos heterocíclicos que son ligandos activadores de los receptores del ácido retinoico y que encuentran aplicaciones en medicina humana, especialmente en dermatología, y en el ámbito de la cosmética.
- Así, la presente invención se relaciona con compuestos que responden a la fórmula general siguiente:



en la cual:

- 40 - R1 representa un radical -OH, un radical OR7 o un radical -NR8R9, teniendo R7, R8 y R9 los significados que se dan a continuación;
- R2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un radical -OH o un radical -OR10, teniendo R10 los significados dados a continuación;
- 45 - R3 representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un radical etilo, un radical isopropilo, un radical *terc*-butilo o un radical -CF₃;
- R4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un radical -OR11, un radical metilo, un radical etilo, un radical isopropilo, un radical *terc*-butilo o un radical -CF₃, teniendo R11 los significados dados a continuación;
- 50 - R5 y R6, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un radical etilo, un radical *n*-propilo, un radical isopropilo, un radical *terc*-butilo o un radical -COR12, o pueden formar conjuntamente un grupo piperidina, pirrolidina, morfolina, pirrolidin-2-ona o piperidin-2-ona, substituido o no por uno o más grupos metilo, etilo, flúor, o cloro, teniendo R12 los significados dados a continuación;
- 55 - Q representa un radical -OH o un radical -OR13, teniendo R13 los significados dados a continuación;

- X-Y representa un enlace de la estructura siguiente:



- 5 teniendo R7 los significados dados a continuación;
- R7 representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 20 átomos de carbono, un radical alqueni-
lo, un radical monohidroxi-alquilo, un radical polihidroxi-alquilo, un radical arilo, un radical aralquilo
eventualmente sustituido o un resto de azúcar;
- 10 - R8 y R9, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical -OH, un radical alqui-
lo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical monohidroxi-alquilo, un radical polihidroxi-alquilo o un radi-
cal arilo eventualmente sustituido, que forma con el nitrógeno de la estructura general un resto de
aminoácido o un resto de péptido, o bien R8 y R9, tomados conjuntamente, forman un grupo piperi-
dina, pirrolidina, morfolina, pirrolidin-2-ona o piperidin-2-ona;
- 15 - R10 representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- R11 representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical mono- o poliéter;
- R12 representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo -OR18, teniendo R18 los
significados dados a continuación;
- R13 representa un radical alquilo de 1 a 15 átomos de carbono lineal o ramificado;
- 20 - R17 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical
-CF₃;
- R18 representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

y las sales de los compuestos de fórmula (I) cuando R₁ representa una función OH, así como los isómeros ópticos y
geométricos de dichos compuestos de fórmula (I).

25 Cuando los compuestos según la invención se presentan en forma de sal, se trata preferentemente de una sal de
metal alcalino o alcalinotérreo, o también de zinc o de una amina orgánica.

30 Según la presente invención, se entienden por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono preferentemente los radicales
metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, c-propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo o n-hexilo.

35 Por alquilo lineal o ramificado de 1 a 15 átomos de carbono, se entienden especialmente los radicales metilo, etilo,
propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-etilhexilo, octilo o dodecilo. Cuando el
radical alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono, se entienden además los radicales hexadecilo u octadecilo.

40 Por monohidroxi-alquilo, se entiende un radical que tiene preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, especialmen-
te un radical hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo o 3-hidroxipropilo.

45 Por polihidroxi-alquilo, se entiende un radical que tiene preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono y de 2 a 5 gru-
pos hidroxilo, tal como los radicales 2,3-dihidroxipropilo, 2,3,4-trihidroxibutilo o 2,3,4,5-tetrahidroxipentilo o el resto
del pentaeritrol.

50 Por radical poliéter, se entiende un radical que tiene de 2 a 6 átomos de carbono interrumpido por al menos dos
átomos de oxígeno, tal como los radicales metoximetoxi, metoxietoxi o metoxietoximetoxi.

55 Por radical arilo, se entiende preferentemente un radical fenilo eventualmente sustituido por al menos un halógeno,
un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un hidroxilo, un alcoxi C₁-C₃, una función nitro, un radical poliéter o una fun-
ción amino eventualmente protegida por un grupo acetilo o eventualmente sustituida por al menos un alquilo de 1 a
6 átomos de carbono o un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

60 Por radical aralquilo, se entiende preferentemente el radical bencilo o fenetilo eventualmente sustituido por al me-
nos un halógeno, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un hidroxilo, un radical alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono,
una función nitro, un radical poliéter o una función amino eventualmente protegida por un grupo acetilo o eventual-
mente sustituida por al menos un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical alcoxi de 1 a 6 átomos de carbo-
no.

65 Por radical alqueni-
lo, se entiende un radical que tiene preferentemente de 2 a 5 átomos de carbono y que presenta

una o más insaturaciones etilénicas, tal como más particularmente el radical alilo.

Por resto de azúcar, se entiende un resto derivado especialmente de la glucosa, de la galactosa o de la manosa, o también del ácido glucurónico, tal como 6'-manosilo, 6'-glucosilo o 6'-galactosilo.

Por resto de aminoácido, se entiende especialmente un resto derivado de la lisina, de la glicina o del ácido aspártico, y por resto de péptido se entiende más particularmente un resto de dipéptidos o de tripéptidos resultante de la combinación de aminoácidos.

Según la presente invención, los compuestos de fórmula (I) más particularmente preferidos son aquéllos para los cuales se respeta una al menos, y preferentemente todas, de las condiciones siguientes:

- R1 representa el radical -OR7;
- R2 representa un hidrógeno o un -OH;
- R5 y R6, idénticos o diferentes, representan un radical metilo o un radical etilo o forman conjuntamente un grupo pirrolidina;
- Q representa un radical -OR13.

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

1. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]benzoico.
2. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
3. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]benzoico.
4. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
5. Ácido 4-[2-[4-(acetiletilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-hidroxiiminoetoxi]benzoico.
6. Ácido 4-[2-[4-(acetiletilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
7. 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoato de etilo.
8. 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoato de isopropilo.
9. 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoato de isobutilo.
10. 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoato de octilo.
11. 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoato de dodecilo.
12. 1-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-[3-hidroxi-4-(morfolino-4-carbonil)fenoxi]etanona oxima.
13. 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-N-etil-2-hidroxi-N-metilbenzamida.
14. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetilsulfanil]-2-hidroxibenzoico.
15. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetilsulfanil]benzoico.
16. Ácido 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetilamino]-2-hidroxibenzoico.
17. Ácido 4-[[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetil]metilamino]-2-hidroxibenzoico.
18. Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-3-hidroxiiminopropil]-2-hidroxibenzoico.
19. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoacetilamino]-2-hidroxibenzoico.
20. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoacetilamino]benzoico.
21. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-metoxiiminoacetilamino]-2-hidroxibenzoico.
22. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-metoxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
23. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-5-cloro-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
24. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilamino-5-fluorofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
25. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilamino-5-trifluorometilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
26. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilamino-5-metilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
27. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilamino-5-etilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
28. Ácido 4-[2-[3-*terc*-butil-4-dietilamino-5-(2-etoxietoxi)fenil]-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
29. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilamino-5-propoxifenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
30. Ácido 4-[2-(4-dietilamino-3-isopropilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
31. Ácido 4-[2-(4-dietilamino-3-trifluorometilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
32. Ácido 4-[2-(4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
33. Ácido 4-[2-[3-*terc*-butil-4-(etilmetilamino)fenil]-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
34. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dimetilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
35. Ácido 4-[2-[3-*terc*-butil-4-(etilisobutilamino)fenil]-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
36. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-morfolin-4-ilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
37. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-piperidin-1-ilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
38. Ácido 4-[2-[3-*terc*-butil-4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-2-hidroxiiminoetoxi]benzoico.
39. Ácido 4-[2-[3-*terc*-butil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-2-hidroxiiminoetoxi]benzoico.
40. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-etilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
41. Ácido 4-[2-[4-(etilpropionilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
42. Ácido 4-[2-[3-*terc*-butil-4-(etoxicarboniletilamino)fenil]-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
43. Ácido 4-[2-[3-*terc*-butil-4-(etilmetoxicarbonilamino)fenil]-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.

