

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 506 265**

51 Int. Cl.:

A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/382 (2006.01)
C07D 307/12 (2006.01)
C07D 309/06 (2006.01)
C07D 333/16 (2006.01)
C07D 335/02 (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2009 E 12182351 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2529735**

54 Título: **Composiciones que comprenden derivados de 4-(heterocicloalquil)benceno-1,3-diol con actividad inhibidora de la enzima tirosinasa**

30 Prioridad:

30.01.2009 US 202128 P
02.12.2008 FR 0858206

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2014

73 Titular/es:

GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
(100.0%)
Les Templiers 2400 Route des Colles
06410 Biot, FR

72 Inventor/es:

BOITEAU, JEAN-GUY y
PASCAL, JEAN-CLAUDE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 506 265 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

Composiciones que comprenden derivados de 4-(heterocicloalquil)benzeno-1,3-diol con actividad inhibidora de la enzima tirosinasa

5 La invención se refiere a nuevas composiciones cosméticas que comprenden compuestos de 4-(heterocicloalquil)benzeno-1,3-diol como productos industriales y útiles. La presente solicitud se refiere al procedimiento para la preparación de los mismos y al uso de los mismos, como inhibidores de tirosinasa, en composiciones farmacéuticas o cosméticas para uso en el tratamiento o prevención de trastornos pigmentarios.

10 La pigmentación de la piel, en particular la pigmentación de la piel humana, es el resultado de la síntesis de melanina por células dendríticas, melanocitos. Los melanocitos contienen orgánulos, denominados melanosomas, que transfieren melanina a las capas superiores de queratinocitos, que entonces son transportados a la superficie de la piel a través de la diferenciación de la epidermis (Gilchrest BA, Park HY, Eller MS, Yaar M, Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation. Photochem Photobiol 1996; 63: 1-10; Hearing VJ, Tsukamoto K, Enzymatic control of pigmentation in mammals. FASEB J 1991; 5: 2902-2909).

15 Entre las enzimas de la melanogénesis, la tirosinasa es una enzima clave que cataliza las dos primeras etapas de la síntesis de melanina. Las mutaciones homocigotas de tirosinasa provocan albinismo oculocutáneo de tipo I, caracterizado por una falta completa de síntesis de melanina (Toyofuku K, Wada I, Spritz RA, Hearing VJ, The molecular basis of oculocutaneous albinism type 1 (OCA1): sorting failure and degradation of mutant tyrosinases results in a lack of pigmentation. Biochem J 2001; 355: 259-269).

20 A fin de tratar trastornos de pigmentación que resultan de un incremento en la producción de melanina, para lo cual no hay tratamiento que satisfaga todas las expectativas de pacientes y dermatólogos, es importante desarrollar nuevos enfoques terapéuticos.

25 La mayoría de los compuestos que aclaran la piel que ya se conocen son fenoles y derivados de hidroquinona. Estos compuestos inhiben la tirosinasa, pero la mayoría de ellos son citotóxicos para los melanocitos debido a la formación de quinonas. Hay un riesgo de que este efecto tóxico provoque una despigmentación permanente de la piel. Se busca muy particularmente la obtención de compuestos que puedan inhibir la melanogénesis mientras que al mismo tiempo sean muy débilmente citotóxicos o estén desprovistos de toxicidad para los melanocitos.

Entre los compuestos ya descritos en la bibliografía, la solicitud de patente WO 99/15148 describe el uso de 4-cicloalquilresorcinoles como agentes de despigmentación.

La patente FR 2704428 describe el uso de 4-halo-resorcinoles como agentes de despigmentación.

30 Las solicitudes de patente WO 2006/097224 y WO 2006/097223 describen el uso de 4-cicloalquilmetilresorcinoles como agentes de despigmentación.

La solicitud de patente WO 2005/085169 describe el uso 3-(2,4-dihidroxifenil)propionato de alquilo como un agente de despigmentación.

35 La solicitud de patente WO 2004/017936 describe el uso de 3-(2,4-dihidroxifenil)acrilamida como un agente de despigmentación.

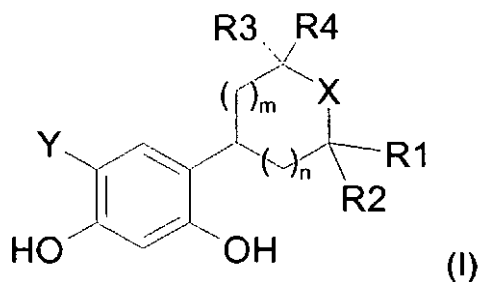
La solicitud de patente WO 2004/052330 describe el uso de 4-[1,3]ditian-2-ilresorcinoles como agentes de despigmentación.

40 Más particularmente, la patente EP 0341664 describe el uso de 4-alquilresorcinoles como agentes de despigmentación, entre los cuales el 4-n-butilresorcinol, también conocido como rucinol, es parte de la composición de una crema despigmentante vendida con el nombre Iken®.

45 Ahora se ha descubierto, inesperada y sorprendentemente, que nuevas composiciones cosméticas que comprenden un compuesto que tiene una estructura de 4-(heterocicloalquil)benzeno-1,3-diol tienen una actividad inhibidora de la enzima tirosinasa muy buena, y una citotoxicidad muy baja. Además, estas composiciones tienen una actividad inhibidora de la enzima tirosinasa que es mayor que la del rucinol, mientras que al mismo tiempo son menos tóxicas con respecto a los melanocitos que el rucinol.

Estas composiciones encuentran usos en medicina humana, en particular en dermatología, y en el campo cosmético.

De este modo, la presente invención se refiere a composiciones cosméticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula general (I) a continuación:



en la que:

R1, R2, R3 y R4, que pueden ser idénticos o diferentes, representan:

- un hidrógeno,
- un radical alquilo de C₁-C₄,
- un hidroximetilo, un hidroxietilo,
- un (alcoxi C₁-C₄)carbonilo,
- un alcoxi de C₁-C₄,
- un hidroxilo,

5

10 o

R1 y R2 están enlazados entre sí y forman un anillo de carbonos que contiene 5 ó 6 átomos de carbono, con el átomo de carbono al que están unidos, y R3 y R4, que pueden ser idénticos o diferentes, representan:

- un hidrógeno,
- un radical alquilo de C₁-C₄,

15 o

R1 y R4 están enlazados entre sí y forman una cadena -(CH₂)₂- o -(CH₂)₃-, y R2 y R3, que pueden ser idénticos o diferentes, representan:

- un hidrógeno,
- un radical alquilo de C₁-C₄,

20 X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

Y representa un hidrógeno, un átomo de cloro o un átomo de flúor.

m puede tener el valor de 1 ó 2, y n puede tener el valor de 0 ó 1, y cuando n = 0, entonces m = 1 ó 2, y cuando n = 1, entonces m = 1,

y también las sales de los compuestos de fórmula general (I), y las formas enantiómeras de los mismos.

25 Entre las sales de los compuestos de fórmula general (I) con una base farmacéuticamente aceptable, se puede hacer mención preferiblemente a las sales con una base orgánica o con una base inorgánica.

Las bases inorgánicas adecuadas son, por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de calcio.

Las bases orgánicas adecuadas son, por ejemplo, morfolina, piperazina o lisina.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden también existir en forma de hidratos o de solvatos.

30 Los disolventes que son adecuados para formar solvatos son, por ejemplo, alcoholes tales como etanol o isopropanol.

Según la presente invención, la expresión "alquilo de C₁-C₄" representa una cadena a base de hidrocarburo saturada, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Según la presente invención, la expresión “(alcoxi C₁-C₄)carbonilo” representa un radical carboxilo sustituido con un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Según la presente invención, la expresión “alcoxi de C₁-C₄” representa un átomo de oxígeno sustituido con una cadena a base de hidrocarburo saturada, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

5 Según la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) que son particularmente preferidos son aquellos para los cuales:

- R1 representa un hidrógeno, un radical alquilo de C₁-C₄ o un radical hidroximetilo,

- R2 representa un hidrógeno,

- R3 representa un hidrógeno,

10 - R4 representa un hidrógeno,

- X representa un átomo de oxígeno,

- Y representa un hidrógeno o un átomo de flúor,

- m = 1 y n = 1,

y también las sales de estos compuestos de fórmula general (I), y las formas enantiómeras de los mismos.

