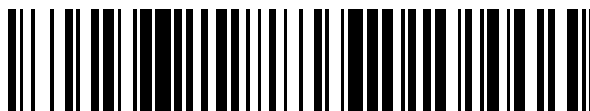


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 379**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/34** (2006.01) **C07D 295/096** (2006.01)  
**A61K 8/41** (2006.01) **C07D 213/30** (2006.01)  
**A61K 8/44** (2006.01) **C07D 213/38** (2006.01)  
**A61K 8/49** (2006.01)  
**A61Q 19/02** (2006.01)  
**C07D 233/58** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 207/12** (2006.01)  
**C07D 207/404** (2006.01)  
**C07D 295/03** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2009 PCT/JP2009/071279**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2010 WO10074052**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2009 E 09834853 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 2380567**

54 Título: **Inhibidor de la producción de melanina**

30 Prioridad:

**22.12.2008 JP 2008325969**

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

**28.03.2019**

73 Titular/es:

**POLA CHEMICAL INDUSTRIES INC. (100.0%)  
6-48, Yayoi-cho Suruga-ku  
Shizuoka-shi, Shizuoka 422-8009, JP**

72 Inventor/es:

**YOKOYAMA, KOUJI;  
KIMURA, MAKOTO;  
TAMAI, MASASHI;  
SAITOH, YUKO;  
KATO, TOMOMI y  
IKEDA, YU**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 706 379 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**

Inhibidor de la producción de melanina

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere al uso no terapéutico de un inhibidor de la producción de melanina (que excluye el clotrimazol) para mejorar la pigmentación, para blanquear la piel, o para mejorar las manchas por la edad a través de la inhibición de la producción de melanina.

**Antecedentes de la técnica**

10 La prevención y la mejoría de síntomas de la piel tales como las manchas por la edad, las pecas y la pigmentación, que son producidas por factores tales como una edad avanzada, estrés y rayos ultravioletas, son preocupaciones muy importantes, especialmente para las mujeres.

Para dar respuesta a dichas preocupaciones, hasta la fecha se han desarrollado una variedad de agentes blanqueadores de la piel. Por ejemplo, se han desarrollado agentes blanqueadores de la piel que incluyen ascorbatos, peróxido de hidrógeno, azufre coloidal, glutatión, hidroquinona o catecol (por ejemplo, véase el Documento no de Patente 1 y el Documento no de Patente 2).

15 Sin embargo, se sabe que cualquiera de los agentes blanqueadores de la piel no son efectivos para algunos síntomas. Sin embargo, las razones no se conocen en detalle. Además, se ha demostrado que algunos de los agentes blanqueadores de la piel presentan problemas de seguridad.

20 Adicionalmente, se ha publicado que el miconazol y el clotrimazol, que son antimicóticos conocidos, presentan actividades de inhibición de tirosinasa (Documentos de Patente 2 y 3). Sin embargo, el miconazol y el clotrimazol tienen ambos una elevada actividad antimicótica, y por tanto es problemática en seguridad, para usar los compuestos en una preparación externa para la piel, tal como un cosmético.

En este contexto, se desea el desarrollo de un nuevo agente blanqueador de la piel que presente un excelente efecto blanqueador de la piel y es altamente seguro.

25 Por otra parte, un grupo aromático estéricamente voluminoso (en particular, un grupo difenilmetilo o un grupo trifenilmetilo) o un grupo heterocíclico aromático es ampliamente conocido como grupo protector efectivo para un grupo hidroxilo o un grupo amino en la síntesis de un compuesto orgánico de bajo peso molecular, un péptido, y un ácido nucleico (por ejemplo, véase el Documento no de Patente 3 y el Documento no de Patente 4). Un compuesto intermedio obtenido usando dicho grupo protector (por ejemplo, véase el Documento no de Patente 5 y el Documento no de Patente 6) se aplica a síntesis orgánica en un amplio rango de escalas, desde una escala de laboratorio hasta una escala industrial.

30 Adicionalmente, se ha publicado que algunos de los compuestos que tienen una estructura química que incluye un sustituyente estéricamente voluminoso tal como un grupo difenilmetilo sustituido o un grupo trifenilmetilo tienen actividades biológicas tales como actividad antitumoral (por ejemplo, véase el Documento no de Patente 5), un efecto antimicótico (por ejemplo, véase el Documento de Patente 1), un efecto antihistamínico (por ejemplo, véase el Documento no de Patente 6), un efecto inhibidor de captación de dopamina (por ejemplo, véase el Documento de Patente 7), y un efecto antagonístico de calcio (por ejemplo, véase el Documento no de Patente 8). La patente JP-H-08 81368 se refiere al uso de compuestos tales como la difenilpiralina para tratar afecciones asociadas a la pigmentación.