44. Ácido 4-{2-[4-(etiltrifluoroacetilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-hidroxiiminoetoxi}-2-hidroxibenzoico.
 45. Ácido 4-{2-[4-(trifluoroacetilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-hidroxiiminoetoxi}-2-hidroxibenzoico.
 46. Ácido 4-{2-[3-*terc*-butil-4-(etilisopropilamino)fenil]-2-hidroxiiminoetoxi}-2-hidroxibenzoico.

5 La presente invención tiene igualmente por objeto los procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula (I), en particular según los esquemas de reacción que se dan en la Figura 1.

10 Los compuestos reivindicados pueden ser obtenidos a partir de productos de partida de tipo 1. Después de una etapa de disubstitución de la función anilina ($R_5=R_6$), o bien dos etapas de sustitución de esta función, por ejemplo por acetilación (AcCl, Et₃N) y luego alquilación (por ejemplo NaH, Alquil-I), o bien también una única etapa de sustitución ($R_5=H$), por ejemplo una alquilación (NaH, Alquil-I), se obtienen los compuestos de estructura general de tipo 2.

15 Una acilación de tipo Friedel & Crafts permite obtener los compuestos de estructura 3 y 6, respectivamente por reacción de cloruro de acetilo o de cloruro de etiloxalilo, en presencia de ácido de Lewis, como AlCl₃, por ejemplo.

20 Una α -halogenación de 3, seguida de una sustitución nucleofílica con la función química fenol, tiofenol o anilina de la pareja correspondiente al producto de llegada, permite obtener los compuestos de estructura 4, cuando Y = O, S o N-R₁₇, respectivamente.

25 Finalmente, los compuestos de estructura 5 pueden ser obtenidos por reacción de la función cetona con derivados de tipo Q-NH₂ en etanol, como por ejemplo la hidroxilamina (Q=OH). En caso de que R₁ = OH, es necesaria una etapa de saponificación a continuación, por reacción del intermediario éster con NaOH acuoso, por ejemplo. Los compuestos de estructura general 7 pueden ser obtenidos a partir de los compuestos de tipo 6 por medio de una saponificación de la función éster seguida de una copulación peptídico con un derivado de anilina, como el 4-aminobenzoato de etilo, por ejemplo. Al igual que para la transición 4-5, los compuestos de estructura general 8 pueden ser obtenidos por reacción de la función cetona con derivados de tipo Q-NH₂ en etanol, como por ejemplo la hidroxilamina (Q=OH). En caso de que R₁ = OH, es necesaria una etapa de saponificación a continuación, por reacción del intermediario éster con NaOH acuoso, por ejemplo.

30 Los compuestos según la invención presentan propiedades activadoras de los receptores de tipo RAR. Esta actividad activadora de los receptores RAR es medida en una prueba de transactivación por la constante de disociación K_{dapp} (aparente) y la CA₅₀ (concentración que da un 50% de la actividad de la molécula de referencia).

35 Por activador de los receptores de tipo RAR, se entiende según la invención todo compuesto que para al menos uno de los subtipos RAR presente una constante de disociación K_{dapp} y una CA₅₀ inferiores o iguales a 1 μ M, en una prueba de transactivación tal como se describe en el ejemplo 7.

40 Los compuestos preferidos de la presente invención presentan 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, y una CA₅₀ \leq 100 nM.

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

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

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

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

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

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

toacantomas;

- 5) para tratar otros trastornos dermatológicos, tales como las dermatosis inmunes, como el lupus eritematoso, las enfermedades inmunes bullosas y las enfermedades del colágeno, tales como la esclerodermia;
- 6) en el tratamiento de afecciones dermatológicas o generales con componente inmunológico;
- 7) para tratar ciertas alteraciones oftalmológicas, 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 toda afección de origen vírico a nivel cutáneo o general;
- 10) en el tratamiento de trastornos cutáneos debidos a una exposición a las radiaciones U.V., así como para reparar o luchar contra el envejecimiento de la piel, ya sea fotoinducido o cronológico, o para reducir las pigmentaciones y las queratosis actínicas, o cualquier patología asociada al envejecimiento cronológico o actínico, tal como la xerosis;
- 11) para luchar contra las alteraciones de la función sebácea, tales como la hiperseborrea del acné o la seborrea simple;
- 12) para prevenir o tratar las alteraciones de la cicatrización, o para prevenir o para reparar las estrías, o también para favorecer la cicatrización;
- 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 los estados cancerosos o precancerosos;
- 17) en la prevención o el tratamiento de la alopecia de diferentes orígenes, especialmente la alopecia debida a la quimioterapia o a las radiaciones;
- 18) en el tratamiento de las alteraciones del sistema inmunitario, tales como el asma, la diabetes mellitus de tipo I, la esclerosis en placa u otras disfunciones selectivas del sistema inmunitario; y
- 19) en el tratamiento de afecciones del sistema cardiovascular, tales como la arteriosclerosis o la hipertensión.

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

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

La administración de la composición según la invención puede ser efectuada por vía oral, enteral, parenteral, tópica u ocular. Preferentemente, la composición farmacéutica está acondicionada en una forma conveniente para una aplicación por vía tópica.

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

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.

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

- 5 Por vía tópica, la composición farmacéutica según la invención está más particularmente destinada al tratamiento de la piel y de las mucosas y puede presentarse en forma líquida, pastosa o sólida, y más particularmente en forma de ungüentos, de cremas, de leches, de pomadas, de polvos, de tampones embebidos, de syndets, de soluciones, de geles, de sprays, de espumas, de suspensiones, de barras, de champús o de bases de lavado. Puede igualmente presentarse en forma de suspensiones de microesferas o nanoesferas o de vesículas lipídicas o poliméricas o de parches poliméricos o gelificados que permiten una liberación controlada. Los compuestos son utilizados por vía tópica a una concentración generalmente comprendida entre el 0,001% y el 10% en peso, preferentemente entre el 0,01% y el 1% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) según la invención encuentran también una aplicación en el ámbito cosmético, en particular en la higiene corporal y capilar, y especialmente para el tratamiento de las pieles con tendencia acnéica, para el rebrote del cabello o la anticaída, para luchar contra el aspecto graso de la piel o del cabello, en la protección contra los aspectos nefastos del sol o en el tratamiento de las pieles fisiológicamente secas, o para prevenir y/o para luchar contra el envejecimiento fotoinducido o cronológico.
- 15 La invención tiene, pues, igualmente por objeto una composición cosmética que contiene, en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos uno de los compuestos de fórmula (I).
- 20 La invención tiene igualmente por objeto la utilización no terapéutica de una composición cosmética que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento y/o la piel seca.
- La invención tiene también por objeto la utilización no terapéutica de una composición cosmética que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) para la higiene corporal o capilar.
- 25 La composición cosmética según la invención que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) o uno de sus isómeros ópticos o geométricos o una de sus sales puede presentarse especialmente en forma de crema, de leche, de gel, de suspensiones de microesferas o nanoesferas o vesículas lipídicas o poliméricas, de tampones embebidos, de soluciones, de sprays, de espumas, de barras, de jabones, de bases de lavado o de champús.
- 30 La concentración de compuesto de fórmula (I) en la composición cosmética está preferentemente comprendida entre el 0,001% y el 3% en peso con respecto al peso total de la composición.
- 35 Por un medio fisiológicamente aceptable, se entiende un medio compatible con la piel y eventualmente con sus faneras (pestañas, uñas, cabello) y/o las mucosas.
- 40 Las composiciones farmacéuticas y cosméticas tales como las descritas anteriormente pueden además contener aditivos inertes o incluso farmacodinámicamente activos en lo que concierne a las composiciones farmacéuticas, o combinaciones de estos aditivos, y especialmente:
- agentes humectantes;
 - agentes mejoradores del sabor;
 - agentes conservantes, tales como los ésteres del ácido parahidroxibenzoico;
 - agentes estabilizantes;
 - 45 - agentes reguladores de humedad;
 - agentes reguladores de pH;
 - agentes modificadores de presión osmótica;
 - agentes emulsionantes;
 - filtros UV-A y UV-B;
 - 50 - antioxidantes, tales como el α -tocoferol, el butilhidroxianisol o el butilhidroxitolueno, la superóxido dismutasa, el ubiquinol o ciertos quelantes de metales;
 - agentes despigmentantes, tales como la hidroquinona, el ácido azelaico, el ácido cafeico o el ácido cójico;
 - emolientes;
 - 55 - agentes hidratantes, como el glicerol, el PEG 400, la tiamorfolinona y sus derivados o la urea;
 - agentes antiseborreicos o antiacnéicos, tales como la S-carboximetilcisteína, la S-bencilcisteamina, sus sales o sus derivados, o el peróxido de benzóilo;
 - antibióticos, como la eritromicina y sus ésteres, la neomicina, la clindamicina y sus ésteres y las tetraciclinas;
 - 60 - agentes antifúngicos, tales como el ketoconazol o las polimetilen-4,5-isotiazolidonas-3;
 - agentes que favorecen el rebrote del cabello, como el Minoxidil (3-óxido de 2,4-diamino-6-piperidinopirimidina) y sus derivados, el Diazóxido (1,1-dióxido de 7-cloro-3-metil-1,2,4-benzotiadiazina) y la Fenitoína (5,4-difenilimidazolidino-2,4-diona);
 - agentes antiinflamatorios no esteroideos;