15 Entre los compuestos de fórmula (I) que caen en el contexto de la presente invención, se puede hacer mención en particular a los siguientes:

1: 4-(tetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

2: 4-(tetrahidrotiopiran-4-il)benceno-1,3-diol

3: 4-(cis-2,6-dimetiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

20 4: trans-4-(2-metiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

5: cis-4-(2-metiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

6: trans-4-(2-etiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

7: cis-4-(2-etiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

8: trans-4-(2-hidroximetiltetrahidropiran-4-il)-benceno-1,3-diol

25 9: 4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

10: 4-(tetrahidrofuran-3-il)benceno-1,3-diol

11: 4-(tetrahidrotiofen-3-il)benceno-1,3-diol

12: 4-(6-oxaespiro[4.5]dec-9-il)benceno-1,3-diol

13: 4-cloro-6-(tetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

30 14: 4-fluoro-6-(tetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

15: 4-(2,2-dietiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

16: 4-(tetrahidropiran-3-il)benceno-1,3-diol

17: trans-4-(5-hidroximetiltetrahidrofuran-3-il)-benceno-1,3-diol

18: cis-4-(5-hidroximetiltetrahidrofuran-3-il)benceno-1,3-diol

35 19: trans-4-fluoro-6-(5-hidroximetiltetrahidrofuran-3-il)benceno-1,3-diol

20: cis-4-fluoro-6-(5-hidroximetiltetrahidrofuran-3-il)benceno-1,3-diol

21: trans-4-fluoro-6-(2-hidroximetiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

22: cis-4-fluoro-6-(2-hidroximetiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

23: cis-4-(8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benceno-1,3-diol

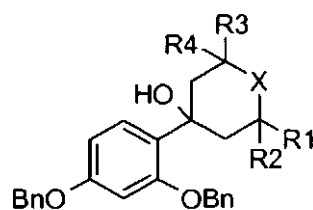
24: trans-4-(8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benceno-1,3-diol

25: 4-fluoro-6-(tetrahydrothioplan-4-il)benceno-1,3-diol

5 Los compuestos de fórmula general (I) se preparan según los esquemas de reacción generales 1 a 4 mostrados en la Figura 1.

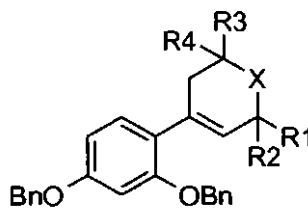
El esquema 1 de la Figura 1 corresponde a la preparación de los compuestos de fórmula general (I) para los cuales $m = n = 1$, $X = O$ y R_1, R_2, R_3, R_4 e Y tienen la misma definición que anteriormente.

10 Según este esquema de reacción 1 de la Figura 1, el 2,4-dibenciloxibromobenceno (1) se hace reaccionar, en presencia de butil-litio, con una heterocicloalcanona de fórmula general (2), que está disponible en el mercado o se prepara según métodos de síntesis convencionales (W.D. Langley, Org. Synth. I, 122 (1932)), para dar el alcohol bencílico de fórmula general (3).



(3)

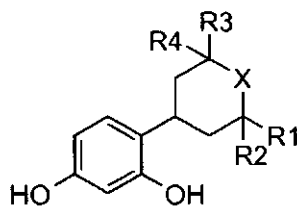
El alcohol bencílico de fórmula general (3) se deshidrata en un disolvente aprótico tal como tolueno, en presencia de un ácido tal como ácido canfosulfónico, por ejemplo, para dar un compuesto de fórmula general (4).



(4)

15

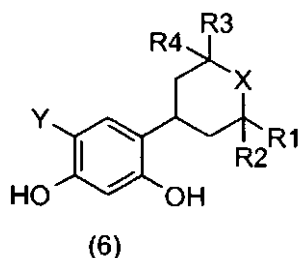
Los compuestos de fórmula general (5):



(5)

20 se obtienen partiendo de los compuestos de fórmula general (3) o partiendo de los compuestos de fórmula general (4), mediante hidrogenación en un disolvente tal como metanol, por ejemplo, y en presencia de hidrógeno y de un catalizador a base de paladio tal como paladio sobre carbón, por ejemplo.

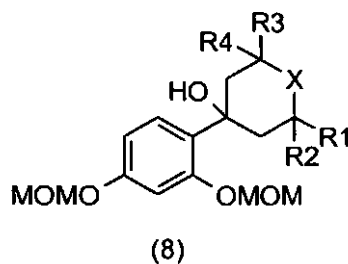
Los compuestos de fórmula general (6):



se obtienen mediante halogenación de los compuestos de fórmula general (5) usando un agente halogenante tal como N-clorosuccinimida (Y = Cl), o selectfluor® (Y = F), por ejemplo.

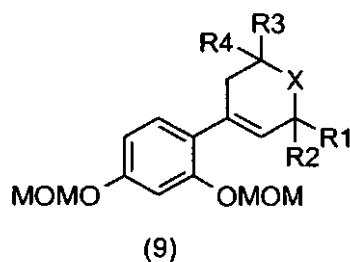
5 El esquema 2 de la Figura 1 corresponde a la preparación de los compuestos de fórmula general (I) para los cuales $m = n = 1$, X = O o S, y R1, R2, R3, R4 e Y tienen la misma definición que anteriormente.

Según el esquema de reacción 2 de la Figura 1, el 2,4-bis(metoximetoxi)bromobenceno (7) se hace reaccionar, en presencia de una base tal como butil-litio, por ejemplo, con una heterocicloalcanona de fórmula general (2), que está disponible en el mercado o se prepara según métodos de síntesis convencionales (W.D. Langley, Org. Synth. I, 122 (1932)), para dar el alcohol bencílico de fórmula general (8).



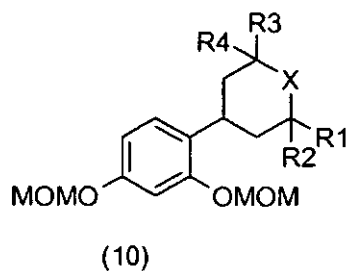
10

El alcohol bencílico de fórmula general (8) se deshidrata para dar el compuesto de fórmula general (9), en un disolvente tal como tolueno, en presencia de un ácido tal como ácido canfosulfónico, por ejemplo.

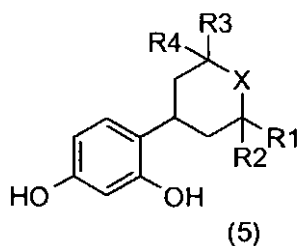


15

Los compuestos de fórmula general (10) se obtienen mediante hidrogenación de los compuestos de fórmula general (9) en presencia de hidrógeno en un disolvente tal como metanol, por ejemplo, y de un catalizador a base de paladio tal como paladio sobre carbón, por ejemplo.

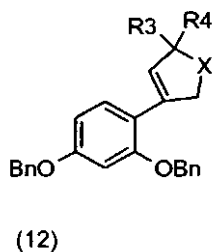


Los compuestos de fórmula general (5) se obtienen partiendo de los compuestos de fórmula general (10) en presencia de ácido clorhídrico en metanol, por ejemplo.

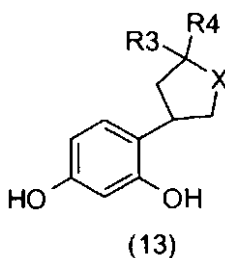


El esquema 3 de la Figura 1 corresponde a la preparación de los compuestos de fórmula general (I) para los que $m = 1$, $n = 0$, $X = O$, $R_1 = R_2 = H$, y R_3 , R_4 e Y tienen la misma definición que anteriormente.

