

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 638**

51 Int. Cl.:

C07C 235/46 (2006.01)

C07C 235/48 (2006.01)

A61K 8/42 (2006.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2012 PCT/KR2012/006200**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2013 WO13022236**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2012 E 12822128 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2740721**

54 Título: **Nuevo compuesto de amida de ácido benzoico**

30 Prioridad:

05.08.2011 KR 20110078309

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

03.08.2017

73 Titular/es:

**AMOREPACIFIC CORPORATION (100.0%)
181 Hangangno 2-ga Yongsan-gu
Seoul 140-777, KR**

72 Inventor/es:

**JOO, YUNG HYUP;
BAEK, HEUNG SOO;
LEE, CHANG SEOK;
CHOI, SOO JEONG;
RHO, HO SIK;
PARK, MI YOUNG;
SHIN, SONG SEOK;
LIM, KYUNG MIN y
PARK, YOUNG HO**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 628 638 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevo compuesto de amida de ácido benzoico

[Campo técnico]

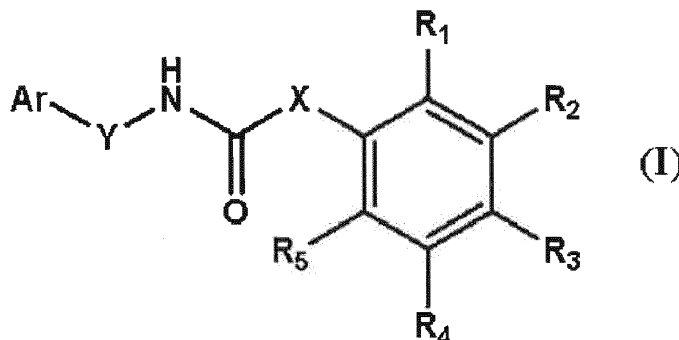
[0001] La presente exposición se refiere a un nuevo compuesto de benzamida.

5 [Antecedentes de la técnica]

[0002] La melanina protege los órganos de la piel por debajo de la dermis bloqueando los UV en la epidermis y también protege la piel eliminando los radicales libres. Asimismo, la melanina es el determinante primario del color de la piel y es la causa de pigmentaciones como pecas, manchas negras, etc., cuando hay exceso de esta.

10 [0003] La melanina es producida por los melanocitos, que se encuentran en la capa basal de la epidermis. Se conoce que la producción de melanina está promovida por estímulos como los UV o la inflamación. En consecuencia, la producción de melanina puede reducirse al disminuir los estímulos externos, bloquear la transducción de señales o inhibir la síntesis de la enzima productora de melanina tirosinasa o inhibir la actividad de esta.

15 [0004] Hasta ahora, se conoce que el ácido kójico, la hidroquinona, la arbutina, el ácido azelaico, la aloesina, el 4-butilresorcinol, resveratrol, la ceramida, la esfingosina-1-fosfato, la esfingosilfosforilcolina, etc., son capaces de regular la producción de melanina promoviendo la degradación de la tirosinasa o regulando la glicosilación. No obstante, estas sustancias no se usan en general debido al efecto blanqueador de la piel y estabilidad nada satisfactorios, así como la irritación de la piel. En consecuencia, el desarrollo de una sustancia que proporciona un efecto blanqueador de la piel superior con menos efectos secundarios en la solicitud de patente EP 2 412 701 A1
20 da a conocer un compuesto de fórmula



Donde Ar, Y, X y R1 - R5 tienen los significados indicados en las pág. 3 - 4 de dicho documento. El compuesto tiene una actividad de supresión de la producción de melanina y actúa de agente blanqueador.

[Exposición]

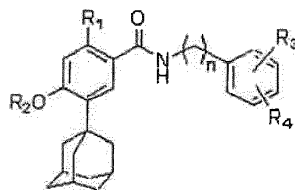
25 [Problema técnico]

[0005] La presente exposición tiene como objetivo proporcionar un nuevo compuesto derivado de benzamida. La presente exposición también tiene como objetivo proporcionar una composición que contiene un compuesto derivado de benzamida que manifiesta un efecto blanqueador de la piel.

[Solución técnica]

30 [0006] En un aspecto general, se proporciona un compuesto de Fórmula química 1, una sal farmacéuticamente aceptable de este, un hidrato de este o un solvato de este:

[Fórmula química 1]



Donde cada uno de R_1 , R_3 y R_4 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, C_1 - C_5 alcoxi, C_3 - C_6 cicloalcoxi, ariloxi y C_1 - C_5 haloalcoxi;

R_2 se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno, C_1 - C_5 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, arilo y C_1 - C_5 haloalquilo; y

n es un número entero seleccionado de 1 a 5.

[0007] En otro aspecto general, se proporciona una composición para el blanqueamiento de la piel, que contiene el compuesto de Fórmula química 1, la sal farmacéuticamente aceptable de este, el hidrato de este o el solvato de este.

[Efectos ventajosos]

[0008] Un compuesto nuevo, una sal farmacéuticamente aceptable de este, un hidrato de este o un solvato de este de acuerdo con la presente exposición tiene un efecto de blanqueamiento de la piel superior al reducir la producción de melanina e inhibir la actividad de tirosinasa.

[Mejor modo]

[0009] Con el fin de desarrollar sustancias que manifiesten un efecto de blanqueamiento de la piel mejorado al tiempo que presenten menos efectos secundarios, los inventores de la presente exposición han sintetizado compuestos derivados de polihidroxibenzamida que presentan kazinol como estructura de base. Entre ellos, los compuestos que presentan sustituyentes de adamantano han demostrado manifestar un efecto superior en la reducción de la producción de melanina e inhibición de la actividad de tirosinasa. El efecto superior de reducción de la melanina e inhibición de la actividad de tirosinasa puede atribuirse a una mayor absorción debida a un aumento de la oleofilia proporcionado por el grupo adamantano.

Definición

[0010] Como se usa en la presente memoria, «piel» se refiere al tejido que cubre la superficie del cuerpo de un animal, lo que incluye no solo el rostro o el cuerpo sino también el cuero cabelludo y el cabello en su concepto más amplio.

[0011] Como se usa en la presente memoria, «alquilo» se refiere a una cadena hidrocarbonada alifática, saturada y monovalente. La cadena hidrocarbonada puede ser lineal o ramificada. En una forma de realización de ejemplo de la presente exposición, el «alquilo» puede tener 1-5 átomos de carbono (« C_1 - C_5 alquilo»). En otra forma de realización de ejemplo, puede tener 1-4 átomos de carbono (« C_1 - C_4 alquilo»). En otra forma de realización de ejemplo, puede tener 1-3 átomos de carbono (« C_1 - C_3 alquilo»). Específicamente, el «alquilo» incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo o t-amilo, pero no está limitado a estos.

[0012] Como se usa en la presente memoria, «alcoxi» se refiere a un grupo -OR, donde R es un grupo alquilo definido anteriormente. Específicamente, el «alcoxi» incluye metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi o 1,2-dimetilbutoxi, pero no está limitado a estos.

[0013] Como se usa en la presente memoria, «cicloalquilo» se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático, saturado y cíclico. El número que sigue a la C hace referencia al número de átomos de carbono que forman un anillo. Por ejemplo, « C_3 - C_6 cicloalquilo» se refiere a un cicloalquilo que presenta 3-6 átomos de carbono que forman un anillo. En una forma de realización de ejemplo de la presente exposición, algunos ejemplos del «cicloalquilo» incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, pero no están limitados a estos. En otra forma de realización de ejemplo de la presente exposición, el grupo «cicloalquilo» puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo, por ejemplo por un grupo C_1 - C_6 alquilo, específicamente por un grupo C_1 - C_3 alquilo, más específicamente por un grupo metilo. Si el «cicloalquilo» tiene más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes.