- carotenoides, y especialmente el β -caroteno;
- agentes antipsoriásicos, tales como la antralina y sus derivados;
- ácidos eicosa-5,8,11,14-tetraenoico y eicosa-5,8,11-trienoico, sus ésteres y amidas;
- retinoides, es decir, ligandos de los receptores RXR, naturales o sintéticos;
- corticosteroides o estrógenos;
- α -hidroxiácidos y α -cetoácidos o sus derivados, tales como los ácidos láctico, málico, cítrico, glicólico, mandélico, tartárico, glicérico o ascórbico, así como sus sales, amidas o ésteres, o β -hidroxiácidos o sus derivados, tales como el ácido salicílico, así como sus sales, amidas o ésteres;
- bloqueantes de canales iónicos, tales como los canales potásicos;
- o también, más particularmente para las composiciones farmacéuticas, en asociación con medicamentos conocidos por interferir con el sistema inmunitario (por ejemplo, la ciclosporina, el FK 506, los glucocorticoides, los anticuerpos monoclonales, las citoquinas o los factores de crecimiento...).

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

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

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

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

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]benzoico

a. 4-Bromo-2-*terc*-butilnilina

Se disuelven 51,8 g (347 mmol) de 2-*terc*-butilnilina (producto comercial vendido especialmente por la sociedad Aldrich) en 600 ml de ácido acético glacial. Se añaden entonces 900 ml de ácido bromhídrico acuoso al 48% y se enfría después el medio de reacción a 0°C. Se añaden entonces 300 ml de DMSO gota a gota y se lleva luego el medio de reacción a temperatura ambiente. Después de 4 horas de agitación, se añaden 250 ml de acetato de etilo, seguidos de 400 ml de sosa 5N y luego 1,75 l de sosa 10N, para llevar el pH a 8. Se añaden 250 ml de acetato de etilo y se decanta el medio. Se vuelve a extraer entonces la fase acuosa con 500 ml de acetato de etilo. Se aclaran entonces las fases orgánicas combinadas con 1 l de agua y se concentran después a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía (eluyente heptano 95/acetato de etilo 5). Se obtiene un aceite anaranjado (m = 56,2 g, rendimiento = 71%)

b. (4-Bromo-2-*terc*-butilfenil)dietilamina

Se disuelven 20 g (88 mmol) de 4-bromo-2-*terc*-butilnilina en 200 ml de DMSO bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden 7,7 g (190 mmol) de hidruro de sodio en porciones. Después de 30 minutos de agitación, se añaden 15,4 ml (190 mmol) de yoduro de etilo gota a gota. Se agita el medio de reacción durante 12 horas y se vierte después sobre una solución saturada de cloruro de amonio. Tras extracción con acetato de etilo, se repite la secuencia de reacción y se purifica luego el residuo por cromatografía en columna de sílice (eluyente heptano 98/acetato de etilo 2). Se obtiene un aceite incoloro (m = 16,7 g, rendimiento = 67%).

c. 3-*terc*-Butil-4-dietilaminobenzaldehído

Se disuelven 16,7 g (58 mmol) de (4-bromo-2-*terc*-butilfenil)dietilamina en 250 ml de THF anhidro y se enfría la mezcla a -78°C. Se añaden 35 ml (88 mmol) de una solución de butillitio 2,5 M gota a gota y se agita luego el medio durante 30 minutos. Se añaden 6,9 ml (88 mmol) de dimetilformamida gota a gota y se lleva después lentamente el medio de reacción a temperatura ambiente. Tras 1 hora de agitación, se trata el medio de reacción con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice. Se obtiene un aceite amarillo (m = 11,5 g, rendimiento = 85%).

d. 3-*terc*-Butil-4-dietilaminoacetofenona

5 Se disuelven 11,5 g (49 mmol) de 3-*terc*-butil-4-dietilaminobenzaldehído en 200 ml de THF. Se añade una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio (21 ml, 63 mmol) y se agita luego el medio durante 2 horas. Después de tratar con una solución saturada de cloruro de amonio y de extraer luego con acetato de etilo, se disuelve el residuo bruto
 10 obtenido en 200 ml de diclorometano y se añaden 10 g (120 mmol) de dióxido de manganeso. Se agita el medio de reacción durante 24 horas y se añaden luego de nuevo 10 g de MnO₂. Después de 12 horas de agitación, se filtra el medio de reacción y se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice (eluyente heptano 9/acetato de etilo 10). Se obtiene un aceite amarillo (m = 5,6 g, rendimiento = 46%).

e. 2-Bromo-1-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)etanona

15 Se disuelven 2,1 g (8 mmol) de 3-*terc*-butil-4-dietilaminoacetofenona en 250 ml de éter etílico y 25 ml de dioxano. Se añade una solución de dibromo (0,43 ml en 50 ml de diclorometano, 8 mmol) gota a gota durante 1 h 30 a 0°C. Se vierte entonces la solución obtenida sobre agua helada y se lava la fase orgánica con una solución saturada de tiosulfato de sodio. Se purifica el residuo obtenido tras concentración por cromatografía (eluyente heptano 99/acetato de etilo 1). Se obtiene un aceite amarillo (m = 2 g, rendimiento = 73%).