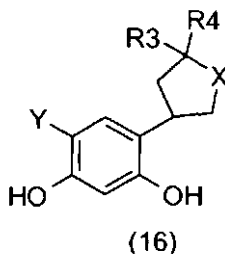
- 5 Usando el esquema de reacción 3 de la Figura 1, el 2,4-dibenciloxibromobenceno (1) se hace reaccionar, en presencia de butil-litio, por ejemplo, con una heterocicloalcanona de fórmula general (11), que está disponible en el mercado o se prepara según métodos de síntesis convencionales (W.D. Langley, *Org. Synth. I*, 122 (1932)), para dar el compuesto de fórmula general (12).



- 10 Los compuestos de fórmula general (13) se obtienen partiendo de los compuestos de fórmula general (12) mediante hidrogenación en un disolvente tal como metanol, por ejemplo, en presencia de hidrógeno y de un catalizador a base de paladio, tal como paladio sobre carbón, por ejemplo.



Los compuestos de fórmula general (16):

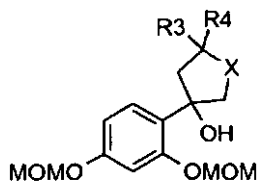


- 15 se obtienen mediante halogenación de los compuestos de fórmula general (13) usando un agente halogenante tal como N-clorosuccinimida ($Y = Cl$) o selectfluor® ($Y = F$), por ejemplo.

El esquema 4 de la Figura 1 corresponde a la preparación de los compuestos de fórmula general (I) para los cuales $m = 1$, $n = 0$, $X = O$ o S , $R_1 = R_2 = H$, y R_3 , R_4 e Y tienen la misma definición que anteriormente.

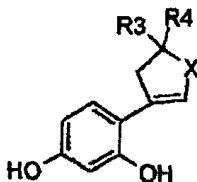
- 20 Usando el esquema de reacción 4 de la Figura 1, el 2,4-bis-(metoximetoxi)bromobenceno (7) se hace reaccionar, en presencia de butil-litio, por ejemplo, con una heterocicloalcanona de fórmula general (11), que está disponible en el

mercado o se prepara según métodos de síntesis convencionales (W.D. Langley, Org. Synth. I, 122 (1932)), para dar el alcohol bencílico de fórmula general (14).



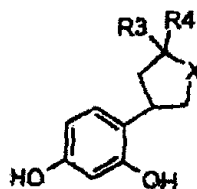
(14)

5 Los alcoholes bencílicos de fórmula general (14) se deshidratan posteriormente para dar los compuestos de fórmula general (15), en un disolvente tal como metanol, por ejemplo, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, por ejemplo.



(15)

10 Los compuestos de fórmula general (13) se obtienen por hidrogenación de los compuestos de fórmula general (15) en presencia de hidrógeno en un disolvente tal como metanol, por ejemplo, y de un catalizador a base de paladio, tal como paladio sobre carbón, por ejemplo.



(13)

La presente solicitud describe el uso de una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) definido anteriormente, como medicamento.

15 La presente solicitud describe el uso, como medicamento, de una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) definido anteriormente, en la que dicho compuesto tiene una actividad inhibidora de la tirosinasa.

La invención está dirigida hacia el uso de al menos un compuesto de fórmula general (I) definido anteriormente, para la preparación de una composición cosmética en la que dicho compuesto tiene una actividad inhibidora de la tirosinasa.

20 Ventajosamente, los compuestos de la presente invención tienen un valor IC₅₀ (dosis que inhibe el 50% de la actividad enzimática) con respecto a la tirosinasa menor que o igual a 10 μM, y más particularmente menor que o igual a 1 μM.

La composición según la invención se puede administrar tópicamente.

25 Las composiciones usadas para aplicación tópica tienen una concentración de compuesto según la invención generalmente entre 0,001% y 10% en peso, preferiblemente entre 0,01% y 5% en peso, con relación al peso total de la composición.

La composición que comprende los compuestos de fórmula general (I) según la invención también encuentra uso en el campo cosmético, en particular en la protección frente a los aspectos dañinos del sol, para prevenir y/o combatir el envejecimiento fotoinducido o cronológico de la piel y anejos cutáneos.

Por lo tanto, un objeto de la invención es también una composición que comprende, en un vehículo cosméticamente aceptable, al menos uno de los compuestos de fórmula general (I). La expresión "medio cosméticamente aceptable" pretende significar un medio que es compatible con la piel, las membranas mucosas y los anejos cutáneos.

5 Un objeto de la invención es también el uso cosmético de una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I), para prevenir y/o tratar los signos de envejecimiento y/o la piel.

Un objeto de la invención es también el uso cosmético de una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I), para la higiene corporal o del cabello.

10 La composición cosmética según la invención que contiene, en un vehículo cosméticamente aceptable, un compuesto de fórmula general (I), o una de sus formas isómeras y enantioméricas o una sal del mismo con una base cosméticamente aceptable, puede estar en particular en forma de una crema, una leche, un gel, suspensiones de microesferas o nanoesferas o vesículas lipídicas o poliméricas, almohadillas impregnadas, disoluciones, pulverizaciones, espumas, barras, jabones, bases de lavado o champús.

La concentración del compuesto de fórmula general (I) en la composición cosmética está preferiblemente entre 0,001% y 10% en peso, con relación al peso total de la composición.

15 Las composiciones cosméticas como se describen anteriormente también pueden contener aditivos inertes, o combinaciones de estos aditivos, y en particular:

- agentes humectantes;

- potenciadores del sabor;

- conservantes, tales como ésteres de ácido para-hidroxibenzoico;

20 - estabilizantes;

- reguladores de la humedad;

- reguladores del pH;

- modificadores de la presión osmótica;

- emulsionantes;

25 - agentes protectores frente a la radiación UV-A y UV-B;

- antioxidantes, tales como α -tocoferol, hidroxianisol butilado o hidroxitolueno butilado, superóxido dismutasa, ubiquinol; metabisulfito sódico;

- emolientes;

- agentes humectantes, tales como glicerol, PEG 400, tiamorfolinona y sus derivados, o urea;

30 - agentes contra la seborrea o contra el acné, tales como S-carboximetilcisteína, S-bencilcisteamina, sales de los mismos o derivados de los mismos, o peróxido de benzoílo.

Por supuesto, los expertos en la técnica tendrán cuidado de seleccionar el compuesto o compuestos opcionales a añadir a estas composiciones de tal manera que las propiedades ventajosas intrínsecamente asociadas con la presente invención no se vean alteradas, o no se vean sustancialmente alteradas, por la adición ideada.

35 Ahora se darán a título de ilustración y sin ninguna naturaleza limitante varios ejemplos de la preparación de compuestos de fórmula general (I) comprendidos en las composiciones según la invención, resultados para la actividad biológica de estos compuestos, y también diversas formulaciones basadas en tales compuestos.

EJEMPLO 1: 4-(Tetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

a) 4-(2,4-Bis(benciloxi)fenil)tetrahidropiran-4-ol

40 Se añadieron 2,4 ml de n-butil-litio 2,5 M en hexano a una disolución de 1,85 g de 2,4-bis(benciloxi)-1-bromobenceno en 20 ml de tetrahidrofurano, enfriado a -70°C. El medio de la reacción se agitó a -70°C durante 1 hora, y se añadieron 555 μ l de tetrahidro-4H-piran-4-ona. El medio de la reacción se agitó a -70°C durante 1 hora y después se dejó que volviera a la temperatura ambiente toda la noche. El medio de la reacción se vertió en 15 ml de una disolución saturada de cloruro de amonio a la que se habían añadido 2 ml de ácido clorhídrico 2M, y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se cromatografió en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con heptano/acetato de etilo 70/30.