[Documento de Patente 1] JP 09-255634 A

40 [Documento de Patente 2] WO 02/060404 A1

[Documento de Patente 3] KR 10-2004-0007044 A

[Documento no de Patente 1] Editado por Katsuyuki Takeda et al., "Utility, Evaluation Technology and Future Perspective of Cosmetics", publicado por YAKUJI NIPPO LIMITED. (2001)

[Documento no de Patente 2] Yoshiyuki Ohmori, FRAGRANCE JOURNAL, edición extra, nº 14, 1995, 118-126

45 [Documento no de Patente 3] Theodora W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, A Wiley-Interscience Publication.: 1981, p173-176 y p273-274

[Documento no de Patente 4] Nobuo Izumiya, Tetsuo Kato, Haruhiko Aoyagi, Michinori Waki, Basic and Experiment of Peptide Synthesis: MARUZEN Co., Ltd., 1985, P38

[Documento no de Patente 5] Naohisa Ogo et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 17(14), 3921-3924 (2007)

50 [Documento no de Patente 6] Sasse A., et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 8(5), 1139-1149 (2000)

[Documento no de Patente 7] Dutta AK. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 11(17), 2337-2340 (2001)

[Documento no de Patente 8] Shanklin JR., et al., J. Med. Chem., 34(10), 3011-3022 (1991)

### Sumario de la invención

#### Problema técnico

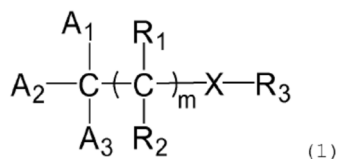
5 Un objetivo de la presente invención es el uso no terapéutico de un inhibidor de la producción de melanina como el definido en las reivindicaciones anexas para mejorar la pigmentación, para blanquear la piel, o para mejorar las manchas por la edad a través de la inhibición de la producción de melanina. El inhibidor de la producción de melanina tiene un excelente efecto inhibidor sobre la producción de melanina y es altamente seguro. Otro objetivo adicional de la presente invención es el uso no terapéutico de una preparación externa para la piel para mejorar la pigmentación, para blanquear la piel, o para aliviar las manchas por la edad a través de la inhibición de la producción de melanina, que presenta un excelente efecto inhibidor sobre la producción de melanina y es altamente seguro.

#### Solución al problema

15 Los inventores de la presente invención han descubierto que los compuestos de fórmula general (1), tal como se definen en las reivindicaciones anexas, tienen un efecto inhibidor sobre la producción de melanina. La presente invención es tal como se muestra a continuación.

<1> El uso no terapéutico de un compuesto representado por la fórmula general (1) (que excluye el clotrimazol) y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para mejorar la pigmentación, para blanquear la piel, o para mejorar las manchas por la edad a través de la inhibición de la producción de melanina, en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) no tiene un anillo de imidazol:

20 [Quím. 1]

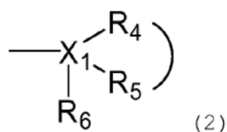


en donde A1, A2 y A3 se seleccionan de forma independiente entre fenilo y piridilo, que pueden tener un sustituyente, y un número total de átomos de carbono incluidos en A1, A2 y A3 es de 6 a 50;

m representa un número entero de 0;

25 R3 es, junto a X, un grupo representado por la siguiente fórmula general (2):

[Quím. 2]

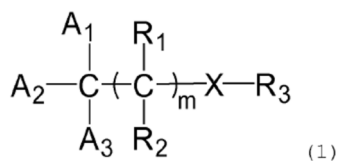


en donde X1 representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

30 R4 y R5 están unidos el uno al otro para formar, junto con X1, un anillo heterocíclico insaturado no aromático, o un anillo heterocíclico o anillo de hidrocarburo saturado que tiene entre 2 y 8 átomos de carbono y puede tener un sustituyente seleccionado entre un alquilo que presenta de 1 a 4 átomos de carbono, un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, amino y oxo; y

R6 representa un átomo de hidrógeno, siempre que R6 esté ausente cuando X1 representa un átomo de carbono y el anillo de hidrocarburo representa un anillo aromático, y cuando X1 representa un átomo de nitrógeno.