20 f. 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-oxoetoxi]benzoato de metilo

25 Se disuelven 1 g (3 mmol) de 2-bromo-1-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)etanona y 444 mg (3 mmol) de 4-hidroxibenzoato de metilo en 50 ml de 2-butanona. Se añaden 440 mg (3 mmol) de carbonato de potasio y una cantidad catalítica de 18-corona-6. Se calienta el medio de reacción a reflujo durante 12 horas, se filtra después y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía (eluyente heptano 9/acetato de etilo 1). Se obtiene un sólido blanco (pf = 92°C, m = 620 mg, rendimiento = 54%).

g. 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]benzoato de metilo

30 Se disuelven 620 mg (1,6 mmol) de 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-oxoetoxi]benzoato de metilo en 30 ml de THF y 30 ml de metanol. Se añaden 0,63 ml (7,8 mmol) de piridina y 540 mg (7,8 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina. Se calienta el medio de reacción a reflujo durante 1 h 30 y luego, después de enfriar, se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio. Tras extracción con acetato de etilo y concentración, se purifica el residuo por cromatografía (eluyente heptano 9 / acetato de etilo 1). Se aíslan los dos isómeros por separado: el isómero syn es el producto mayoritario (m = 550 mg, rendimiento = 83%) y el isómero anti es minoritario (m = 90 mg, rendimiento = 13%).

h. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]benzoico

40 Se disuelven 550 mg (1,4 mmol) de 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]benzoato de metilo en 10 ml de THF. Se añade 1 ml de metanol, seguido de 164 mg (4 mmol) de hidróxido de sodio en polvo y 100 µL de agua. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas y se trata después con una solución saturada de cloruro de amonio. Se lleva la fase acuosa a pH 5 por adición de ácido clorhídrico 1 N y se realizan dos extracciones con acetato de etilo. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en columna de sílice (eluyente heptano 80/heptano 20 y luego 50/50). Se recrystaliza a continuación el producto final en un sistema de heptano/acetona. Se obtiene un sólido cristalino blanco (pf = 185°C, m = 245 mg, rendimiento = 44%); (RMN ¹H (CDCl₃): 1,04-1,07 (t, 6H); 1,45 (s, 9H); 2,89 (m, 4H); 5,36 (s, 2H); 7,00-7,02 (d, J=8,8 Hz, 2H); 7,22-7,25 (d, J=8,3 Hz, 1H); 7,44-7,46 (dd, J= 6,2 Hz, J'= 2,06 Hz, 1H); 7,72 (d, J=2,0 Hz, 1H); 8,03-8,05 (d, J= 8,74 Hz, 2H)).

50 **Ejemplo 2:** Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoicoa. 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-oxoetoxi]-2-hidroxibenzoato de metilo

55 De manera análoga al ejemplo 1.f, por reacción de 800 mg (2,5 mmol) de 2-bromo-1-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)etanona (ejemplo 1.e) y 386 mg (2,3 mmol) de 2,4-dihidroxibenzoato de metilo en presencia de 350 mg (2,5 mmol) de carbonato de potasio y una cantidad catalítica de 18-corona-6. Se obtiene un aceite marrón (m = 600 mg, rendimiento = 63%).

60 b. 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 1.g, por reacción de 300 mg (0,7 mmol) de 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-oxoetoxi]-2-hidroxibenzoato de metilo en presencia de 0,3 ml (3,6 mmol) de piridina y 250 mg (3,6 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina. Se aíslan los dos isómeros por separado: el isómero syn es el producto mayoritario (m = 120 mg, rendimiento = 39%) y el isómero anti es minoritario (m = 50 mg, rendimiento = 16%).

c. Ácido 4-[2-(3-*tert*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico

De manera análoga al ejemplo 1.g, por reacción de 120 mg (0,3 mmol) de 4-[2-(3-*tert*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoato de metilo con 46 mg (1,4 mmol) de hidróxido de sodio en polvo. Se recristaliza luego el producto final en un sistema de heptano/éter etílico. Se obtiene un sólido cristalino blanco (pf = 210°C, m = 60 mg, rendimiento = 48%); (RMN ¹H(DMSO): 0,96-1,00 (t, 6H); 1,38 (s, 9H); 2,7-3 (m, 4H); 5,26 (s, 2H); 6,46-6,49 (dd, J=6,4 Hz, J'= 2,4 Hz, 1H); 6,55 (d, J=2,4 Hz, 1H); 7,26-7,28 (d, J= 8,3 Hz, 1H); 7,46-7,48 (dd, J= 6,2 Hz, J'= 2,03 Hz, 1H); 7,65-7,67 (d, J= 8,8 Hz, 1H); 7,69 (d, J= 2,03 Hz, 1H); 11,9 (s, 1H); 13-14 (s, 1H)).

10 **Ejemplo 3:** Ácido 4-[2-(3-*tert*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]benzoicoa. 1-(4-Bromo-2-*tert*-butilfenil)pirrolidina

De manera análoga al ejemplo 1.b, por reacción de 20 g (88 mmol) de 4-bromo-2-*tert*-butilfenilpirrolidina con 7,6 g (194 mmol) de hidruro de sodio y 22,2 ml (194 mmol) de dibromobutano. Se obtiene un aceite amarillo (m = 18 g, rendimiento = 73%).

b. 3-*tert*-Butil-4-pirrolidin-1-ilbenzaldehído

De manera análoga al ejemplo 1.c, por reacción de 10 g (35 mmol) de 1-(4-bromo-2-*tert*-butilfenil)pirrolidina con 21 ml de butillitio 2,5 M y 4 ml (53 mmol) de dimetilformamida. Se obtiene un aceite amarillo (m = 4,3 g, rendimiento = 53%).

c. 3-*tert*-Butil-4-pirrolidin-1-ilacetofenona

De manera análoga al ejemplo 1.d, por reacción de 4,3 g (19 mmol) de 3-*tert*-butil-4-pirrolidin-1-ilbenzaldehído con 8,2 ml de una solución 3M de bromuro de metilmagnesio y luego con 15,3 g (180 mmol) de dióxido de manganeso. Se obtiene un aceite anaranjado (m = 2,3 g, rendimiento = 52%).

30 d. 2-Bromo-1-(3-*tert*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)etanona

De manera análoga al ejemplo 1.e, por reacción de 2,3 g (9,4 mmol) de 3-*tert*-butil-4-pirrolidin-1-ilacetofenona con 240 µL de dibromo. Se obtiene un aceite amarillo (m = 2,3 g, rendimiento = 76%).

35 e. 4-[2-(3-*tert*-Butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-2-oxoetoxi]benzoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 1.f, por reacción de 600 mg (1,9 mmol) de 2-bromo-1-(3-*tert*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)etanona y 268 mg (1,8 mmol) de 4-hidroxibenzoato de metilo y luego 248 mg (2 mmol) de carbonato de potasio y una cantidad catalítica de 18-corona-6. Se obtiene un aceite anaranjado (m = 400 mg, rendimiento = 53%).

40 f. 4-[2-(3-*tert*-Butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]benzoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 1.g, por reacción de 400 mg (1 mmol) de 4-[2-(3-*tert*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-2-oxoetoxi]benzoato de metilo con 0,4 ml (5 mmol) de piridina y 352 mg (5 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina. Se obtiene un sólido rosáceo (pf = 170°C, m = 210 mg, rendimiento = 51%).

g. Ácido 4-[2-(3-*tert*-Butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]benzoico

De manera análoga al ejemplo 1.h, por reacción de 210 mg (0,5 mmol) de 4-[2-(3-*tert*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]benzoato de metilo con 100 mg (2,5 mmol) de hidróxido de sodio. Se obtiene un sólido blanco tras recristalización (pf = 235°C, m = 44 mg, rendimiento = 22%); (RMN ¹H (DMSO): 1,35 (s, 9H); 1,86 (s, 4H); 2,89 (s, 4H); 5,29 (s, 2H); 7,04-7,06 (d, J= 7,65 Hz, 2H); 7,40-7,42 (d, J= 7,4 Hz, 1H); 7,49-7,51 (d, J= 7,4 Hz, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,86-7,88 (d, J= 7,4 Hz, 2H); 11,9 (s, 1H); 12,6 (s, 1H)).