Se obtuvieron 820 mg de 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)tetrahidropiran-4-ol en forma de un sólido blanco. Rendimiento = 42%.

b) 4-(Tetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

5 Una mezcla de 815 mg de 4-(2,4-bis(benciloxi)-fenil)tetrahidropiran-4-ol en 10 ml de acetato de etilo, en presencia de 244 mg de paladio sobre carbón al 10%, se agitó a temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 0,5 MPa (5 bares) durante 17 horas. El medio de la reacción se filtró, y después el filtrado se evaporó. El residuo (394 mg) se cristalizó en acetato de etilo.

Se obtuvieron 275 mg de 4-(tetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol en forma de un sólido cristalino blanco. Rendimiento = 68%.

10 RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 1,54 (m, 4H); 2,92 (m, 1H); 3,39 (m, 2H); 3,90 (m, 2H); 6,14 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,95 (s, 1H); 9,11 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO D6, 100 MHz): 32,6, 33,5, 67,7, 102,3, 106,0, 122,4, 126,7, 155,2, 156,0.

EJEMPLO 2: 4-(Tetrahidrotiopiran-4-il)benceno-1,3-diol

a) 1-Bromo-2,4-bis(metoximetoxi)benceno

15 Se añadieron 42,56 g de carbonato de potasio a una disolución de 20,0 g de 4-bromoresorcinol al 97% en 200 ml de acetona. El medio de la reacción se agitó a 5°C durante 10 minutos, y después se añadieron gota a gota 23,4 ml de clorometil metil éter. El medio de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se separó por evaporación, y después el residuo se recogió con una mezcla de agua-acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se cromatografió en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con heptano/acetato de etilo 90/10.

20

Se obtuvieron 27,94 g de 1-bromo-2,4-bis(metoximetoxi)benceno en forma de un aceite incoloro. Rendimiento = 99%.

b) 4-(2,4-Bis(metoximetoxi)fenil)tetrahidrotiopiran-4-ol

25 Se añadieron 6,35 ml de tetrametiletilendiamina a una disolución de 5,54 g de 1-bromo-2,4-bis(metoxi-metoxi)benceno en 80 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió hasta -70°C, y se añadieron 16,8 ml de n-butil-litio 2,5M en hexano. El medio de la reacción se agitó a -70°C durante 1 hora, y se añadieron 2,79 g de tetrahidrotiopiran-4-ona en disolución en 30 ml de tetrahidrofurano. El medio de la reacción se agitó a -70°C durante 1 hora y después se dejó a la temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron 50 ml de ácido clorhídrico 2M, y el medio de la reacción se agitó vigorosamente durante 15 minutos y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se cromatografió en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de heptano/acetato de etilo 75/25.

30

35 Se obtuvieron 2,97 g de 4-(2,4-bis(metoximetoxi)fenil)tetrahidrotiopiran-4-ol en forma de un aceite amarillo. Rendimiento = 47%.

c) 5-(2,4-Bis(metoximetoxi)fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopirano

40 Se añadieron 22 mg de ácido canfosulfónico a una disolución de 2,96 g de 4-(2,4-bis(metoximetoxi)-fenil)tetrahidrotiopiran-4-ol en 60 ml de tolueno. La mezcla se puso a reflujo durante 1 hora. El disolvente se separó por evaporación, y el residuo se cromatografió en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con heptano/acetato de etilo 80/20.

Se obtuvieron 1,90 g de 5-(2,4-bis(metoximetoxi)fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopirano en forma de un aceite amarillento. Rendimiento = 68%.

d) 4-(2,4-Bis(metoximetoxi)fenil)tetrahidrotiopirano

45 Una mezcla de 1,89 g de 4-(2,4-bis(metoximetoxi)-fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopirano en 20 ml de acetato de etilo en presencia de 1,89 g de paladio sobre carbón al 10% se agitó a 50°C a una presión de hidrógeno de 8 MPa (80 bares) durante 8 horas. El medio de la reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se evaporó.

Se obtuvieron 1,48 g de 4-(2,4-bis(metoximetoxi)fenil)tetrahidrotiopirano en forma de un aceite. Rendimiento = 77%.

e) 4-(Tetrahidrotiopiran-4-il)benceno-1,3-diol

50 Se añadieron 18 ml de ácido clorhídrico 1M a una disolución de 1,47 g de 4-(2,4-bis(metoximetoxi)-fenil)tetrahidrotiopirano en 18 ml de metanol en presencia de 3 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó a la

temperatura ambiente durante 3 horas y se calentó a 50°C durante 17 horas. Se añadieron 12,0 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio al medio de la reacción, que se agitó vigorosamente durante 20 minutos y después se separó mediante sedimentación. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se cromatografió en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con heptano/acetato de etilo 70/30. El sólido obtenido se recogió con éter dietílico y heptano, se filtró y se secó.

El sólido obtenido se cristalizó en éter dietílico, se filtró y se secó.

Se obtuvieron 30 mg de 4-(tetrahidropirano-4-il)benceno-1,3-diol en forma de un polvo blanco.

Rendimiento = 3%.

10 RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 1,61 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 2,55 (m, 2H); 2,72 (m, 3H); 6,14 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,95 (s, 1H); 9,10 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO D6, 100 MHz): 28,7, 33,8, 35,6, 102,3, 106,0, 123,5, 126,7, 154,8, 156,0.

EJEMPLO 3: cis-4-(2,6-Dimetiltetrahidropirano-4-il)benceno-1,3-diol

a) cis-2,6-Dimetiltetrahidropirano-4-ona

15 Se disolvieron 10 g de 2,6-dimetil-gamma-pirano en 200 ml de metanol, y después se añadieron 0,8 g de paladio sobre carbón al 10%. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas en 2,53 MPa (25 atmósferas) de hidrógeno. El medio se filtró, y después el disolvente se separó por evaporación. Se recuperaron 8,81 g de cis-2,6-dimetiltetrahidropirano-4-ona. Rendimiento = 88%.

b) 4-(2,4-Bis(metoximetoxi)fenil)-2,6-dimetiltetrahidropirano-4-ol

20 Se añadieron 3,0 ml de tetrametiletilendiamina a una disolución de 2,65 g de 1-bromo-2,4-bis(metoximetoxi)benceno en 40 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió hasta -70°C, y se añadieron 8,0 ml de n-butil-litio 2,5M en hexano. El medio de la reacción se agitó a -70°C durante 1 hora, y se añadieron 1,47 g de cis-2,6-dimetiltetrahidropirano-4-ona en disolución en 15 ml de tetrahidrofurano. El medio de la reacción se agitó a -70°C durante 1 hora y después se dejó a la temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron 25 ml de ácido clorhídrico 2M, y el medio de la reacción se agitó vigorosamente durante 15 minutos y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se cromatografió en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con heptano/acetato de etilo 75/25.

30 Se obtuvieron 562 mg de 4-(2,4-bis(metoximetoxi)fenil)-2,6-dimetiltetrahidropirano-4-ol en forma de un aceite amarillo. Rendimiento = 18%.

c) 4-(2,4-Bis(metoximetoxi)fenil)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-pirano

35 Se añadieron 2 mg de ácido canfosulfónico a una disolución de 247 mg de 4-(2,4-bis(metoximetoxi)fenil)-2,6-dimetiltetrahidropirano-4-ol en 5 ml de tolueno. La mezcla se puso a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se cromatografió en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de heptano/acetato de etilo 80/20.

Se obtuvieron 132 mg de 4-(2,4-bis(metoximetoxi)fenil)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-pirano en forma de un aceite amarillo. Rendimiento = 57%.

d) cis-4-(2,4-Bis(metoximetoxi)fenil)-2,6-dimetiltetrahidropirano

40 Una mezcla de 132 mg de cis-4-(2,4-bis(metoximetoxi)fenil)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-pirano en 10 ml de metanol, en presencia de 28 mg de paladio sobre carbón al 10%, se agitó a la temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 0,3 MPa (3 bares) durante 5 horas. El medio de la reacción se filtró, y después el filtrado se separó por evaporación.