[0014] Como se usa en la presente memoria, «cicloalcoxi» se refiere a un grupo -OR, donde R es un grupo «cicloalquilo» definido anteriormente.

[0015] Como se usa en la presente memoria, «halo» o «halógeno» incluye fluoro, cloro, bromo o yodo. En una forma de realización de ejemplo de la presente exposición, el grupo halo puede ser fluoro o cloro.

5 **[0016]** Como se usa en la presente memoria, «haloalquilo» se refiere a un grupo «alquilo» definido anteriormente que está sustituido por uno o más halógenos idénticos (p. ej., trifluorometilo o pentafluoroetilo) o diferentes.

[0017] Como se usa en la presente memoria, «arilo» se refiere a un radical hidrocarbonado aromático. El grupo «arilo» puede ser, por ejemplo, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno o antraceno, específicamente fenilo.

[0018] Como se usa en la presente memoria, «hidroxi» se refiere a un radical -OH.

10 **[0019]** Como se usa en la presente memoria, «isómero» incluye no solo isómeros ópticos (p. ej., esencialmente enantiómeros puros, esencialmente diastereómeros puros o mezclas de estos), sino también isómeros conformacionales (es decir, isómeros que difieren únicamente en ángulos de uno o más enlaces químicos), isómeros constitucionales (en especial tautómeros) o isómeros geométricos (es decir, isómeros cis-trans).

15 **[0020]** Como se usa en la presente memoria, «esencialmente puro» significa, por ejemplo, cuando se emplea en relación con enantiómeros o diastereoisómeros, que el compuesto específico como ejemplo del enantiómero o el diastereómero está presente en alrededor de un 90 % (p/p) o más, específicamente alrededor de un 95 % o más, más específicamente alrededor de un 97 % o más o alrededor de un 98 % o más, todavía más específicamente alrededor de un 99 % o más, incluso más específicamente alrededor de un 99,5 % o más.

20 **[0021]** Como se usa en la presente memoria, «farmacéuticamente aceptable» significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno o una organización internacional o que está recogido en la Farmacopea o en otra farmacopea reconocida en general para su uso en animales, más específicamente en humanos, puesto que se puede evitar un efecto tóxico significativo cuando se usa con una dosis medicinal común.

25 **[0022]** Como se usa en la presente memoria, «sal farmacéuticamente aceptable» se refiere a una sal que es farmacéuticamente aceptable y que manifiesta la actividad farmacológica deseada de su compuesto original. La sal puede ser (1) una sal de adición de ácido formada a partir de un ácido inorgánico como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc., o un ácido orgánico como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido propiónico de ciclopentano, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbencil[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico o ácido mucónico o (2) se sustituye una sal formada como un protón ácido presente en el compuesto original.

35

[0023] Como se usa en la presente memoria, «profármaco» se refiere a un fármaco cuyas propiedades físicas y químicas han cambiado de tal manera que no manifiesta actividad fisiológica propiamente dicha pero sí ejerce un efecto medicinal tras convertirse al fármaco original a través de acción química o enzimática *in vivo*.

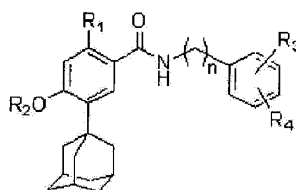
40 **[0024]** Como se usa en la presente memoria, «hidrato» se refiere a un compuesto enlazado con agua. Se usa en un sentido amplio, lo que incluye un compuesto de inclusión que carece de enlace químico con agua.

[0025] Como se usa en la presente memoria, «solvato» se refiere a un compuesto de orden superior formado entre una molécula soluta o ión y una molécula solvente o ión.

Descripción detallada

45 **[0026]** En un aspecto, la presente exposición proporciona un compuesto de Fórmula química 1, un isómero de este, una sal farmacéuticamente aceptable de este, un profármaco de este, un hidrato de este o un solvato de este:

Fórmula química 1



Donde cada uno de R₁, R₃ y R₄ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₃ alcoxi, C₃-C₆ cicloalcoxi, arilo y C₁-C₃ haloalcoxi;

5 R₂ se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₃ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, arilo y C₁-C₃ haloalquilo; y

n es un número entero seleccionado de 1 a 3.

[0027] En una forma de realización de ejemplo de la presente exposición, cada uno de R₁, R₃ y R₄ puede seleccionarse independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y C₁-C₃ alcoxi, R₂ puede ser hidrógeno o C₁-C₃ alquilo y n puede ser 1 o 2.

10 **[0028]** En otra forma de realización de ejemplo de la presente exposición, el compuesto, el isómero de este, la sal farmacéuticamente aceptable de este, el profármaco de este, el hidrato de este o el solvato de este pueden seleccionarse de un grupo que consiste en

5-adamantan-1-il-N-[2-(3,4-dihidroxifenil)-etil]-2,4-dihidroxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-N-[2-(3,4-dihidroxifenil)-etil]-2-hidroxil-4-metoxibenzamida
 15 ,5-adamantan-1-il-N-(3,4-dihidroxibencil)-2,4-dihidroxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-N-(3,4-dihidroxibencil)-2-hidroxil-4-metoxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-2,4-dihidroxil-N-[2-(4-dihidroxifenil)-etil]benzamida,
 5-adamantan-1-il-2-hidroxil-N-[2-(4-hidroxifenil)-etil]-4-metoxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-N-[2-(4-hidroxifenil)-etil]-2,4-dimetoxibenzamida,
 20 5-adamantan-1-il-N-(2,4-dihidroxibencil)-2,4-dihidroxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-N-(2,4-dihidroxibencil)-2-hidroxil-4-metoxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-N-(2,4-dihidroxibencil)-2,4-dimetoxibenzamida,
 3-adamantan-1-il-N-(3,4-dihidroxibencil)-4-hidroxibenzamida,
 3-adamantan-1-il-N-(3,4-dihidroxibencil)-4-metoxibenzamida,
 25 3-adamantan-1-il-N-[2-(3,4-dihidroxifenil)-etil]-4-hidroxibenzamida,
 3-adamantan-1-il-N-[2-(3,4-dihidroxifenil)-etil]-4-metoxibenzamida,
 3-adamantan-1-il-4-hidroxil-N-[2-(4-hidroxifenil)-etil]benzamida,
 3-adamantan-1-il-N-[2-(4-hidroxifenil)-etil]-4-metoxibenzamida,
 3-adamantan-1-il-N-(2,4-dihidroxibencil)-4-hidroxibenzamida,
 30 3-adamantan-1-il-N-(2,4-dihidroxibencil)-4-metoxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-N-(2,5-dimetoxibencil)-2,4-dihidroxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-N-(2,5-dihidroxibencil)-2,4-dihidroxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-N-(3,5-dimetoxibencil)-2,4-dihidroxibenzamida y
 5-adamantan-1-il-2,4-dihidroxil-N-(3-hidroxil-5-metoxibencil)benzamida.

35 **[0029]** En otro aspecto, la presente exposición proporciona un método para preparar el compuesto de benzamida sustituida por adamantano, que incluye:

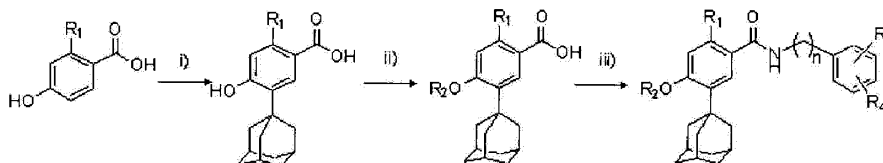
i) sintetizar ácido hidroxibenzoico de adamantano haciendo reaccionar ácido hidroxibenzoico con compuesto de adamantano en presencia de un catalista ácido;

40 ii) sintetizar ácido alcoxibenzoico de adamantano haciendo reaccionar el ácido hidroxibenzoico de adamantano con sulfato de alquilo; y

iii) sintetizar el compuesto de benzamida sustituida por adamantano haciendo reaccionar el ácido alcoxibenzoico de adamantanilo con alquilfenilamina sustituida por hidroxi.