55 **Ejemplo 4:** Ácido 4-[2-(3-*tert*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoicoa. 4-[2-(3-*tert*-Butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-2-oxoetoxi]-2-hidroxibenzoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 1.f, por reacción de 600 mg (1,9 mmol) de 2-bromo-1-(3-*tert*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)etanona (ejemplo 1.e) y 302 mg (1,8 mmol) de 2,4-dihidroxibenzoato de metilo en presencia de 250 mg (2 mmol) de carbonato de potasio y una cantidad catalítica de 18-corona-6. Se obtiene un aceite marrón (m = 350 mg, rendimiento = 47%).

b. 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 1.g, por reacción de 350 mg (0,85 mmol) de 4-[2-(3-*terc*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-2-oxoetoxi]-2-hidroxibenzoato de metilo en presencia de 0,35 ml (4,3 mmol) de piridina y 300 mg (4,3 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina. Se aíslan los dos isómeros por separado: el isómero *syn* es el producto mayoritario, en forma de sólido rosáceo (pf = 149°C, m = 193 mg, rendimiento = 53%).

c. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico

De manera análoga al ejemplo 1.g, por reacción de 193 mg (0,45 mmol) de 4-[2-(3-*terc*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoato de metilo con 90 mg (2,3 mmol) de hidróxido de sodio en polvo. Se recristaliza entonces el producto final en un sistema de heptano/éter etílico. Se obtiene un sólido cristalino beis (pf = 234°C, m = 25 mg, rendimiento = 13%); (RMN ¹H (DMSO): 1,35 (s, 9H); 1,86 (s, 4H); 2,89 (s, 4H); 5,26 (s, 2H); 6,46-6,49 (d, J= 8,6 Hz, 1H); 6,55 (s, 1H); 7,40-7,42 (d, J= 8,2 Hz, 1H); 7,49-7,51 (d, J= 7,9 Hz, 1H); 7,66-7,68 (d, J= 8,5 Hz, 2H); 11,9 (s, 1H)).

Ejemplo 5: Ácido 4-{2-[4-(acetiletilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-hidroxiiminoetoxi}benzoicoa. N-(2-*terc*-Butilfenil)acetamida

Se disuelven 40 g (268 mmol) de 2-*terc*-butilanilina (producto comercial vendido especialmente por la sociedad Aldrich) en 700 ml de THF. Se añaden 32,5 g (320 mmol) de trietilamina y se enfría el medio a 5°C. Se añaden 21 ml (295 mmol) de cloruro de acetilo y se agita la reacción durante 2 horas y se vierte después en agua. Tras extracción con acetato de etilo y aclarado con agua y luego concentración, se obtiene un sólido algodonoso (pf = 163°C, m = 49,4 g, rendimiento = 97%).

b. N-(4-Bromo-2-*terc*-butilfenil)acetamida

Se disuelven 45 g (235 mmol) de N-(2-*terc*-butilfenil)acetamida en 450 ml de diclorometano. Se añaden entonces 27,7 g (235 mmol) de N-bromosuccinimida y se agita el medio de reacción durante 48 horas y se filtra después. Se disuelve el residuo obtenido tras concentración del filtrado en una mezcla de acetato de etilo/agua y se lava la fase orgánica con agua. Se vuelve a hacer reaccionar al residuo obtenido en presencia de 15 g de N-bromosuccinimida y se trata después de la misma manera después de 48 horas. Se recoge el residuo finalmente obtenido en acetato de etilo, se aclara con una solución de tiosulfato de sodio y luego con agua y se concentra a presión reducida. Se obtiene un sólido naranja claro (m = 63 g, rendimiento = 100%).

c. N-(4-Bromo-2-*terc*-butilfenil)-N-etilacetamida

Se disuelven 2,7 g (10 mmol) de N-(4-bromo-2-*terc*-butilfenil)acetamida en 30 ml de DMSO. Se añaden 420 mg (10,5 mmol) de hidruro de sodio en porciones y se agita el medio durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añaden entonces 1,13 ml (11 mmol) de yoduro de etilo y se agita el medio de reacción durante 14 horas. Después de tratar con una solución de cloruro de amonio y de extraer con acetato de etilo, se purifica el residuo obtenido por cromatografía (eluyente heptano 9/acetato de etilo 1 y luego 75/25). Se obtiene un aceite naranja espeso (m = 2,45 g, rendimiento = 82%).

d. N-(4-Acetil-2-*terc*-butilfenil)-N-etilacetamida

Se disuelven 2 g (6,7 mmol) de N-(4-bromo-2-*terc*-butilfenil)-N-etilacetamida, 1,34 g (13,4 mmol) de butil vinil éter, 3,73 ml (26,8 mmol) de trietilamina, 60 mg (0,27 mmol) de acetato de paladio y 122 mg (0,4 mmol) de tri-*o*-tolilfosfina en 20 ml de acetonitrilo. Se calienta el medio de reacción a reflujo durante 6 horas y se deja después a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras tratamiento con una solución de ácido clorhídrico 1 N y extracción con acetato de etilo, se purifica el residuo obtenido por cromatografía (eluyente heptano 90/acetato de etilo 1). Se obtiene un aceite naranja (m = 620 mg, rendimiento = 35%).

e. N-[4-(2-Bromoacetil)-2-*terc*-butilfenil]-N-etilacetamida

Se disuelven 600 mg (2,3 mmol) de N-(4-acetil-2-*terc*-butilfenil)-N-etilacetamida en 20 ml de THF y se enfría el medio de reacción a 0°C. Se añaden 860 mg (2,3 mmol) de tribromuro de feniltrimetilamonio y se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. Tras tratamiento con una solución de ácido clorhídrico 1 N y extracción con acetato de etilo, se purifica el residuo obtenido por cromatografía. Se obtiene un aceite amarillo (m = 600 mg, rendimiento = 77%).

f. 4-{2-[4-(Acetiletilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-oxoetoxi}benzoato de alilo

De manera análoga al ejemplo 1.f, por reacción de 300 mg (0,9 mmol) de N-[4-(2-bromoacetil)-2-*terc*-butilfenil]-N-etilacetamida con 157 mg (0,9 mmol) de 4-hidroxibenzoato de alilo y 134 mg (0,97 mmol) de carbonato de potasio. Se obtiene un aceite naranja (m = 360 mg, rendimiento = 94%).

g. 4-{2-[4-(Acetiletilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-hidroxiiminoetoxi}benzoato de alilo

De manera análoga al ejemplo 1.g, por reacción de 360 mg (0,8 mmol) de 4-{2-[4-(acetiletilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-oxoetoxi}benzoato de alilo con 284 mg (4 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 320 µL de piridina. Se obtiene una pasta amarillenta (m = 360 mg, rendimiento = 96%).

h. Ácido 4-{2-[4-(acetiletilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-oxoetoxi}benzoico

Se disuelven 360 mg (0,8 mmol) de 4-{2-[4-(acetiletilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-hidroxiiminoetoxi}benzoato de alilo en 10 ml de THF. Se añaden 48 mg (0,04 mmol) de tetrakis(trifenilfosfinop)aladio y se agita el medio durante 5 minutos. Se añaden entonces 73 µl (0,8 mmol) de morfolina y se agita el medio de reacción durante 15 horas. Después de tratar con una solución de ácido clorhídrico 1 N y de extraer con acetato de etilo, se purifica el residuo por cromatografía (eluyente heptano 5/acetato de etilo 5). Se obtiene un polvo blanco (pf = 192°C, m = 200 mg, rendimiento = 60%); (RMN ¹H (DMSO): 1,05-1,07 (t, 3H); 1,29 (s, 9H); 1,64 (s, 3H); 2,73 (m, 1H); 4,13 (m, 1H); 5,33 (s, 2H); 6,46 (1H); 6,6 (1H); 7,07-7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,51-7,53 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,54-7,64 (m, 2H); 7,86 (s, 1H); 12,1 (s, 1H)).