Se obtuvieron 125 mg de cis-4-(2,4-bis(metoximetoxi)fenil)-2,6-dimetiltetrahidropirano en forma de un polvo blanco. Rendimiento = 94%.

45 e) cis-4-(2,6-Dimetiltetrahidropirano-4-il)benceno-1,3-diol

50 Se añadieron 1,9 ml de ácido clorhídrico 1N a una disolución de 120 mg de cis-4-(2,4-bis(metoximetoxi)fenil)-2,6-dimetiltetrahidropirano en 2,5 ml de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y después se puso a reflujo durante 1 hora. Se añadieron 1,5 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el medio de la reacción se agitó vigorosamente durante 20 minutos y después se separó mediante sedimentación. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución

saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se cromatografió en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con diclorometano/metanol 95/5. Se obtuvieron 40 mg de cis-4-(2,6-dimetiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol en forma de un polvo blanco. Rendimiento = 46%.

5 RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 1,09 (d, *J* = 6 Hz, 6H); 1,14 (q, *J* = 12,4 Hz, 2H); 1,61 (dd, *J* = 1,6 Hz y 12,3 Hz, 2H); 2,95 (m, 1H), 3,50 (m, 2H); 6,14 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,94 (s, 1H); 9,09 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO D6, 100 MHz): 21,9, 33,4, 72,7, 102,3, 105,9, 122,3, 126,6, 155,1, 155,9.

EJEMPLO 4: trans-4-(2-Metiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

a) 2-Metil-2,3-dihidropiran-4-ona

10 Se añadieron 1,7 ml de BF₃.Et₂O a una disolución de 2,07 g de dieno de Danishefsky (((E)-3-metoxi-1-metilenaliloxi)trimetilsilano) y 581 mg de acetaldehído en 25 ml de éter dietílico, enfriado a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora. Se añadieron 10 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el medio de la reacción se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron en frío.

15 Se obtuvieron 1,35 g de 2-metil-2,3-dihidropiran-4-ona en forma de un aceite naranja. Rendimiento = 100%.

b) 2-Metiltetrahidropiran-4-ona

20 Se agitaron en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 días 1,35 g de 2-metil-2,3-dihidropiran-4-ona en 15 ml de acetato de etilo, en presencia de 270 mg de paladio sobre carbón al 10%. El medio de la reacción se filtró a través de papel de filtro, y el filtrado se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con pentano/éter dietílico 60/40.

Se obtuvieron 787 mg de 2-metiltetrahidropiran-4-ona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento = 57%.

c) 4-(2,4-Bis(benciloxi)fenil)-2-metiltetrahidropiran-4-ol

25 Se añadieron 2,7 ml de n-butil-litio 2,5M en hexano a una disolución de 2,06 g de 2,4-bis(benciloxi)-1-bromobenceno en 20 ml de tetrahidrofurano, enfriado a -70°C. El medio de la reacción se agitó a -70°C durante 10 minutos, y se añadieron 766 mg de 2-metiltetrahidropiran-4-ona en disolución en 7 ml de tetrahidrofurano. El medio de la reacción se agitó a -70°C durante 1 hora y después se dejó que volviera a la temperatura ambiente durante 3 horas. El medio de la reacción se vertió en 20 ml de una disolución saturada de cloruro de amonio a la que se habían añadido 3 ml de ácido clorhídrico 2M, y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se cromatografió en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con heptano/acetato de etilo 70/30.

30 Se obtuvieron 838 mg de 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)-2-metiltetrahidropiran-4-ol en forma de un aceite amarillo. Rendimiento = 37%.

d) trans-4-(2-Metiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

35 Se agitaron a temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 0,5 MPa (5 bares) durante 3 horas 830 mg de 4-(2,4-bis(benciloxi)fenil)-2-metiltetrahidropiran-4-ol en 12 ml de acetato de etilo, en presencia de 415 mg de paladio sobre carbón al 10%. El medio de la reacción se filtró, y después el filtrado se evaporó. El residuo (516 mg) se cromatografió en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con heptano/acetato de etilo 80/20.

Se obtuvieron 37 mg de trans-4-(2-metiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol en forma de un polvo blanco. Rendimiento = 8%.

40 RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 1,20 (d, *J* = 6 Hz, 3H); 1,48 (m, 1H); 1,58 (m, 2H); 1,79 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 3,56 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 6,14 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,95 (s, 1H); 9,11 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO D6, 100 MHz): 18,3, 27,5, 31,4, 36,4, 60,9, 68,1, 102,4, 105,8, 122,1, 127,1, 155,4, 156,0.

EJEMPLO 5: cis-4-(2-Metiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

45 En la purificación anterior, se aisló una fracción más polar: se obtuvieron 57 mg de cis-4-(2-metiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol en forma de un polvo blanco. Rendimiento = 13%.

RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 1,10 (d, *J* = 6 Hz, 3H); 1,20 (m, 1H); 1,50 (m, 2H); 1,62 (m, 1H); 2,94 (m, 1H); 3,42 (m, 2H); 3,90 (m, 1H); 6,14 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,95 (s, 1H); 9,10 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO D6, 100 MHz): 21,9, 31,9, 33,5, 40,7, 67,3, 73,1, 102,3, 106,0, 122,4, 126,7, 155,1, 156,0.

EJEMPLO 6: trans-4-(2-Etiltetrahidropiran-4-il)benzeno-1,3-diol

De una manera análoga al Ejemplo 4, pero usando propionaldehído en la etapa 4a, y después reproduciendo las etapas 4b, 4c y 4d de una manera análoga, se obtuvo trans-4-(2-etil-tetrahidropiran-4-il)benzeno-1,3-diol.

5 RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 0,81 (t, *J* = 6 Hz, 3H); 1,20 (m, 1H); 1,45-1,65 (m, 5H); 2,92 (m, 1H); 3,21 (m, 1H); 3,40 (td, *J* = 11,2 y 2,4 Hz, 1H); 3,90 (m, 1H); 6,14 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,95 (s, 1H); 9,11 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO D6, 100 MHz): 9,9, 28,8, 32,2, 33,5, 37,7, 67,5, 78,4, 102,4, 106,0, 122,5, 126,7, 155,1, 156,0.

EJEMPLO 7: cis-4-(2-Etiltetrahidropiran-4-il)benzeno-1,3-diol

10 De una manera análoga al Ejemplo 5, se obtuvo una fracción más polar purificando el producto obtenido en la síntesis del Ejemplo 6; se obtuvo cis-4-(2-etil-tetrahidropiran-4-il)benzeno-1,3-diol.

RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 0,90 (t, *J* = 6 Hz, 3H); 1,50 (m, 1H); 1,61 (m, 3H); 1,81 (m, 2H); 3,22 (m, 1H); 3,69 (m, 3H); 3,67 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 6,14 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,95 (s, 1H); 9,11 (s, 1H).

15 RMN ¹³C (DMSO D6, 100 MHz): 10,3, 24,2, 27,8, 31,4, 34,6, 61,0, 73,8, 102,4, 105,8, 122,2, 127,0, 155,4, 156,0.

EJEMPLO 8: trans-4-(2-Hidroximetiltetrahidropiran-4-il)benzeno-1,3-diol

De una manera análoga al Ejemplo 4, pero usando benciloxiacetaldehído en la etapa 4a y reproduciendo después las etapas 4b, 4c y 4d de una manera análoga, se obtuvo trans-4-(2-hidroximetiltetrahidropiran-4-il)benzeno-1,3-diol.

20 RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 1,20 (m, 1H); 1,55 (m, 2H); 1,65 (m, 1H); 2,92 (m, 1H); 3,40 (m, 4H); 3,95 (m, 1H); 4,56 (m, 1H); 6,14 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,95 (s, 1H); 9,12 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO D6, 100 MHz): 32,2, 33,2, 34,6, 64,8, 37,3, 78,5, 102,4, 106,0, 122,5-126,7, 155,2, 156,0.