[0030] El método para preparar el compuesto de benzamida sustituida por adamantano de acuerdo con la presente exposición puede estar representado por el Esquema 1.

Esquema 1



[0031] En el Esquema 1,

cada uno de R_1 , R_3 y R_4 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, C_1 - C_5 alcoxi, C_3 - C_6 cicloalcoxi, ariloxi y C_1 - C_5 haloalcoxi;

R_2 se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno, C_1 - C_5 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, arilo y C_1 - C_5 haloalquilo; y

n es un número entero seleccionado de 1 a 5.

[0032] En otro aspecto, la presente exposición proporciona un método para preparar el compuesto de benzamida sustituida por adamantano, que incluye:

i) sintetizar ácido dihidroxibenzoico de adamantanilo haciendo reaccionar ácido dihidroxibenzoico con compuesto de adamantano en presencia de un catalista ácido;

ii) sintetizar ácido hidroxialcoxibenzoico de adamantanilo o ácido dialcoxibenzoico de adamantanilo haciendo reaccionar el ácido dihidroxibenzoico de adamantanilo con sulfato de dialquilo en presencia de hidróxido; y

iii) sintetizar el compuesto de benzamida sustituida por adamantano haciendo reaccionar el ácido hidroxialcoxibenzoico de adamantanilo o ácido dialcoxibenzoico de adamantanilo con bencilamina o fenetilamina sustituida por hidroxi.

[0033] En otro aspecto, la presente exposición proporciona un método para preparar el compuesto de benzamida sustituida por adamantano, que incluye:

i) sintetizar ácido 5-adamantanil-2,4-dihidroxi-benzoico haciendo reaccionar ácido 2,4-dihidroxi-benzoico con 1-adamantanol a temperatura ambiente en un disolvente de diclorometano en presencia de catalistas de ácido acético y ácido sulfúrico;

ii) sintetizar ácido 5-adamantanil-2-hidroxi-4-metoxibenzoico o ácido 5-adamantanil-2,4-dimetoxibenzoico haciendo reaccionar ácido 5-adamantanil-2,4-dihidroxi-benzoico con sulfato de dimetilo en presencia de hidróxido sódico o hidróxido potásico; y

iii) sintetizar el compuesto de benzamida sustituida por adamantano haciendo reaccionar el ácido 5-adamantanil-2-hidroxi-4-metoxibenzoico o ácido 5-adamantanil-2,4-dimetoxibenzoico con bencilamina o fenetilamina sustituida por hidroxi en presencia de N-hidroxisuccinimida (HOSu) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC).

[0034] En otro aspecto, la presente exposición proporciona una composición para el blanqueamiento de la piel que contiene el compuesto, el isómero de este, la sal farmacéuticamente aceptable de este, el profármaco de este, el hidrato de este o el solvato de este en calidad de ingrediente activo. El compuesto, el isómero de este, la sal farmacéuticamente aceptable de este, el profármaco de este, el hidrato de este o el solvato de este puede manifestar un efecto de blanqueamiento de la piel superior al reducir la producción de melanina e inhibir la actividad de tirosinasa.

[0035] En una forma de realización de ejemplo, la composición de acuerdo con la presente exposición puede contener el compuesto, el isómero de este, la sal farmacéuticamente aceptable de este, el profármaco de este, el hidrato de este o el solvato de este en una cantidad de 0,01-20 % en peso, específicamente 0,1-10 % en peso, más específicamente 0,5-5 % en peso, en función del peso total de la composición. Cuando el ingrediente activo está contenido en la cantidad anteriormente descrita, el efecto deseado por la presente exposición puede lograrse de forma adecuada al mismo tiempo que se satisface la estabilidad y seguridad de la composición y la rentabilidad. Específicamente, si el compuesto, el isómero de este, la sal farmacéuticamente aceptable de este, el profármaco de este, el hidrato de este o el solvato de este está contenido en una cantidad inferior a 0,01 % en peso, el efecto de blanqueamiento de la piel puede ser insuficiente. Y, si está contenido en una cantidad que sobrepase el 20 % en peso, la rentabilidad puede no ser buena.

[0036] En otro aspecto, la presente exposición proporciona una composición para su aplicación externa en la piel, que contiene el compuesto, el isómero de este, la sal farmacéuticamente aceptable de este, el profármaco de este, el hidrato de este o el solvato de este en calidad de ingrediente activo. En otro aspecto, la presente exposición proporciona una composición cosmética que contiene el compuesto, el isómero de este, la sal farmacéuticamente aceptable de este, el profármaco de este, el hidrato de este o el solvato de este en calidad de ingrediente activo. La composición cosmética puede manifestar un efecto de blanqueamiento de la piel superior y, específicamente, puede mejorar o impedir las pecas, las manchas negras o la pigmentación.

[0037] La composición de acuerdo con la presente exposición puede proporcionarse como cualquier formulación adecuada para su aplicación tópica. Por ejemplo, puede proporcionarse en forma de solución, emulsión de aceite en agua, emulsión de agua en aceite, suspensión, sólido, gel, polvo, pasta, espuma o aerosol. Estas formulaciones pueden prepararse por medio de un método comúnmente empleado en la técnica.

[0038] La composición de acuerdo con la presente exposición puede contener además otros ingredientes que pueden proporcionar un efecto sinérgico sin afectar de forma negativa al efecto deseado. Específicamente, la composición de acuerdo con la presente exposición puede contener derivados de arbutina o ácido ascórbico que pueden potenciar el efecto de blanqueamiento de la piel. Asimismo, la composición de acuerdo con la presente exposición puede contener además hidratante, emoliente, tensioactivo, absorbente UV, antiséptico, fungicida, antioxidante, ajustador del pH, pigmento orgánico o inorgánico, aromatizante, agente refrigerante o antitranspirante. El contenido de estos ingredientes pueden determinarlo los expertos en la materia en intervalos que no afecten de forma negativa al propósito y efecto de la presente exposición. El contenido de estos ingredientes puede ser de 0,01-5 % en peso, específicamente de 0,01-3 % en peso, en función del peso total de la composición.

[0039] En otro aspecto, la presente exposición proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto, el isómero de este, la sal farmacéuticamente aceptable de este, el profármaco de este, el hidrato de este o el solvato de este en calidad de ingrediente activo. La composición farmacéutica puede manifestar un efecto de blanqueamiento de la piel excelente y, específicamente, puede mejorar o impedir las pecas, las manchas negras o la pigmentación.

[0040] La composición farmacéutica de acuerdo con la presente exposición puede administrarse por vía oral o parenteral, rectal, tópica, transdérmica, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las formulaciones para la administración oral pueden estar en forma de comprimido, píldora, cápsula blanda y dura, granulado, polvo, granulado fino, líquido, emulsión o pastilla, pero no están limitadas a estos. Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de solución, suspensión, emulsión, gel, inyección, perfusión medicinal, supositorio, parche o pulverizador, pero no están limitadas a estos. Estas formulaciones pueden prepararse fácilmente por medio de un método comúnmente empleado en la técnica y pueden usarse adecuadamente tensioactivo, vehículo, agente hidratante, acelerador de la emulsificación, suspensión, sal o tampón para el control de la presión osmótica, colorante, aromatizante, estabilizador, antiséptico, conservante u otros adyuvantes comúnmente usados.