Ejemplo 6: Ácido 4-{2-[4-(acetiletilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-hidroxiiminoetoxi}-2-hidroxibenzoicoa. 4-{2-[4-(Acetiletilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-oxoetoxi}-2-hidroxibenzoato de alilo

De manera análoga al ejemplo 1.f, por reacción de 300 mg (0,9 mmol) de N-[4-(2-bromoacetil)-2-*terc*-butilfenil]-N-etilacetamida con 157 mg (0,9 mmol) de 2,4-dihidroxibenzoato de alilo y 134 mg (0,97 mmol) de carbonato de potasio. Se obtiene un aceite naranja (m = 370 mg, rendimiento = 93%).

b. 4-{2-[4-(Acetiletilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-hidroxiiminoetoxi}-2-hidroxibenzoato de alilo

De manera análoga al ejemplo 1.g, por reacción de 370 mg (0,8 mmol) de 4-{2-[4-(acetiletilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-oxoetoxi}-2-hidroxibenzoato de alilo con 284 mg (4 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 320 µL de piridina. Se obtiene una pasta amarillenta (m = 380 mg, rendimiento = 99%).

c. Ácido 4-{2-[4-(acetiletilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-oxoetoxi}-2-hidroxibenzoico

De manera análoga al ejemplo 5.h, por reacción de 380 mg (0,8 mmol) de 4-{2-[4-(acetiletilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-hidroxiiminoetoxi}-2-hidroxibenzoato de alilo con 48 mg (0,04 mmol) de tetrakis(trifenilfosfinop)aladio y 73 µL (0,8 mmol) de morfolina. Se obtiene un polvo blanco (pf = 199°C, m = 200 mg, rendimiento = 59%); (RMN ¹H (DMSO): 1,05-1,08 (t, 3H); 1,29 (s, 9H); 1,64 (s, 3H); 2,7-2,8 (m, 1H); 4,1-4,2 (m, 1H); 5,34 (s, 2H); 6,44-6,47 (dd, J = 6,8 Hz, J' = 2,2 Hz, 1H); 6,53 (d, J = 2 Hz, 1H); 7,07-7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,51-7,53 (dd, J = 6,3 Hz, J' = 1,86 Hz, 1H); 7,65-7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 1,78 Hz, 1H); 12,2 (s, 1H)).

Ejemplo 7: Prueba de transactivación

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

En este estudio, determinamos una constante que representa la afinidad de la molécula por el receptor. Al poder fluctuar este valor según la actividad basal y la expresión del receptor, se le denomina K_d aparente (K_dApp).

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

nil}benzoico.

Estas curvas cruzadas nos permiten determinar las CA_{50} (concentración a la cual se observa un 50% de activación) del ligando de referencia a diferentes concentraciones de producto de ensayo. Se utilizan estas CA_{50} para calcular la regresión de Schild trazando una recta que responde a la ecuación de Schild («Quantitation in receptor pharmacology», Terry P. Kenakin, Receptors and Channels, 2001, 7, 371-385).

En el caso de un agonista, calculamos una CA_{50} (concentración que da un 50% de la actividad) trazando 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. Se siembran estas células en placas de 96 pocillos a razón de 10.000 células por pocillo en 100 μ l de medio DMEM sin rojo de fenol y suplementado con un 10% de suero de ternera deslipidado. Se incuban a continuación las placas a 37°C con un 7% de CO_2 durante 4 H.

Se añaden las diferentes diluciones de los productos de ensayo, del ligando de referencia (el ácido 4-(5,5-dimetil-8-p-tolil-5,6-dihidronaftalen-2-iletinil)benzoico), del control del 100% (el ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)propenil]benzoico 100 nM) y del control del 0% (el ácido 4-{(E)-3-[4-(4-*terc*-butilfenil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]-3-oxopropenil]benzoico 500 nM) a razón de 5 μ l por pocillo. Se incuban a continuación las placas durante 18 horas a 37°C con un 7% de CO_2 .

Se elimina el medio de cultivo por inversión y se añaden 100 μ l de una mezcla 1:1 de PBS/Luciferina a cada pocillo. Después de 5 minutos, se leen las placas con el lector de luminiscencia.

	RARalfa		RARbeta		RARgamma	
	Kd app (nM)	CA_{50} (nM)	Kd app (nM)	CA_{50} (nM)	Kd app (nM)	CA_{50} (nM)
Ej. 1	NA	NA	500	2.500	60	80
Ej. 2	5.000	5.000	500	1.000	4	4

Los resultados obtenidos con los compuestos según la invención muestran $Kd_{app} \leq 100$ nM y una $CA_{50} \leq 100$ nM para al menos uno de los subtipos de receptor, lo que demuestra un aumento de la señal de la luminiscencia en presencia del antagonista de referencia. Los compuestos según la invención son, pues, activadores de los receptores del ácido retinoico (RAR).

Ejemplo 8: Ejemplos de formulación

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

A – Vía oral

(a) Comprimido de 0,2 g

- Compuesto del ejemplo 6	0,001 g
- Almidón	0,114 g
- Fosfato bicálcico	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 3	0,001 g
- Glicerina	0,500 g
- Sorbitol al 70%	0,500 g
- Sacarinato de sodio	0,010 g
- Parahidroxibenzoato de metilo	0,040 g
- Aroma	cs
- Agua purificada	csp
	5 ml

	(c) Comprimido de 0,8 g		
5	- Compuesto del ejemplo 4		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
	- Glicerina		1,000 g
	- Sorbitol al 70%		1,000 g
15	- Sacarinato de sodio		0,010 g
	- Parahidroxibenzoato de metilo		0,080 g
	- Aroma		cs
	- Agua purificada	csp	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 de ciclodextrina inyectable		
40	- Compuesto del ejemplo 3		0,1 mg
	- β-Ciclodextrina		0,10 g
	Agua para inyectable	c.s.p.	10,00 g
45	C – Vía tópica		
	(a) Ungüento		
50	- Compuesto del ejemplo 2		0,020 g
	- Miristato de isopropilo		81,700 g
	- Aceite de vaselina fluida		9,100 g
	- Sílice ("Aerosil 200", vendida por DEGUSSA)		9,180 g
	(b) Ungüento		
55	- Compuesto del ejemplo 5		0,300 g
	- Vaselina blanca códex	csp	100 g
	(c) Crema de agua-en-aceite no iónica		
60	- Compuesto del ejemplo 4		0,100 g
	- Mezcla de alcoholes de lanolina emulsivos, de ceras y de aceites ("Eucerine anhydre", vendida por BDF)		39,900 g
	- Parahidroxibenzoato de metilo		0,075 g
	- Parahidroxibenzoato de propilo		0,075 g
	- Agua desmineralizada estéril	csp	100 g

(d) Loción

5	- Compuesto del ejemplo 2	0,100 g
	- Polietilenglicol (PEG 400)	69,900 g
	- Etanol al 95%	30,000 g

(e) Ungüento hidrofóbico

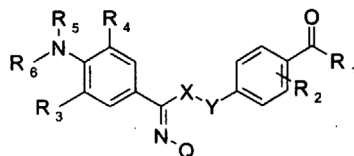
10	- Compuesto del ejemplo 4	0,300 g
	- Miristato de isopropilo	36,400 g
	- Aceite de silicona ("Rhodorsil 47 V 300", vendido por RHONE-POULENC)	36,400 g
	- Cera de abeja	13,600 g
15	- Aceite de silicona ("Abil 300.000 cst", vendido por GOLDSCHMIDT)	csp 100 g

(f) Crema de aceite-en-agua no iónica

20	- Compuesto del ejemplo 6	1,000 g
	- Alcohol cetílico	4,000 g
	- Monoestearato de glicerol	2,500 g
	- Estearato de PEG 50	2,500 g
	- Manteca de karité	9,200 g
	- Propilenglicol	2,000 g
25	- Parahidroxibenzoato de metilo	0,075 g
	- Parahidroxibenzoato de propilo	0,075 g
	- Agua desmineralizada estéril	csp 100 g