EJEMPLO 9: 4-(2,2,6,6-Tetrametiltetrahidropiran-4-il)benzeno-1,3-diol

a) 2,2,6,6-Tetrametiltetrahidropiran-4-ona

25 Se disolvieron 5 g de forona comercial en 36 ml de una disolución 1M de ácido clorhídrico y se calentó a 40°C durante 2 días. La mezcla de reacción se destiló (63-65°C) para dar 3,0 g de un aceite amarillento. Rendimiento = 53%.

RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 1,25 (m, 4H); 2,3 (m, 12H).

b) 4-(2,2,6,6-Tetrametiltetrahidropiran-4-il)benzeno-1,3-diol

30 De una manera análoga al Ejemplo 4, pero usando 2,2,6,6-tetrametiltetrahidropiran-4-ona en la etapa 4c y reproduciendo después la etapa 4d de una manera análoga, se obtuvo 4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidropiran-4-il)benzeno-1,3-diol.

RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 1,11 (s, 6H); 1,25 (m, 8H); 1,56 (m, 2H); 3,28 (m, 1H); 6,14 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,95 (s, 1H); 9,09 (s, 1H).

35 RMN ¹³C (DMSO D6, 100 MHz): 25,8, 27,4, 33,7, 43,0, 71,7, 102,3, 106,0, 122,5, 126,5, 155,2, 155,9.

EJEMPLO 10: 4-(Tetrahidrofuran-3-il)benzeno-1,3-diol

a) Dihidrofuran-3-ona

40 Una disolución de 16,8 g de óxido de cromo VI en 50 ml de agua en presencia de 15,6 ml de ácido sulfúrico al 95% se añadió gota a gota a una disolución de 4,9 g de 3-hidroxitetrahidrofurano en 450 ml de acetona. El medio de la reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos. Se añadieron 450 ml de agua, y el medio de la reacción se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se cromatografió en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con pentano/éter dietílico 60/40. Se obtuvieron 1,78 g de dihidrofuran-3-ona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento = 28%.

45 b) 3-(2,4-Bis(benciloxi)fenil)-2,5-dihidrofurano

Se añadieron 2 ml de n-butil-litio 2,5M en hexano a una disolución de 4,74 g de 2,4-bis(benciloxi)-1-bromobenceno en 50 ml de tetrahidrofurano, enfriado a -70°C. El medio de la reacción se agitó a -70°C durante 10 minutos, y se añadieron 1,77 g de dihidrofuran-3-ona en disolución en 15 ml de tetrahidrofurano. El medio de la reacción se agitó a -70°C durante 1 hora y después se dejó que volviera a la temperatura ambiente toda la noche. El medio de la reacción se vertió en 35 ml de una disolución saturada de cloruro de amonio a la que se habían añadido 6,5 ml de ácido clorhídrico 2M, y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se cromatografió en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con heptano/acetato de etilo 60/40.

Se obtuvieron 1,57 g de 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)-2,5-dihidrofurano en forma de un aceite amarillo. Rendimiento = 34%.

c) 4-(Tetrahidrofuran-3-il)benceno-1,3-diol

Una mezcla de 1,56 g de 3-(2,4-bis(benciloxi)fenil)tetrahidrofuran-3-ol en 25 ml de acetato de etilo, en presencia de 780 mg de paladio sobre carbón al 10%, se agitó a temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 0,5 MPa (5 bares) durante 7 horas. El medio de la reacción se filtró, y después el filtrado se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con heptano/acetato de etilo 50/50. El sólido obtenido se cristalizó en diclorometano/heptano. Se obtuvieron 285 mg de 4-(tetrahidrofuran-3-il)benceno-1,3-diol en forma de un polvo blanco. Rendimiento = 36%.

RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 1,85 (m, 1H); 2,10 (m, 1H); 3,42 (m, 2H); 3,73 (q, J = 8,4 Hz, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 6,14 (dd, J = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 9,02 (s, 1H); 9,21 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO D6, 100 MHz): 32,0, 37,5, 67,2, 72,5, 102,3, 106,0, 118,3, 127,3, 155,8, 156,4.

EJEMPLO 11: 4-(Tetrahidrotiofen-3-il)benceno-1,3-diol

a) 3-(2,4-Bis(metoximetoxi)fenil)tetrahidrotiofen-3-ol

Se añadieron 23,0 ml de n-butil-litio 2,5M en hexano a una disolución de 13,10 g de 1-bromo-2,4-bis(metoximetoxi)benceno en 200 ml de tetrahidrofurano, enfriado a -70°C. El medio de la reacción se agitó a -70°C durante 20 minutos, y se añadieron 4,90 ml de tetrahidrotiofen-3-ona. El medio de la reacción se agitó a -70°C durante 1 hora y después se dejó que volviera a la temperatura ambiente toda la noche. El medio de la reacción se vertió en 150 ml de una disolución saturada de cloruro de amonio a la que se habían añadido 30 ml de ácido clorhídrico 2M, y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se cromatografió en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con heptano/acetato de etilo 85/15.

Se obtuvieron 4,10 g de 3-(2,4-bis(metoximetoxi)fenil)tetrahidrotiofen-3-ol en forma de un aceite naranja. Rendimiento = 29%.

b) 4-(4,5-Dihidrotiofen-3-il)benceno-1,3-diol

Se añadieron 50 ml de ácido clorhídrico 1N a una disolución de 4,10 g de 3-(2,4-bis(metoximetoxi)fenil)tetrahidrotiofen-3-ol en 50 ml de metanol en presencia de 8 ml de acetato de etilo. La mezcla se calentó a 50°C durante 4 horas. Se añadieron 40 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el medio de la reacción se agitó vigorosamente durante 20 minutos y después se separó mediante sedimentación. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se cromatografió en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con heptano/acetato de etilo 80/20.

Se obtuvieron 400 mg de 4-(4,5-dihidrotiofen-3-il)benceno-1,3-diol en forma de un aceite amarillo. Rendimiento = 15%.

c) 4-(Tetrahidrotiofen-3-il)benceno-1,3-diol

Una mezcla de 400 mg de 4-(4,5-dihidrotiofen-3-il)benceno-1,3-diol en 10 ml de acetato de etilo, en presencia de 400 mg de paladio sobre carbón al 10%, se agitó a temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 0,6 MPa (6 bares) durante 4 días. El medio de la reacción se filtró, y después el filtrado se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con heptano/acetato de etilo 80/20. El sólido obtenido se cristalizó en diclorometano/heptano.

Se obtuvieron 232 mg de 4-(tetrahidrotiofen-3-il)benceno-1,3-diol en forma de un sólido color crema. Rendimiento = 57%.

RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 1,94 (m, 1H); 2,16 (m, 1H); 2,67 (t, J = 9,8 Hz, 1H); 2,81 (m, 2H); 2,99 (m, 1H); 3,37 (m, 1H); 6,14 (dd, J = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 9,05 (s, 1H); 9,27 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO D6, 100 MHz): 29,9, 35,5, 35,6, 42,5, 102,5, 106,4, 118,0, 127,0, 155,7, 156,6.

EJEMPLO 12: 4-(6-Oxaespiro[4,5]decan-9-il)benceno-1,3-diol

a) 6-Oxaespiro[4,5]decan-9-ona

5 Se añadieron a temperatura ambiente 5 g de (E)-3-[(terc-butil-dimetilsilanilo)xi]buta-1,3-dienil]dimetilamina a una disolución de 3,9 g de ciclopentanona en 11 ml de 2-butanol. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. El disolvente se separó por evaporación, y después el residuo se recogió en 100 ml de éter dietílico. La mezcla se enfrió hasta -78°C, y después se añadieron lentamente 1,9 ml de cloruro de acetilo. La mezcla se agitó durante 10 min. a -78°C, y después la reacción se detuvo añadiendo 100 ml de una disolución saturada de cloruro de amonio. La mezcla resultante se extrajo con 200 ml de éter dietílico, y las fases orgánicas se combinaron, y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se cromatografió en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 8/2). El residuo se disolvió en 50 ml de metanol, y después se añadieron 200 mg de paladio sobre carbón al 10%. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y después el metanol se separó por evaporación. Se obtuvieron 600 mg de 6-oxaespiro[4,5]decan-9-ona. Rendimiento = 18%.