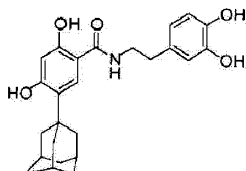
[0041] La dosis de administración del ingrediente activo variará en función de la edad, sexo y peso corporal de un sujeto, patología y gravedad de esta, vía de administración y el criterio del que diagnostica. La determinación de la dosis de administración teniendo en cuenta estos factores está al nivel de los expertos en la materia. Una dosis diaria puede ser de, por ejemplo, 0,1-100 mg/kg/día, más específicamente de 5-50 mg/kg/día, pero no está limitada a esta.

[Modo para la invención]

[0042] De ahora en adelante, la presente exposición se describirá en detalle a través de ejemplos y ejemplos de prueba. No obstante, los siguientes ejemplos y ejemplos de prueba tienen únicamente fines ilustrativos y resultará evidente para los expertos en la materia que el alcance de la presente exposición no está limitado por estos.

[Ejemplo 1] Preparación de 5-adamantan-1-il-N-[2-(3,4-dihidroxifenil)-etil]-2,4-dihidroxibenzamida

[0043]



(1) Preparación de ácido 5-adamantan-1-il-2,4-dihidroxibenzoico

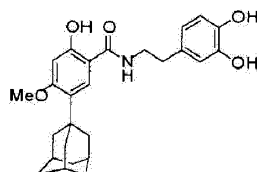
- 5 **[0044]** Se disuelve ácido 2,4-dihidroxibenzoico (9,24 g) y 1-adamantanol (9,14 g) en diclorometano (200 mL) y después se agita. Tras añadir ácido acético (17,1 mL) mezclado con ácido sulfúrico concentrado (3,3 mL) gota a gota, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras añadir agua (200 mL), se añade bicarbonato sódico hasta que el pH de la solución llega a 6. El sólido producido se filtra para obtener 8,82 g de ácido 5-adamantan-1-il-2,4-dihidroxibenzoico en forma de sólido de un color claro.
- 10 **[0045]** RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,40 (sa, 1H); 10,17 (s, 1H); 7,47 (s, 1H); 6,27 (s, 1 H); 2,00 (s, 9H); 1,70 (s, 6H).

(2) Preparación de 5-adamantan-1-il-N-[2-(3,4-dihidroxifenil)-etil]-2,4-dihidroxibenzamida

- 15 **[0046]** Se disuelve ácido 5-adamantan-1-il-2,4-dihidroxibenzoico (0,606 g) obtenido en (1), N-hidroxisuccinimida (0,24 g) y N,N'-d ciclohexilcarbodiimida (0,43 g) en dioxano (10 mL) y después se agita durante 12 horas. El sólido producido se filtra y el filtrado se añade gota a gota a una solución de mezcla de bromato de dopamina (0,54 g), bicarbonato sódico (0,18 g) y agua (2 mL). Tras agitar a 50 °C durante 2 horas, la solución se enfría a temperatura ambiente, se neutraliza con solución de HCl al 10% y se lava con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio anhidro, se filtra, se concentra a presión reducida y se separa por medio de cromatografía en columna para obtener 0,2 g del compuesto objetivo en forma de sólido blanco.
- 20 **[0047]** RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,63 (s, 1H); 9,90 (s, 1H); 8,74 (s, 1H); 8,63 (s, 1 H); 8,58 (m, 1 H); 7,38 (m, 1 H); 6,63 (m, 2H); 6,47 (d, 1 H, J = 7,5 Hz); 6,25 (s, 1 H); 3,32 (m, 2H); 2,63 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 2,03 (s, 9H); 1,72 (s, 6H).

[Ejemplo 2] Preparación de 5-adamantan-1-il-N-[2-(3,4-dihidroxifenil)-etil]-2-hidroxi-4-metoxibenzamida

[0048]



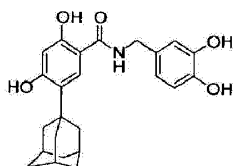
25

[0049] 0,12 g del compuesto objetivo se obtiene en forma de sólido blanco de sustancialmente la misma manera que en (2) del Ejemplo 1, salvo que se usa ácido 5-adamantan-1-il-2-hidroxi-4-metoxibenzoico en lugar de ácido 5-adamantan-1-il-2,4-dihidroxibenzoico.

- 30 **[0050]** RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,89 (s, 1 H); 8,76 (s, 1 H); 8,70 (m, 1 H); 8,65 (s, 1 H); 7,43 (s, 1 H); 6,62 (m, 2H); 6,45 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,36 (m, 2H); 2,64 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 2,01 (s, 9H); 1,72 (s, 6H).

[Ejemplo 3] Preparación de 5-adamantan-1-il-N-(3,4-dihidroxibencil)-2,4-dihidroxibenzamida

[0051]

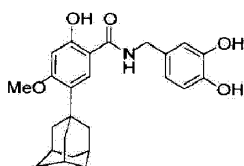


[0052] Se obtiene 0,09 g del compuesto objetivo en forma de sólido blanco de sustancialmente la misma manera que en (2) del Ejemplo 1, salvo que se usa 3,4-dihidroxi-bencilamina en lugar de dopamina.

5 **[0053]** RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,74 (s, 1 H); 9,95 (s, 1 H); 8,98 (m, 1 H); 8,85 (s, 1 H); 8,71 (s, 1 H); 7,44 (s, 1 H); 6,67 (m, 2H); 6,56 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz); 6,26 (s, 1 H); 4,28 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz); 2,03 (s, 9H); 1,71 (s, 6H).

[Ejemplo 4] Preparación de 5-adamantan-1-il-N-(3,4-dihidroxi-bencil)-2-hidroxi-4-metoxibenzamida

[0054]

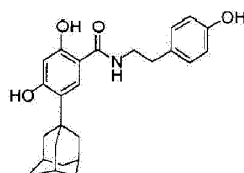


10 **[0055]** Se obtiene 0,17 g del compuesto objetivo en forma de sólido blanco de sustancialmente la misma manera que en (2) del Ejemplo 1, salvo que se usa ácido 5-adamantan-1-il-2-hidroxi-4-metoxibenzoico en lugar de ácido 5-adamantan-1-il-2,4-dihidroxi-benzoico y se usa 3,4-dihidroxi-bencilamina en lugar de dopamina.

[0056] RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,99 (s, 1 H); 9,09 (m, 1 H); 8,85 (s, 1 H); 8,72 (s, 1 H); 7,48 (s, 1 H); 6,67 (m, 2H); 6,57 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz); 6,43 (s, 1 H); 4,30 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz); 3,79 (s, 3H); 2,00 (s, 9H); 1,71 (s, 6H).

[Ejemplo 5] Preparación de 5-adamantan-1-il-2,4-dihidroxi-N-[2-(4-hidroxifenil)-etil]benzamida

15 **[0057]**

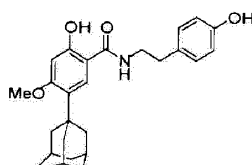


[0058] Se obtiene 0,2 g del compuesto objetivo en forma de sólido blanco de sustancialmente la misma manera que en (2) del Ejemplo 1, salvo que se usa tiramina en lugar de dopamina.

20 **[0059]** RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,59 (s, 1H); 9,91 (s, 1H); 9,16 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 7,38 (s, 1 H); 7,02 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 6,68 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz); 6,25 (s, 1 H); 3,37 (m, 2H); 2,70 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz); 2,03 (s, 9H); 1,72 (s, 6H).