35 <2> El uso no terapéutico de un compuesto representado por la fórmula general (1) (que excluye el clotrimazol) y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para mejorar la pigmentación, para blanquear la piel, o para mejorar las manchas por la edad a través de la inhibición de la producción de melanina, en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) no tiene un anillo de imidazol:

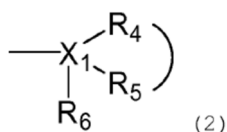


en donde A1 representa un átomo de hidrógeno, A2 y A3 se seleccionan de forma independiente entre fenilo y piridilo, que pueden tener un sustituyente, y un número total de átomos de carbono incluidos en A1, A2 y A3 es de 6 a 50;

m representa un número entero de 0;

5 R3 es, junto a X, un grupo representado por la siguiente fórmula general (2):

[Quím. 2]



en donde X1 representa un átomo de nitrógeno;

10 R4 y R5 están unidos el uno al otro para formar, junto con X1, un anillo de pirrolidina y puede tener un sustituyente seleccionado entre un alquilo que presenta de 1 a 4 átomos de carbono, un alquiloxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, amino y oxo; y

R6 está ausente.

15 <3> El uso no terapéutico de una preparación externa para la piel para mejorar la pigmentación, para blanquear la piel, o para mejorar las manchas por la edad a través de la inhibición de la producción de melanina en la piel, que comprende el compuesto tal como se ha definido anteriormente.

### Efectos ventajosos de la invención

El inhibidor de la producción de melanina usado en la presente invención presenta un efecto inhibidor excelente sobre la producción de melanina. Además, el inhibidor de la producción de melanina usado en la presente invención es altamente seguro, y por tanto es adecuado como componente de una preparación externa para la piel.

20 La preparación externa para la piel usada en la presente invención tiene un efecto inhibidor excelente sobre la producción de melanina y es altamente estable. Por lo tanto, la preparación externa para la piel es adecuada como preparación para la piel que se usa para la inhibición de la producción de melanina, en particular, como cosmético.

### Descripción de las realizaciones

25 El inhibidor de la producción de melanina usado en la presente invención incluye un compuesto representado por la fórmula general (1) (que excluye el clotrimazol) y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Los símbolos de la fórmula general (1) se describen a continuación.

30 En un aspecto, A1, A2 y A3 se seleccionan independientemente entre fenilo y piridilo que pueden tener un sustituyente y un número de átomos de carbono total incluidos en A1, A2 y A3 va de 6 a 50. Sin embargo, para los compuestos en los que X1 representa un átomo de nitrógeno y R4 y R5 están unidos el uno al otro para formar, junto con X1, un anillo de pirrolidina que puede presentar un sustituyente seleccionado entre un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un alquiloxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, amino, y oxo, A1 representa un átomo de hidrógeno y A2 y A3 se seleccionan de forma independiente entre fenilo y piridilo que pueden tener un sustituyente y un número total de átomos de carbono incluidos en A1, A2 y A3 va de 6 a 50.

35 Adicionalmente, en el caso de que el grupo fenilo o piridilo tenga un sustituyente, el sustituyente preferiblemente se selecciona entre fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un alquiloxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un alquilamino lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un dialquilamino lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un acilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 9 átomos de carbono, y un alciloxi lineal o ramificado que tiene de 2 a 9 átomos de carbono.

40 El número de átomos de carbono incluidos en el alquilo, alquiloxi o alquilamino es preferiblemente de 1 a 4, más preferiblemente 1 o 2. El número de átomos de carbono incluidos en el dialquilamino es preferiblemente de 2 a 5, más

preferiblemente de 2 a 4. El número de átomos de carbono incluidos en el acilo o aciloxi es preferiblemente de 2 a 5, más preferiblemente 2 o 3.

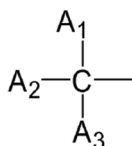
El sustituyente se selecciona preferiblemente entre hidroxilo, un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente seleccionado entre hidroxilo, metilo y metoxi.

5 Adicionalmente, en el caso en el que el fenilo o el piridilo tiene un sustituyente, el número de sustituyentes incluidos en el fenilo o el piridilo es preferiblemente de 3 o menos, más preferiblemente 2 o menos.