15 b) 4-(6-Oxaespiro[4,5]decan-9-il)benceno-1,3-diol

De una manera análoga al Ejemplo 1, pero usando 6-oxa-espiro[4,5]decan-9-ona en la etapa 1a y reproduciendo después la etapa 1b de una manera análoga, se obtuvo 4-(6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)benceno-1,3-diol.

RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 1,49 (m, 10H); 1,98 (m, 2H); 2,45 (m, 1H); 3,01 (m, 1H); 3,56 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 6,14 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,94 (s, 1H); 9,08 (s, 1H).

20 RMN ¹³C (DMSO D6, 100 MHz): 23,0, 24,1, 30,7, 31,8, 32,3, 41,2, 41,8, 61,9, 83,3, 102,4, 106,0, 122,6, 126,5, 155,2, 156,0.

EJEMPLO 13: 4-Cloro-6-(tetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

25 Se añadieron 2,4 g de N-clorosuccinimida a una disolución de 2 g de 4-(tetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol (Ejemplo 1) en 30 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y después se lavó con agua. Las fases orgánicas se combinaron y después se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo se cromatografió en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 75/25). Se obtuvieron 400 mg de 4-cloro-6-(tetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol. Rendimiento = 17%.

30 RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 1,58 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO D6, 100 MHz): 32,3; 33,6; 67,6, 103,6; 109,3; 124,2; 126,9; 151,2; 154,0.

EJEMPLO 14: 4-Fluoro-6-(tetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

35 Se añadieron 3,65 g de bis(tetrafluoroborato) de N-fluoro-N'-(clorometil)trietilendiamina a una disolución de 2 g de 4-(tetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol (Ejemplo 1) en 20 ml de acetonitrilo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas se lavaron y después se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo se cromatografió en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 9/1). Se obtuvieron 200 mg de 4-fluoro-6-(tetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol. Rendimiento = 10%.

40 RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 1,62 (m, 4H); 2,98 (m, 4H); 3,44 (m, 2H); 3,94 (m, 2H); 6,49 (s, 1H); 6,83 (s, 1H); 9,16 (s, 1H); 9,45 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO D6, 100 MHz): 32,3, 33,4, 67,6, 104,4, 113,3 (*J*_{CF} = 19 Hz), 122,3, 142,4 (*J*_{CF} = 13 Hz), 144,6 (*J*_{CF} = 229 Hz), 150,4.

EJEMPLO 15: 4-(2,2-Dietiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol

45 De una manera análoga al Ejemplo 12a, pero usando dietilcetona y reproduciendo después la etapa 12b de una manera análoga, se obtuvo 4-(2,2-dietiltetrahidropiran-4-il)-benceno-1,3-diol.

RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 0,82 (t, *J* = 6,7 Hz, 6H); 1,22-1,64 (m, 8H); 1,85 (m, 1H); 3,18 (m, 1H); 3,66 (m, 2H); 6,20 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 9,00 (s, 1H); 9,14 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO D6, 100 MHz): 8,8, 22,6, 28,8, 32,2, 32,4, 39,5, 60,9, 75,0, 102,4, 106,0, 122,7, 126,6, 155,2, 156,0.

50 **EJEMPLO 16: 4-(tetrahidropiran-3-il)benceno-1,3-diol**

De una manera análoga al Ejemplo 1, pero usando dihidropiran-3-ona, se obtuvo 4-(tetrahidropiran-3-il)benceno-1,3-diol.

RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 1,54-1,77 (m, 6H); 2,95 (m, 1H); 3,12 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H); 3,30 (m, 1H); 3,73 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 6,14 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H); 6,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,84 (d, *J* = 8,4, Hz, 1H); 9,00 (s, 1H); 9,18 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO D6, 100 MHz): 26,2, 28,8, 34,9, 67,2, 72,1, 102,3, 106,0, 119,0, 127,3, 155,6, 156,3.

Ejemplo 17: Ensayo de inhibición de la actividad de tirosinasa

La actividad de los inhibidores se mide usando un lisado de células B16F1 (estirpe de melanoma murino). En presencia del sustrato L-tirosina, la tirosinasa presente en estas células cataliza la hidroxilación de L-tirosina para dar L-DOPA, y después la oxidación de la L-DOPA para dar dopaquinona. En presencia de MBTH (hidrazona de 3-metil-2-benzotiazolinona), la dopaquinona es atrapada para formar un complejo rosa que absorbe a 520 nm.

Las células B16F1 se cultivan en medio DMEM + 10% de suero fetal de ternera + 10⁻⁹ M de α-MSH durante 4 días a 37°C en 7% de CO₂. Se tratan con tripsina, se lavan en PBS, se recuentan y se peletizan. El pelete se recoge a 10⁷ células/ml en tampón de lisis (10 mM de fosfato de sodio, pH 6,8 – 1% de Igepal), y la suspensión se trata con ultrasonidos durante 10 segundos. Después de centrifugar durante 30 minutos a 4000 rpm, el sobrenadante obtenido constituye el lisado celular usado como fuente de tirosinasa en el ensayo enzimático.

Los ensayos se llevan a cabo por duplicado en placas de 384 pocillos en un volumen total de 50 μl. Cada pocillo contiene:

- 40 μl de disolución que contiene 1,25 mM de L-tirosina, 6,25 μM de L-DOPA (cofactor) y 3,75 mM de MBTH en tampón B (62,25 mM de fosfato de sodio, pH 6,8 – 2,5% de dimetilformamida),
- 5 μl de inhibidor diluido en DMSO,
- 5 μl de lisado celular diluido hasta ½ en 50 mM de tampón de Tris HCl, pH 7,5.

La placa se incuba a 37°C y se lleva a cabo una lectura espectrofotométrica a 520 nm después de 6 horas de incubación. A fin de evitar cualquier absorción posible de los productos, el sistema usa absorbancia corregida (absorbancia a tiempo 6 h – absorbancia a tiempo cero).

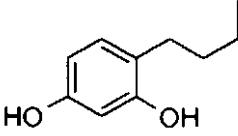
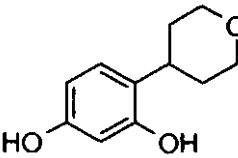
Los inhibidores se evalúan en términos de respuesta frente a la dosis, para calcular una IC₅₀ (dosis que inhibe el 50% de la actividad enzimática).

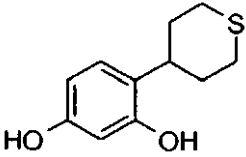
A cada experimento se añaden varios controles:

- control para el 100% de actividad: los 5 μl de inhibidor se sustituyen por 5 μl de DMSO,
- control para el 50% de actividad: los 5 μl de inhibidor se sustituyen por 5 μl de feniltiourea a 300 μM en DMSO,
- control para el 0% de actividad: el sustrato de L-tirosina se sustituye por tampón B.

Los resultados obtenidos para los compuestos comprendidos en las composiciones de la invención se muestran en la Tabla A:

Tabla A

Nombre	Estructura	Tirosina hidroxilasa/Dopa oxidasa IC ₅₀ (μM)
4-butilresorcinol (Rucinol)		3
Compuesto 1		0,1

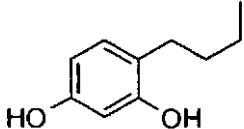
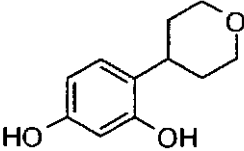
Compuesto 2		0,4
-------------	---	-----

Ejemplo 18: Ensayo de inhibición de melanogénesis

5 La inhibición de la melanogénesis se mide en células de melanoma humano MNT1 según un protocolo adaptado de Reigner et al., Cell Mol Biol (1999) 45: 969-980. El ensayo se basa en la incorporación concomitante de 2 trazadores radiomarcados: ¹⁴C-tiouracilo se incorpora en la melanina recién sintetizada y refleja melanogénesis, mientras que ³H-leucina se incorpora en las proteínas y refleja la viabilidad celular y, en consecuencia, la toxicidad de los compuestos ensayados.