[Ejemplo 6] Preparación de 5-adamantan-1-il-2-hidroxi-N-[2-(4-hidroxifenil)-etil]-4-metoxibenzamida

[0060]

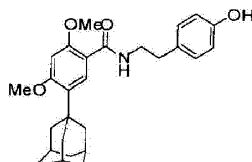


[0061] Se obtiene 0,15 g del compuesto objetivo en forma de sólido de un color claro de sustancialmente la misma manera que en (2) del Ejemplo 1, salvo que se usa ácido 5-adamantan-1-il-2-hidroxi-4-metoxibenzoico en lugar de ácido 5-adamantan-1-il-2,4-dihidroxibenzoico y se usa tiramina en lugar de dopamina.

5 **[0062]** RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,85 (s, 1H); 9,17 (s, 1H); 8,70 (m, 1H); 7,42 (s, 1 H); 7,02 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 6,68 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 6,41 (s, 1 H); 3,78 (s, 3H); 3,39 (m, 2H); 2,71 (m, 2H); 2,00 (s, 9H); 1,72 (s, 6H).

[Ejemplo 7] Preparación de 5-adamantan-1-il-N-[2-(4-hidroxifenil)-etil]-2,4-dimetoxibenzamida

[0063]

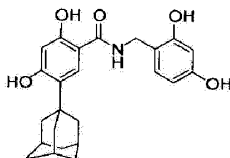


10 **[0064]** Se disuelve ácido 5-adamantan-1-il-2,4-dimetoxibenzoico (0,32 g) en diclorometano (5 mL). Tras añadir cloruro de tionilo (0,08 mL), seguido de hervir a reflujo durante 3 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. A continuación, se obtiene 0,28 g del compuesto objetivo como un sólido blanco en forma de placa de sustancialmente la misma manera que en (2) del Ejemplo 1, salvo que se usa tiramina en lugar de dopamina.

15 **[0065]** RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,20 (s, 1H); 7,94 (m, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,04 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 6,70 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 6,63 (s, 1 H); 3,87 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,44 (m, 2H); 2,69 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 1,99 (s, 9H); 1,71 (s, 6H).

[Ejemplo 8] Preparación de 5-adamantan-1-il-N-(2,4-dihidroxibencil)-2,4-dihidroxibenzamida

[0066]

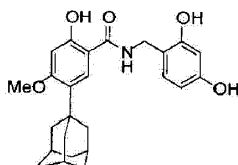


20 **[0067]** Se obtiene 0,24 g del compuesto objetivo en forma de sólido blanco de sustancialmente la misma manera que en (2) del Ejemplo 1, salvo que se usa 2,4-dihidroxibencilamina en lugar de dopamina.

[0068] RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,41 (s, 1H); 9,91 (s, 1H); 9,40 (s, 1H); 9,09 (s, 1 H); 8,83 (m, 1 H); 7,47 (s, 1 H); 6,89 (d, 1 H, J = 8,1 Hz); 6,26 (s, 2H); 6,16 (d, 1 H, J = 8,1 Hz); 4,29 (m, 2H); 2,02 (s, 9H); 1,70 (s, 6H).

[Ejemplo 9] Preparación de 5-adamantan-1-il-N-(2,4-dihidroxibencil)-2-hidroxi-4-metoxibenzamida

[0069]



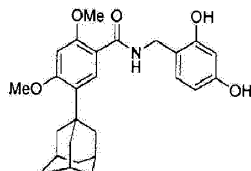
25

[0070] Se obtiene 0,14 g del compuesto objetivo en forma de sólido de un color claro de sustancialmente la misma manera que en (2) del Ejemplo 1, salvo que se usa ácido 5-adamantan-1-il-2-hidroxi-4-metoxibenzoico en lugar de ácido 5-adamantan-1-il-2,4-dihidroxibenzoico y se usa 2,4-dihidroxibencilamina en lugar de dopamina.

30 **[0071]** RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,73 (s, 1H); 9,40 (s, 1H); 9,11 (s, 1H); 8,95 (m, 1 H); 7,52 (s, 1 H); 6,90 (d, 1 H, J = 8,4 Hz); 6,43 (s, 1 H); 6,28 (s, 1 H); 6,17 (d, 1 H, J = 8,4 Hz); 4,31 (d, 2H, J = 5,4 Hz); 3,79 (s, 3H); 2,00 (s, 9H); 1,71 (s, 6H).

[Ejemplo 10] Preparación de 5-adamantan-1-il-N-(2,4-dihidroxibencil)-2,4-dimetoxibenzamida

[0072]

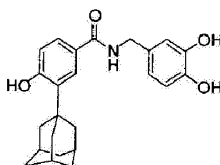


- 5 **[0073]** Se obtiene 0,03 g del compuesto objetivo en forma de sólido blanco de sustancialmente la misma manera que en (2) del Ejemplo 1, salvo que se usa ácido 5-adamantan-1-il-2,4-dimetoxibenzoico en lugar de ácido 5-adamantan-1-il-2,4-dihidroxibenzoico y se usa 2,4-dihidroxibencilamina en lugar de dopamina.

[0074] RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,67 (s, 1H); 9,13 (s, 1H); 8,51 (m, 1H); 7,78 (m, 1H); 6,92 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 6,66 (s, 1H); 6,27 (s, 1H); 6,16 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 4,30 (d, 2H, J = 5,4 Hz); 3,93 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 1,98 (s, 9H); 1,71 (s, 6H).

- 10 [Ejemplo 11] Preparación de 3-adamantan-1-il-N-(3,4-dihidroxibencil)-4-hidroxibenzamida

[0075]

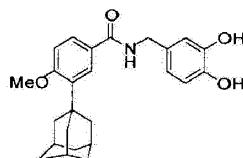


- 15 **[0076]** Se disuelve ácido 3-adamantan-1-il-4-hidroxibenzoico (0,286 g), N-hidroxisuccinimida (0,12 g) y N,N'-díciclohexilcarbodiimida (0,22 g) en dioxano (5 mL) y se agita durante 12 horas. El sólido producido se filtra y el filtrado se añade gota a gota a una solución de mezcla de bromato de 3,4-dihidroxibencilamina (0,25 g), bicarbonato sódico (0,09 g) y agua (1 mL). Tras agitar a 50 °C durante 2 horas, la solución se enfría a temperatura ambiente, se neutraliza con solución de HCl al 10% y se lava con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio anhidro, se filtra, se concentra a presión reducida y se separa por medio de cromatografía en columna para obtener 0,03 g del compuesto objetivo en forma de sólido blanco.

- 20 **[0077]** RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,82 (s, 1H); 8,75 (m, 2H); 8,62 (m, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,56 (m, 1H); 6,77 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,69 (s, 1H); 6,64 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 6,53 (m, 1H); 4,26 (d, 2H, J = 6,0 Hz); 2,07 (s, 9H); 1,72 (s, 6H).

[Ejemplo 12] Preparación de 3-adamantan-1-il-N-(3,4-dihidroxibencil)-4-metoxibenzamida

[0078]

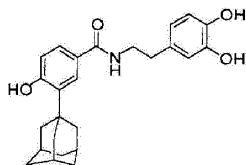


25

[0079] Se obtiene 0,02 g del compuesto objetivo en forma de sólido de un color claro de sustancialmente la misma manera que en (2) del Ejemplo 1, salvo que se usa ácido 3-adamantan-1-il-4-metoxibenzoico en lugar de ácido 5-adamantan-1-il-2,4-dihidroxibenzoico y se usa 3,4-dihidroxibencilamina en lugar de dopamina.

- 30 **[0080]** RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,74 (m, 3H); 7,75 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,70 (s, 1H); 7,01 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,70 (s, 1H); 6,64 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 6,54 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 4,27 (d, 2H, J = 6,0 Hz); 3,84 (s, 3H); 2,05 (s, 9H); 1,73 (s, 6H).