REIVINDICACIONES

1. Compuestos **caracterizados por** responder a la fórmula (I) siguiente:

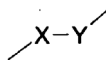


5

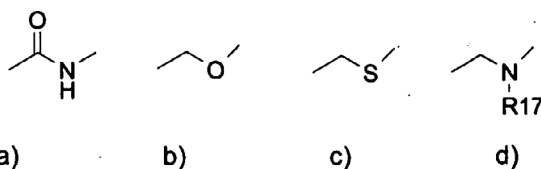
donde:

- R1 representa un radical -OH, un radical OR7 o un radical -NR8R9, teniendo R7, R8 y R9 los significados que se dan a continuación;
- R2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un radical -OH o un radical -OR10, teniendo R10 los significados que se dan a continuación;
- R3 representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un radical etilo, un radical isopropilo, un radical terc-butilo o un radical -CF₃;
- R4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un radical -OR11, un radical metilo, un radical etilo, un radical isopropilo, un radical terc-butilo o un radical -CF₃, teniendo R11 los significados que se dan a continuación;
- R5 y R6, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical metilo, un radical etilo, un radical n-propilo, un radical isopropilo, un radical terc-butilo o un radical -COR12, o pueden formar conjuntamente un grupo piperidina, pirrolidina, morfolina, pirrolidin-2-ona o piperidin-2-ona, sustituido o no por uno o más grupos metilo, etilo, flúor, o cloro, teniendo R12 los significados que se dan a continuación;
- Q representa un radical -OH o un radical -OR13, teniendo R13 los significados que se dan a continuación;

25



representa un enlace de la estructura siguiente:



30

teniendo R7 los significados que se dan a continuación;

- R7 representa un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 20 átomos de carbono, un radical alqueniilo, un radical monohidroxiálquilo, un radical polihidroxiálquilo, un radical arilo, un radical aralquilo eventualmente sustituido o un resto de azúcar;
- R8 y R9, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical -OH, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical monohidroxiálquilo, un radical polihidroxiálquilo o un radical arilo eventualmente sustituido, o forman con el nitrógeno de la estructura general un resto de aminoácido o un resto de péptido, o bien R8 y R9, tomados conjuntamente, forman un grupo piperidina, pirrolidina, morfolina, pirrolidin-2-ona o piperidin-2-ona;
- R10 representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- R11 representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical mono- o poliéter;
- R12 representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo -OR18, teniendo R18 los significados que se dan a continuación;
- R13 representa un radical alquilo de 1 a 15 átomos de carbono lineal o ramificado;
- R17 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical -CF₃;
- R18 representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

45

y las sales de los compuestos de fórmula (I) cuando R₁ representa una función OH, así como los isómeros ópticos y geométricos de dichos compuestos de fórmula (I).

- 5 2. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados por** presentarse en forma de sales de un metal alcalino o alcalinotérreo, de sales de zinc o de sales de una amina orgánica.
- 10 3. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizados por** seleccionar los radicales alquilo de 1 a 6 átomos de carbono entre los radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, c-propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.
- 15 4. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados por** seleccionar los radicales alquilo de 1 a 15 átomos de carbono entre los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-etilhexilo, octilo y dodecilo.
- 20 5. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados por** seleccionar los radicales alquilo de 1 a 20 átomos de carbono entre los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-etilhexilo, octilo, dodecilo, hexadecilo u octadecilo.
- 25 6. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados por** seleccionar los radicales monohidroalquilo entre los radicales hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo o 3-hidroxipropilo.
- 30 7. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizados por** seleccionar los radicales polihidroalquilo entre los radicales 2,3-dihidroxipropilo, 2,3,4-trihidroxibutilo, 2,3,4,5-tetrahidroxipentilo o el resto del pentaeritritol.
- 35 8. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados por** seleccionar los radicales poliéter entre los radicales metoximetoxi, metoxietoxi o metoxietoximetoxi.
- 40 9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados por** seleccionar los radicales arilo entre los radicales fenilo eventualmente substituidos por al menos un halógeno, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (inferior), un hidroxilo, un alcoxi C₁-C₃, una función nitro, un radical poliéter o una función amino eventualmente protegida por un grupo acetilo o eventualmente substituida por al menos un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.
- 45 10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados por** seleccionar los radicales aralquilo entre los radicales bencilo o fenetilo eventualmente substituidos por al menos un halógeno, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un hidroxilo, un radical alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, una función nitro, un radical poliéter o una función amino eventualmente protegida por un grupo acetilo o eventualmente substituida por al menos un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.
- 50 11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados por** seleccionar los radicales alquenilo entre los radicales que tienen preferentemente de 2 a 5 átomos de carbono y que presentan una o más insaturaciones etilénicas.
- 55 12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados por** seleccionar el resto de azúcar dentro del grupo constituido por el resto derivado de la glucosa, de la galactosa o de la manosa, o también del ácido glucurónico.
- 60 13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados por** seleccionar el resto de aminoácido dentro del grupo constituido por un resto derivado de la lisina, de la glicina o del ácido aspártico.
14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizados por** seleccionar el resto de aminoácido dentro del grupo constituido por un resto de dipéptidos o de tripéptidos resultante de la combinación de aminoácidos.
15. Compuestos de fórmula (1) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes seleccionados entre:
1. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]benzoico.
 2. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
 3. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]benzoico.
 4. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-pirrolidin-1-ilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
 5. Ácido 4-[2-[4-(acetiletilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-hidroxiiminoetoxi]benzoico.
 6. Ácido 4-[2-[4-(acetiletilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
 7. 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoato de etilo.

8. 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoato de isopropilo.
 9. 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoato de isobutilo.
 10. 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoato de octilo.
 11. 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoato de dodecilo.
 12. 1-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-[3-hidroxi-4-(morfolino-4-carbonil)fenoxi]etanona oxima.
 13. 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-N-etil-2-hidroxi-N-metilbenzamida.
 14. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetilsulfanil]-2-hidroxibenzoico.
 15. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetilsulfanil]benzoico.
 16. Ácido 4-[2-(3-*terc*-Butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetilamino]-2-hidroxibenzoico.
 17. Ácido 4-[[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetil]metilamino]-2-hidroxibenzoico.
 18. Ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-3-hidroxiiminopropil]-2-hidroxibenzoico.
 19. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoacetilamino]-2-hidroxibenzoico.
 20. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoacetilamino]benzoico.
 21. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-metoxiiminoacetilamino]-2-hidroxibenzoico.
 22. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilaminofenil)-2-metoxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
 23. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-5-cloro-4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
 24. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilamino-5-fluorofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
 25. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilamino-5-trifluorometilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
 26. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilamino-5-metilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
 27. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilamino-5-etilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
 28. Ácido 4-{2-[3-*terc*-butil-4-dietilamino-5-(2-etoxietoxi)fenil]-2-hidroxiiminoetoxi}-2-hidroxibenzoico.
 29. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dietilamino-5-propoxifenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
 30. Ácido 4-[2-(4-dietilamino-3-isopropilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
 31. Ácido 4-[2-(4-dietilamino-3-trifluorometilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
 32. Ácido 4-[2-(4-dietilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
 33. Ácido 4-{2-[3-*terc*-butil-4-(etilmetilamino)fenil]-2-hidroxiiminoetoxi}-2-hidroxibenzoico.
 34. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-dimetilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
 35. Ácido 4-{2-[3-*terc*-butil-4-(etilisobutilamino)fenil]-2-hidroxiiminoetoxi}-2-hidroxibenzoico.
 36. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-morfolin-4-ilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
 37. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-piperidin-1-ilfenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
 38. Ácido 4-{2-[3-*terc*-butil-4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-2-hidroxiiminoetoxi}benzoico.
 39. Ácido 4-{2-[3-*terc*-butil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-2-hidroxiiminoetoxi}benzoico.
 40. Ácido 4-[2-(3-*terc*-butil-4-etilaminofenil)-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
 41. Ácido 4-{2-[4-(etilpropionilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-hidroxiiminoetoxi}-2-hidroxibenzoico.
 42. Ácido 4-{2-[3-*terc*-butil-4-(etoxicarboniletilamino)fenil]-2-hidroxiiminoetoxi}-2-hidroxibenzoico.
 43. Ácido 4-[2-[3-*terc*-butil-4-(etilmetoxicarbonilamino)fenil]-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.
 44. Ácido 4-{2-[4-(etiltrifluoroacetilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-hidroxiiminoetoxi}-2-hidroxibenzoico.
 45. Ácido 4-{2-[4-(trifluoroacetilamino)-3-*terc*-butilfenil]-2-hidroxiiminoetoxi}-2-hidroxibenzoico.
 46. Ácido 4-[2-[3-*terc*-butil-4-(etilisopropilamino)fenil]-2-hidroxiiminoetoxi]-2-hidroxibenzoico.