10 Las células MNT1 se siembran en placas de 96 pocillos en presencia de los compuestos de ensayo y de los radioisótopos. Después de incubar durante 24 h a 37°C, las células se lavan y se mide la cantidad de los 2 radioisótopos. Los compuestos de ensayo se evalúan en términos de respuesta frente a la dosis, para calcular una IC₅₀ para la inhibición de la melanogénesis en base a la incorporación de ¹⁴C que está estandarizado a través de la incorporación de ³H. También se calcula una IC₅₀ para la toxicidad celular en base a la incorporación de ³H.

Por tanto, este ensayo hace posible distinguir los productos que inhiben específicamente la melanogénesis de aquellos que son citotóxicos para los melanocitos.

Nombre	Fórmula	melanogénesis IC ₅₀	toxicidad IC ₅₀
4-butilresorcinol (Rucinol)		15 μM	55 μM
Compuesto 1		1 μM	>999 μM

15 **Ejemplo 19: Formulaciones**

Este ejemplo ilustra diversas formulaciones según la invención.

TÓPICAMENTE

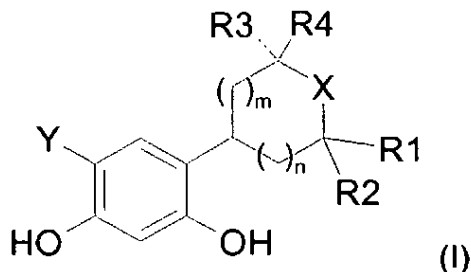
- (a) Ungüento
 - Compuesto 1 0,020 g
 - Miristato de isopropilo 81,700 g
 - Vaselina líquida fluida 9,100 g
 - Sílice (Aerosil 200) 9,180 g
- (b) Ungüento
 - Compuesto 6 0,300 g
 - Vaselina blanca, grado farmacéutico c.s. 100 g
- (c) Crema de agua en aceite no iónica
 - Compuesto 1 0,100 g
 - Mezcla de alcoholes de lanolina emulsiva, de ceras y de aceites (eucerina anhidra) 39,900 g

ES 2 506 265 T3

	- Para-hidroxibenzoato de metilo	0,075 g
	- Para-hidroxibenzoato de propilo	0,075 g
	- Agua desmineralizada estéril	c.s. 100 g
(d)	Loción	
	- Compuesto 6	0,100 g
	- Polietilenglicol (PEG 400)	69,900 g
	- 95% de etanol	30,000 g
(e)	Ungüento hidrófobo	
	- Compuesto 2	0,300 g
	- Miristato de isopropilo	36,400 g
	- Aceite de silicona (Rhodorsil 47 V 300)	36,400 g
	- Cera de abejas	13,600 g
	- Aceite de silicona (Abil 300 000 cst)	c.s. 100 g
(f)	Crema de aceite en agua no iónica	
	- Compuesto 4	1,000 g
	- Alcohol cetílico	4,000 g
	- Monoestearato de glicerilo	2,500 g
	- Estearato de PEG 50	2,500 g
	- Manteca de karité	9,200 g
	- Propilenglicol	2,000 g
	- Para-hidroxibenzoato de metilo	0,075 g
	- Para-hidroxibenzoato de propilo	0,075 g
	- Agua desmineralizada estéril	c.s. 100 g

REIVINDICACIONES

1. Composición cosmética que comprende, en un vehículo cosméticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (I) a continuación:



5 en la que:

R1, R2, R3 y R4, que pueden ser idénticos o diferentes, representan:

- un hidrógeno,
- un radical alquilo de C₁-C₄,
- un hidroximetilo, un hidroxietilo,
- 10 - un (alcoxi C₁-C₄)carbonilo,
- un alcoxi de C₁-C₄,
- un hidroxilo,

o

15 R1 y R2 están enlazados entre sí y forman un anillo de carbonos que contiene 5 ó 6 átomos de carbono, con el átomo de carbono al que están unidos, y R3 y R4, que pueden ser idénticos o diferentes, representan:

- un hidrógeno,
- un radical alquilo de C₁-C₄,

o

20 R1 y R4 están enlazados entre sí y forman una cadena -(CH₂)₂- o -(CH₂)₃-, y R2 y R3, que pueden ser idénticos o diferentes, representan:

- un hidrógeno,
- un radical alquilo de C₁-C₄,

X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

Y representa un hidrógeno, un átomo de cloro o un átomo de flúor,

25 m puede tener el valor 1 ó 2, y n puede tener el valor 0 ó 1, y cuando n = 0, entonces m = 1 ó 2, y cuando n = 1, entonces m = 1,

y también las sales de los compuestos de fórmula general (I), y las formas enantiómeras de los mismos.

2. Composición cosmética según la reivindicación 1, caracterizada por que el compuesto de fórmula general (I) está en forma de una sal formada con una base escogida de bases orgánicas y bases inorgánicas.

30 3. Composición cosmética según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada por que el compuesto de fórmula general (I) está en forma de un hidrato o de un solvato.

4. Composición cosmética según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto de fórmula general (I) se caracteriza por que:

- R1 representa un hidrógeno, un radical alquilo de C₁-C₄ o un radical hidroximetilo,

- R2 representa un hidrógeno,
- R3 representa un hidrógeno,
- R4 representa un hidrógeno,
- X representa un átomo de oxígeno,
- 5 - Y representa un hidrógeno o un átomo de flúor,
- $m = 1$ y $n = 1$,

y también las sales de estos compuestos, y las formas enantiómeras de los mismos.

5. Composición cosmética según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que el compuesto de fórmula general (I) se escoge del grupo constituido por:

- 10 1: 4-(tetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol
 2: 4-(tetrahidrotiopiran-4-il)benceno-1,3-diol
 3: 4-(cis-2,6-dimetiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol
 4: trans-4-(2-metiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol
 5: cis-4-(2-metiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol
 15 6: trans-4-(2-etiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol
 7: cis-4-(2-etiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol
 8: trans-4-(2-hidroximetiltetrahidropiran-4-il)-benceno-1,3-diol
 9: 4-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol
 10: 4-(tetrahidrofuran-3-il)benceno-1,3-diol
 20 11: 4-(tetrahidrotiofen-3-il)benceno-1,3-diol
 12: 4-(6-oxaesp[iro]4.5]dec-9-il)benceno-1,3-diol
 13: 4-cloro-6-(tetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol
 14: 4-fluoro-6-(tetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol
 15: 4-(2,2-dietiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol
 25 16: 4-(tetrahidropiran-3-il)benceno-1,3-diol
 17: trans-4-(5-hidroximetiltetrahidrofuran-3-il)-benceno-1,3-diol
 18: cis-4-(5-hidroximetiltetrahidrofuran-3-il)benceno-1,3-diol
 19: trans-4-fluoro-6-(5-hidroximetiltetrahidrofuran-3-il)benceno-1,3-diol
 20: cis-4-fluoro-6-(5-hidroximetiltetrahidrofuran-3-il)benceno-1,3-diol
 30 21: trans-4-fluoro-6-(2-hidroximetiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol
 22: cis-4-fluoro-6-(2-hidroximetiltetrahidropiran-4-il)benceno-1,3-diol
 23: cis-4-(8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benceno-1,3-diol
 24: trans-4-(8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benceno-1,3-diol, o
 25: 4-fluoro-6-(tetrahidrothiopiran-4-il)benceno-1,3-diol

35

Figura 1