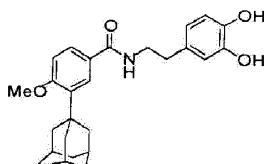
[Ejemplo 13] Preparación de 3-adamantan-1-il-N-[2-(3,4-dihidroxifenil)-etil]-4-hidroxibenzamida

[0081]

[0082] Se obtiene 0,25 g del compuesto objetivo en forma de sólido blanco de sustancialmente la misma manera que en (2) del Ejemplo 1, salvo que se usa ácido 3-adamantan-1-il-4-hidroxibenzoico en lugar de ácido 5-adamantan-1-il-2,4-dihidroxibenzoico.

[0083] RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,78 (s, 1H); 8,71 (sa, 1H); 8,64 (sa, 1H); 8,21 (m, 1 H); 7,56 (m, 1 H); 7,50 (m, 1 H); 6,76 (m, 1 H); 6,62 (m, 2H); 6,45 (m, 1 H); 3,34 (m, 2H); 2,62 (m, 2H); 2,07 (s, 9H); 1,73 (s, 6H).

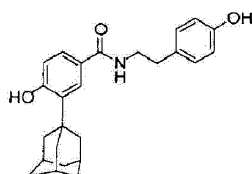
[Ejemplo 14] Preparación de 3-adamantan-1-il-N-[2-(3,4-dihidroxifenil)-etil]-4-metoxibenzamida

[0084]

[0085] Se obtiene 0,19 g del compuesto objetivo en forma de sólido blanco de sustancialmente la misma manera que en (2) del Ejemplo 1, salvo que se usa ácido 3-adamantan-1-il-4-metoxibenzoico en lugar de ácido 5-adamantan-1-il-2,4-dihidroxibenzoico.

[0086] RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,73 (sa, 1H); 8,63 (sa, 1H); 8,34 (m, 1H); 7,66 (m, 2H); 7,00 (d, 1 H, J = 8,7 Hz); 6,63 (m, 2H); 6,46 (d, 1 H, J = 8,1 Hz); 3,80 (s, 3H); 3,32 (m, 2H); 2,62 (t, 2H, J = 8,1 Hz); 2,05 (s, 9H); 1,73 (s, 6H).

[Ejemplo 15] Preparación de 3-adamantan-1-il-4-hidroxi-N-[2-(4-hidroxifenil)-etil]benzamida

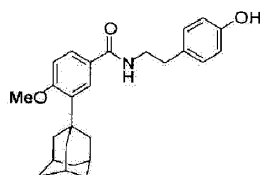
[0087]

[0088] Se obtiene 0,03 g del compuesto objetivo en forma de sólido blanco de sustancialmente la misma manera que en el Ejemplo 11, salvo que se usa tiramina en lugar de 3,4-dihidroxibencilamina.

[0089] RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,78 (s, 1H); 9,14 (s, 1H); 8,33 (m, 1H); 7,56 (d, 1 H, J = 8,4 Hz); 7,01 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 6,76 (d, 1 H, J = 8,4 Hz); 6,67 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 3,18 (m, 2H); 2,68 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 2,07 (s, 9H); 1,73 (s, 6H).

[Ejemplo 16] Preparación de 3-adamantan-1-il-N-[2-(4-hidroxifenil)-etil]-4-metoxibenzamida

[0090]

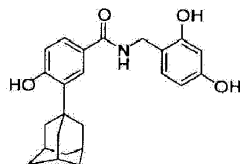


[0091] Se obtiene 0,03 g del compuesto objetivo en forma de sólido blanco de sustancialmente la misma manera que en el Ejemplo 11, salvo que se usa ácido 3-adamantan-1-il-4-metoxibenzoico en lugar de ácido 3-adamantan-1-il-4-hidroxibenzoico y se usa tiramina en lugar de 3,4-dihidroxibencilamina.

- 5 **[0092]** RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,14 (s, 1H); 8,33 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz); 7,65 (m, 2H); 7,00 (m, 3H); 6,67 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,35 (m, 2H); 2,69 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz); 2,05 (s, 9H); 1,74 (s, 6H).

[Ejemplo 17] Preparación de 3-adamantan-1-il-N-(2,4-dihidroxibencil)-4-hidroxibenzamida

[0093]

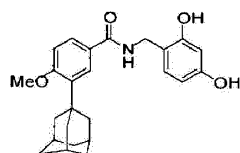


- 10 **[0094]** Se obtiene 0,04 g del compuesto objetivo en forma de sólido blanco de sustancialmente la misma manera que en el Ejemplo 11, salvo que se usa 2,4-dihidroxibencilamina en lugar de 3,4-dihidroxibencilamina.

[0095] RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,87 (s, 1H); 9,64 (s, 1H); 9,09 (s, 1H); 8,73 (m, 1H); 7,58 (m, 2H); 6,89 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 6,77 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 6,18 (m, 2H); 4,25 (m, 2H); 2,07 (s, 9H); 1,72 (s, 6H).

[Ejemplo 18] Preparación de 3-adamantan-1-il-N-(2,4-dihidroxibencil)-4-metoxibenzamida

- 15 **[0096]**

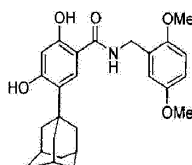


[0097] Se obtiene 0,03 g del compuesto objetivo en forma de sólido blanco de sustancialmente la misma manera que en el Ejemplo 11, salvo que se usa ácido 3-adamantan-1-il-4-metoxibenzoico en lugar de ácido 3-adamantan-1-il-4-hidroxibenzoico y se usa 2,4-dihidroxibencilamina en lugar de 3,4-dihidroxibencilamina.

- 20 **[0098]** RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 9,58 (s, 1H); 9,09 (s, 1H); 8,81 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz); 7,73 (m, 2H); 7,02 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 6,90 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 6,18 (m, 2H); 4,26 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz); 3,84 (s, 3H); 2,05 (s, 9H); 1,73 (s, 6H).

[Ejemplo 19] Preparación de 5-adamantan-1-il-N-(2,5-dimetoxibencil)-2,4-dihidroxibenzamida

[0099]



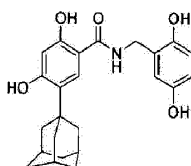
- 25 **[0100]** Se disuelve ácido 5-adamantan-1-il-2,4-hidroxibenzoico (1,21 g), N-hidroxisuccinimida (0,48 g) y N,N'-díciclohexilcarbodiimida (0,86 g) en dioxano (20 mL) y se agita durante 12 horas. El sólido producido se filtra y el filtrado se añade gota a gota a una solución de mezcla de 2,5-dimetoxibencilamina (0,77 g), bicarbonato sódico

(0,36 g) y agua (4 mL). Tras agitar a 50 °C durante 2 horas, la solución se enfría a temperatura ambiente, se neutraliza con solución de HCl al 10% y se lava con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio anhidro, se concentra a presión reducida y se separa por medio de cromatografía en columna para obtener 0,43 g del compuesto objetivo en forma de sólido blanco.

- 5 **[0101]** RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,39 (s, 1 H); 9,94 (s, 1 H); 8,90 (m, 1 H); 7,50 (s, 1 H); 6,92 (d, 1 H, J = 8,7 Hz); 6,80 (m, 1 H); 6,73 (m, 1 H); 6,28 (s, 1 H); 4,44 (d, 2H, J = 5,7 Hz); 3,77 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 2,04 (s, 9H); 1,71 (s, 6H).

[Ejemplo 20] Preparación de 5-adamantan-1-il-N-(2,5-dihidroxibencil)-2,4-dihidroxibenzamida

[0102]



10

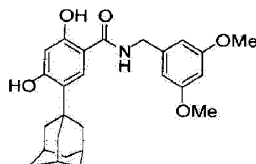
[0103] Se disuelve 5-adamantan-1-il-N-(2,5-dimetoxibencil)-2,4-dihidroxibenzamida (0,27 g) en diclorometano (3 mL). Tras añadir BBr₃ (1,7 mL en CH₂Cl₂ 1,0 M solución, 3 eq.) y agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añade metanol (5 mL) y la extracción se lleva a cabo mediante agua y diclorometano. La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio anhidro, se filtra, se concentra a presión reducida y se separa por medio de cromatografía en columna para obtener 0,02 g del compuesto objetivo en forma de sólido blanco.