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

- R1 representa el radical -OR7;
- R2 representa un hidrógeno o un -OH;
- R5 y R6, idénticos o diferentes, representan un radical metilo o un radical etilo o forman juntos un grupo pirrolidina;
- Q representa un radical -OR13.

17. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 a modo de medicamento.

18. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en la fabricación de una composición destinada al tratamiento:

- de las afecciones dermatológicas ligadas a un trastorno de la queratinización relacionado con la diferenciación y con la proliferación celular;
- de las ictiosis, de los estados ictiosiformes, de la enfermedad de Darrier, de las queratodermias palmo-plantares, de las leucoplasias y de los estados leucoplasiformes y del liquen cutáneo o mucoso (bucal);
- de las afecciones dermatológicas con un componente inmunoalérgico inflamatorio, con o sin alteración de la proliferación celular;
- de las proliferaciones dérmicas o epidérmicas benignas o malignas, de origen vírico o no;
- de las proliferaciones que pueden estar inducidas por los ultravioletas;
- de las lesiones precancerosas cutáneas;
- de las dermatosis inmunes;

- de las enfermedades inmunes bullosas;
 - de las enfermedades del colágeno;
 - de las afecciones dermatológicas con componente inmunológico;
 - de las alteraciones oftalmológicas;
 - 5 - de los estigmas de la atrofia epidérmica y/o dérmica inducida por los corticosteroides locales o sistémicos, o cualquier otra forma de atrofia cutánea;
 - de las afecciones de origen vírico a nivel cutáneo;
 - de trastornos cutáneos debidos a una exposición a las radiaciones U.V., del envejecimiento de la piel, fotoinducido o cronológico, o de las pigmentaciones y de las queratosis actínicas;
 - 10 - de las patologías asociadas al envejecimiento cronológico o actínico de la piel;
 - de las alteraciones de la función sebácea;
 - de las alteraciones de la cicatrización o de las estrías; o
 - de los trastornos de la pigmentación.
- 15 19. Composición farmacéutica, **caracterizada por** incluir, en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos uno de los compuestos tales como los definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
- 20 20. Composición según la reivindicación 19, **caracterizada por** estar comprendida la concentración de compuesto(s) según una de las reivindicaciones 1 a 16 entre el 0,001% y el 10% en peso con respecto al peso total de la composición.
- 25 21. Composición según la reivindicación 20, **caracterizada por** estar comprendida la concentración de compuesto(s) según una de las reivindicaciones 1 a 16 entre el 0,01% y el 1% en peso con respecto al peso total de la composición.
- 30 22. Composición cosmética, **caracterizada por** incluir, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos uno de los compuestos tales como los definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
- 35 23. Composición según la reivindicación 22, **caracterizada por** estar comprendida la concentración de compuesto(s) según una de las reivindicaciones 1 a 16 entre el 0,001% y el 3% en peso con respecto al peso total de la composición.
- 40 24. Utilización no terapéutica de una composición cosmética tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 22 ó 23 para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento y/o la piel seca.
25. Utilización no terapéutica de una composición cosmética tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 22 ó 23 para la higiene corporal o capilar.
26. Procedimiento cosmético de embellecimiento de la piel, **caracterizado por** aplicar sobre la piel una composición tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 23.

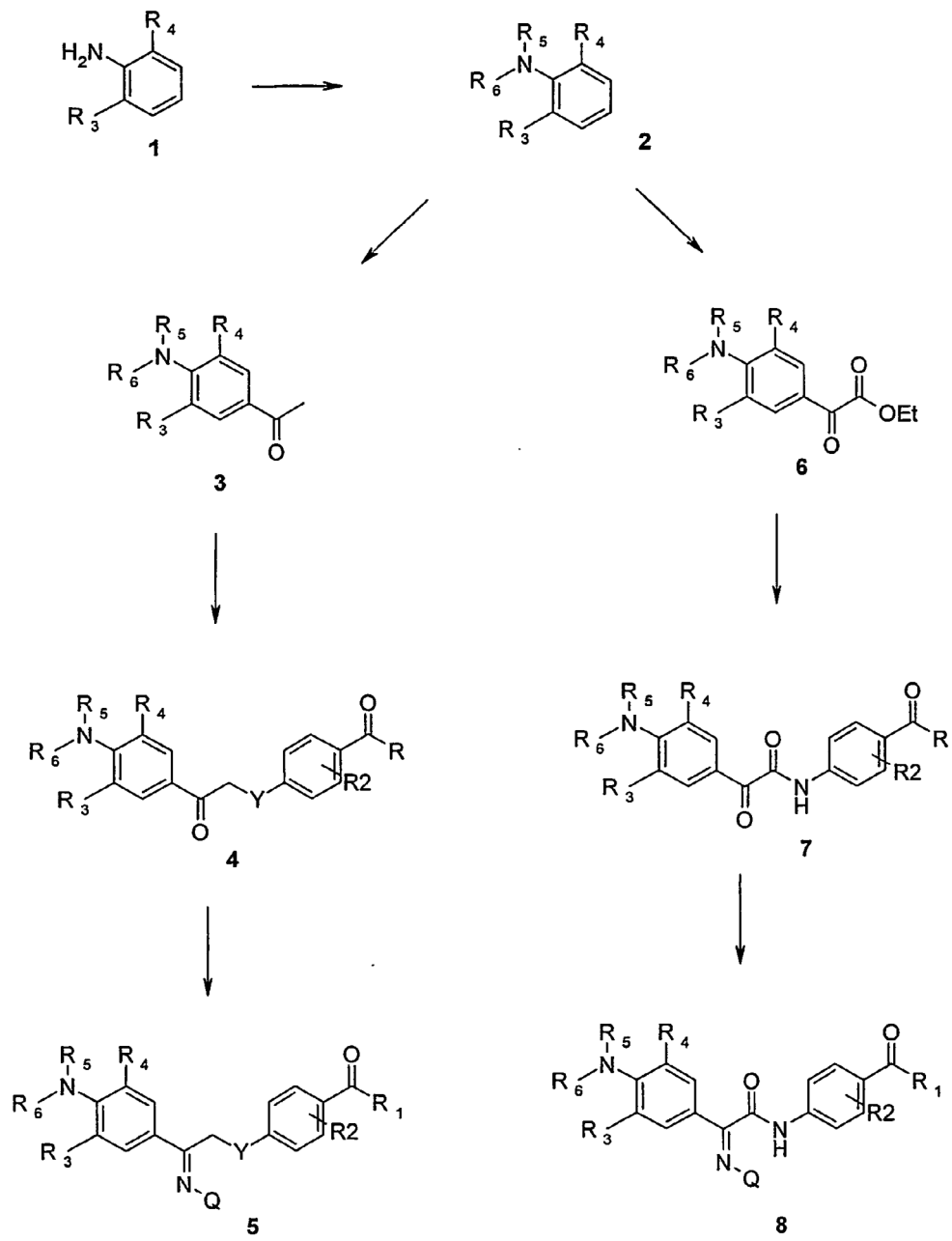


Figura 1