15

[0104] RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,50 (s, 1 H); 9,94 (s, 1 H); 8,93 (m, 1 H); 8,81 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 7,50 (s, 1 H); 6,58 (m, 2H); 6,44 (m, 1 H); 6,28 (s, 1 H); 4,34 (m, 2H); 2,04 (s, 9H); 1,71 (s, 6H).

[Ejemplo 21] Preparación de 5-adamantan-1-il-N-(3,5-dimetoxibencil)-2,4-dihidroxibenzamida

[0105]



20

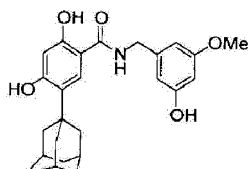
[0106] Se obtiene 0,31 g del compuesto objetivo en forma de sólido de un color claro de sustancialmente la misma manera que en (2) del Ejemplo 1, salvo que se usa 3,5-dimetoxibencilamina en lugar de dopamina.

[0107] RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,55 (s, 1 H); 9,96 (s, 1 H); 9,02 (m, 1 H); 7,46 (s, 1 H); 6,46 (m, 2H); 6,38 (s, 1 H); 6,27 (s, 1 H); 4,39 (d, 2H, J = 5,4 Hz); 3,71 (s, 6H); 2,04 (s, 9H); 1,71 (s, 6H).

25

[Ejemplo 22] Preparación de 5-adamantan-1-il-2,4-dihidroxi-N-(3-hidroxi-5-metoxibencil)benzamida

[0108]



30

[0109] Se disuelve 5-adamantan-1-il-N-(3,5-dimetoxibencil)-2,4-dihidroxibenzamida (0,27 g) en diclorometano (3 mL). Tras añadir BBr₃ (1,7 mL en CH₂Cl₂ 1,0 M solución, 3 eq.) y agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añade metanol (5 mL) y la extracción se lleva a cabo mediante agua y diclorometano. La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio anhidro, se filtra, se concentra a presión reducida y se separa por medio de cromatografía en columna para obtener 0,045 g del compuesto objetivo en forma de sólido blanco.

[0110] RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,45 (s, 1 H); 9,95 (s, 1 H); 9,35 (m, 1 H); 9,01 (m, 1 H); 7,46 (s, 1 H); 6,31 (m, 3H); 6,19 (s, 1 H); 4,34 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,04 (s, 9H); 1,71 (s, 6H).

[Ejemplo de prueba 1] Efecto de la reducción de la producción de melanina en melanocitos

[0111] Se midió el efecto de la reducción de la producción de melanina de los compuestos derivados de benzamida preparados en los Ejemplos en melanocitos de acuerdo con el método de Dooley. Se usaron células de melanoma B16F10 derivadas de ratón adquiridas del banco de líneas celulares de Corea (Korean Cell Line Bank). DMEM (n.º cat. 11995), FBS (n.º cat. 16000-044), y agentes antibióticos y antifúngicos (n.º cat. 15240-062) necesarios para el cultivo celular se compraron de Invitrogen(GIBCO). Las células se cultivaron con la condición de 37 °C y CO₂ al 5%. Las células cultivadas B16F10 se separaron mediante tripsina-EDTA al 0,05 % y se sembraron en una placa de 48 pocillos con el mismo número de celdas (1×10⁴ celdas/pocillo). A partir del día siguiente, el medio de cultivo se sustituyó con uno que contenía 10 ppm del compuesto de los Ejemplos durante tres días consecutivos. Se usó ácido kójico y rucinol como control positivo. Transcurridos 5 días, la melanina se extrajo de las células tratándolas con 1 N NaOH a 60 °C durante 2 horas, lo cual se cuantificó midiendo la absorbancia a 405 nm. Se calculó la concentración requerida para reducir la producción de melanina en melanocitos a la mitad (IC₅₀) y se proporciona en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Compuestos	IC ₅₀
Ácido kójico	IC ₅₀ = 300 µM
Rucinol	IC ₅₀ = 10 µM
Ejemplo 1	IC ₅₀ = 1,2 µM
Ejemplo 5	IC ₅₀ = 1,1 µM
Ejemplo 8	IC ₅₀ = 1,2 µM
Ejemplo 9	IC ₅₀ = 1,8 µM
Ejemplo 10	IC ₅₀ = 1,1 µM
Ejemplo 12	IC ₅₀ = 1,9 µM
Ejemplo 13	IC ₅₀ = 3,0 µM
Ejemplo 20	IC ₅₀ = 2,9 µM
Ejemplo 21	IC ₅₀ = 2,0 µM

[0112] Como se puede observar a partir de lo anterior, los compuestos de los Ejemplos pueden reducir la producción de melanina a una concentración mucho menor en comparación con el ácido kójico y rucinol. Por consiguiente, puede observarse que los compuestos derivados de benzamida de acuerdo con la presente exposición presentan un efecto de blanqueamiento de la piel excelente al reducir la producción de melanina.

[Ejemplo de prueba 2] Efecto de la inhibición de la actividad de tirosinasa de champiñón

[0113] Se midió el efecto de la inhibición de la actividad de tirosinasa de champiñón de los compuestos derivados de benzamida de los Ejemplos de acuerdo con el método de Vanni *et al.* En concreto, se mezclaron 49,5 µL de tampón de fosfato potásico 0,1 M (pH 6,8), 45 µL de agua destilada, 0,5 µL (10 unidades) de tirosinasa de champiñón (SIGMAT-7755) y 5 µL del compuesto derivado de benzamida de los Ejemplos y se hicieron reaccionar a 37 °C durante 10 minutos mezclándolos con 50 µL de 0,3 mg/mL de solución acuosa de tirosina en una placa de 96 pocillos (volumen total: 150 µL). Se usó ácido kójico y rucinol como control positivo. Se midió la absorbancia de la solución de la reacción a 480 nm y se calculó la concentración requerida para inhibir la actividad de tirosinasa al 50 % (IC₅₀) y se proporciona en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Compuestos	IC ₅₀
Ácido kójico	30 µL
Rucinol	1,3 µM
Ejemplo 8	1,1 µM

Ejemplo 9	0,8 μ M
Ejemplo 10	0,9 μ M
Ejemplo 17	0,9 μ M
Ejemplo 18	1,4 μ M

[0114] Como se puede observar a partir de lo anterior, los compuestos derivados de benzamida de los Ejemplos tienen un efecto excelente de inhibición de la actividad de tirosinasa de champiñón, incluso mejor que el del ácido kójico y el rucinol. Por consiguiente, puede observarse que los compuestos derivados de benzamida de acuerdo con la presente exposición presentan un efecto de blanqueamiento de la piel excelente al inhibir la actividad de tirosinasa.

[0115] De ahora en adelante se describirán en detalle ejemplos de formulación de una composición que contiene el compuesto, el isómero de este, la sal farmacéuticamente aceptable de este, el profármaco de este, el hidrato de este o el solvato de este de acuerdo con la presente exposición. No obstante, los siguientes ejemplos de formulación tienen únicamente fines ilustrativos y resultará evidente para los expertos en la materia que el alcance de la presente exposición no está limitado por estos.

[Ejemplo de formulación 1] Loción corporal

[0116] Se prepara una loción de acuerdo con un método comúnmente empleado con la composición descrita en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Ingredientes	Contenidos (% en peso)
Compuesto del ejemplo	0,1
Glycerine	3,0
Butylene glycol	2,0
Propylene glycol	2,0
Carboxyvinyl polymer	0,1
PEG 12 nonyl phenyl ether	0,2
Polysorbate 80	0,4
Ethanol	10,0
Triethanolamine	0,1
Antiséptico, pigmento y aromatizante	adecuado
Agua purificada	resto

[Ejemplo de formulación 2] Crema nutritiva

[0117] Se prepara una crema nutritiva de acuerdo con un método comúnmente empleado con la composición descrita en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Ingredientes	Contenidos (% en peso)
Compuesto del ejemplo	2,0
Polysorbate 60	1,5
Sorbitan sesquioleate	0,5

Ingredientes	Contenidos (% en peso)
PEG 60 hydrogenated castor oil	2,0
Liquid paraffin	10,0
Squalane	5,0
Caprylic/capric triglyceride	5,0
Glycerine	5,0
Butylene glycol	3,0
Propylene glycol	3,0
Triethanolamine	0,2
Antiséptico, pigmento y aromatizante	adecuado
Agua purificada	resto

[Ejemplo de formulación 3] Crema de masaje

[0118] Se prepara una crema de masaje de acuerdo con un método comúnmente empleado con la composición descrita en la Tabla 5.

5

[Tabla 5]

Ingredientes	Contenidos (% en peso)
Compuesto del ejemplo	1,0
Beeswax	10,0
Polysorbate 60	1,5
PEG 60 hydrogenated castor oil	2,0
Sorbitan sesquioleate	0,8
Liquid paraffin	40,0
Squalane	5,0
Caprylic/capric triglyceride	4,0
Glycerine	5,0
Butylene glycol	3,0
Propylene glycol	3,0
Triethanolamine	0,2
Antiséptico, pigmento y aromatizante	adecuado
Agua purificada	resto

[Ejemplo de formulación 4] Mascarilla

[0119] Se prepara una mascarilla de acuerdo con un método comúnmente empleado con la composición descrita en la Tabla 6.

[Tabla 6]

Ingredientes	Contenidos (% en peso)
Compuesto del ejemplo	0,2
Polyvinyl alcohol	13,0
Sodium carboxymethylcellulose	0,2
Glycerine	5,0
Allantoin	0,1
Ethanol	6,0
PEG 12 nonyl phenyl ether	0,3
Polysorbate 60	0,3
Antiséptico, pigmento y aromatizante	adecuado
Agua purificada	resto

5

[Ejemplo de formulación 5] Gel

[0120] Se prepara un gel de acuerdo con un método comúnmente empleado con la composición descrita en la Tabla 7.

[Tabla 7]

Ingredientes	Contenidos (% en peso)
Compuesto del ejemplo	0,5
Sodium ethylenediaminetetraacetate	0,05
Glycerine	5,0
Carboxyvinyl polymer	0,3
Ethanol	5,0
PEG 60 hydrogenated castor oil	0,5
Triethanolamine	0,3
Antiséptico, pigmento y aromatizante	adecuado
Agua purificada	resto

[Ejemplo de formulación 6] Pomada

[0121] Se prepara una pomada de acuerdo con un método comúnmente empleado con la composición descrita en la Tabla 8.

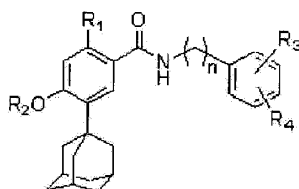
[Tabla 8]

Ingredientes	Contenidos (% en peso)
Compuesto del ejemplo	1,5
Glycerine	8,0
Butylene glycol	4,0
Liquid paraffin	15,0
β -Glucan	7,0
Carbomer	0,1
Caprylic/capric triglyceride	3,0
Squalane	1,0
Cetearyl glucoside	1,5
Sorbitan stearate	0,4
Cetearyl alcohol	1,0
Beeswax	4,0
Antiséptico, pigmento y aromatizante	adecuado
Agua purificada	resto

REIVINDICACIONES

1. (modificada) Compuesto de Fórmula química 1, una sal farmacéuticamente aceptable de este, un hidrato de este o un solvato de este:

[Fórmula química 1]



- 5 donde cada uno de R₁, R₃ y R₄ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₅ alcoxi, C₃-C₆ cicloalcoxi, ariloxi y C₁-C₅ haloalcoxi;

R₂ se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₅ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, arilo y C₁-C₅ haloalquilo; y

n es un número entero seleccionado de 1 a 5.

- 10 2. (modificada) Compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable de este, el hidrato de este o el solvato de este de acuerdo con la reivindicación 1,

donde cada uno de R₁, R₃ y R₄ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₃ alcoxi, C₃-C₆ cicloalcoxi, ariloxi y C₁-C₃ haloalcoxi;

- 15 R₂ se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₃ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, arilo y C₁-C₃ haloalquilo; y

n es un número entero seleccionado de 1 a 3.

3. (modificada) Compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable de este, el hidrato de este o el solvato de este de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2,

- 20 donde el compuesto se selecciona de un grupo que consiste en
 5-adamantan-1-il-N-[2-(3,4-dihidroxifenil)-etil]-2,4-dihidroxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-N-[2-(3,4-dihidroxifenil)-etil]-2-hidroxi-4-metoxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-N-(3,4-dihidroxibencil)-2,4-dihidroxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-N-(3,4-dihidroxibencil)-2-hidroxi-4-metoxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-2,4-dihidroxi-N-[2-(4-hidroxifenil)-etil]benzamida,
 25 5-adamantan-1-il-2-hidroxi-N-[2-(4-hidroxifenil)-etil]-4-metoxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-N-[2-(4-hidroxifenil)-etil]-2,4-dimetoxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-N-(2,4-dihidroxibencil)-2,4-dihidroxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-N-(2,4-dihidroxibencil)-2-hidroxi-4-metoxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-N-(2,4-dihidroxibencil)-2,4-dimetoxibenzamida,
 30 3-adamantan-1-il-N-(3,4-dihidroxibencil)-4-hidroxibenzamida,
 3-adamantan-1-il-N-(3,4-dihidroxibencil)-4-metoxibenzamida,
 3-adamantan-1-il-N-[2-(3,4-dihidroxifenil)-etil]-4-hidroxibenzamida,
 3-adamantan-1-il-N-[2-(3,4-dihidroxifenil)-etil]-4-metoxibenzamida,
 3-adamantan-1-il-4-hidroxi-N-[2-(4-hidroxifenil)-etil]benzamida,
 35 3-adamantan-1-il-N-[2-(4-hidroxifenil)-etil]-4-metoxibenzamida,
 3-adamantan-1-il-N-(2,4-dihidroxibencil)-4-hidroxibenzamida,
 3-adamantan-1-il-N-(2,4-dihidroxibencil)-4-metoxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-N-(2,5-dimetoxibencil)-2,4-dihidroxibenzamida,
 5-adamantan-1-il-N-(2,5-dihidroxibencil)-2,4-dihidroxibenzamida,
 40 5-adamantan-1-il-N-(3,5-dimetoxibencil)-2,4-dihidroxibenzamida y
 5-adamantan-1-il-2,4-dihidroxi-N-(3-hidroxi-5-metoxibencil)benzamida.

4. (modificada) Composición que comprende el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable de este, el hidrato de este o el solvato de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 5 5. (modificada) La composición de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable de este, el hidrato de este o el solvato de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en una cantidad de 0,01-20 % en peso en función del peso total de la composición.
6. Composición de acuerdo con la reivindicación 4, que es una composición para su aplicación externa en la piel.
- 10 7. Composición de acuerdo con la reivindicación 4, que es una composición cosmética.
8. (modificada) Uso del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable de este, el hidrato de este o el solvato de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para mejorar el blanqueamiento de la piel.