El número total de átomos de carbono incluidos en A1, A2 y A3 preferiblemente va de 12 a 36, más preferiblemente de 18 a 30.

10 En la fórmula general (1), el grupo representado por la siguiente fórmula general es preferiblemente como se indica a continuación.

[Quím. 2]



trifenilmetilo;

15 [difenil(flurofenil)]metilo, [bis(flurofenil)fenil]metilo, tris(flurofenil)metilo, [difenil(trifluorometilfenil)]metilo, [bis(trifluorometilfenil)fenil]metilo, tris(trifluorometilfenil)metilo;

[difenil(hidroxifenil)]metilo, [bis(hidroxifenil)fenil]metilo, tris(hidroxifenil)metilo;

[difenil(metilfenil)]metilo, [bis(metilfenil)fenil]metilo, tris(metilfenil)metilo, [difenil(etilfenil)]metilo, [bis(etilfenil)fenil]metilo, tris(etilfenil)metilo, [difenil(propilfenil)]metilo, [bis(propilfenil)fenil]metilo, tris(propilfenil)metilo, [difenil(butilfenil)]metilo, [bis(butilfenil)fenil]metilo, tris(butilfenil)metilo;

20 [difenil(metoxifenil)]metilo, [bis(metoxifenil)fenil]metilo, tris(metoxifenil)metilo, [difenil(etoxifenil)]metilo, [bis(etoxifenil)fenil]metilo, tris(etoxifenil)metilo, [difenil(propiloxifenil)]metilo, [bis(propiloxifenil)fenil]metilo, tris(propiloxifenil)metilo, [difenil(butoxifenil)]metilo, [bis(butoxifenil)fenil]metilo, tris(butoxifenil)metilo;

[bis(aminofenil)fenil]metilo, tris(aminofenil)metilo, [(aminofenil)difenil]metilo;

25 [difenil (N-metilaminofenil)]metilo, [bis(N-metilaminofenil)fenil]metilo, tris (N-metilaminofenil)metilo, [difenil(N-etilaminofenil)]metilo, [bis(N-etilaminofenil)fenil]metilo, tris(N-etilaminofenil)metilo, [difenil(N-propilaminofenil)]metilo, [bis(N-propilaminofenil)fenil]metilo, tris(N-propilaminofenil)metilo, [difenil(N-butilaminofenil)]metilo, [bis(N-butilaminofenil)fenil]metilo, tris(N-butilaminofenil)metilo;

30 [difenil(N,N-dimetilaminofenil)]metilo, [bis(N,N-dimetilaminofenil)fenil]metilo, tris(N,N-dimetilaminofenil)fenil]metilo, tris(N,N-dimetilaminofenil)metilo, [difenil(N,N-dietilaminofenil)]metilo, [bis(N,N-dietilaminofenil)fenil]metilo, tris(N,N-dietilaminofenil)metilo, [difenil(N,N-dipropilaminofenil)]metilo, [bis(N,N-dipropilaminofenil)fenil]metilo, tris(N,N-dipropilaminofenil)metilo, [difenil(N,N-dibutilaminofenil)]metilo, [bis(N,N-dibutilaminofenil)fenil]metilo, tris(N,N-dibutilaminofenil)metilo;

difenilmetilo;

[(fluorofenil)fenil]metilo, bis(fluorofenil)metilo, bis(trifluorometilfenil)metilo, [(trifluorometilfenil)fenil]metilo;

35 [(hidroxifenil)fenil]metilo, bis(hidroxifenil)metilo;

[(metilfenil)fenil]metilo, bis(metilfenil)metilo, [(etilfenil)fenil]metilo, bis(etilfenil)metilo, [(propilfenil)fenil]metilo, bis(propilfenil)metilo, [(butilfenil)fenil]metilo, bis(butilfenil)metilo;

[(metoxifenil)fenil]metilo, bis(metoxifenil)metilo, [(etoxifenil)fenil]metilo, bis(etoxifenil)metilo, [(propiloxifenil)fenil]metilo, bis(propiloxifenil)metilo, [(butoxifenil)fenil]

40 metilo, bis(butoxifenil)metilo;

[aminofenil)fenil]metilo, bis(aminofenil)metilo;

5 [(N-metilaminofenil)fenil]metilo, bis(N-metilaminofenil)metilo, [(N-etilaminofenil)fenil]metilo, bis(N-etilfenil)metilo, [(N-propilaminofenil)fenil]metilo, bis(N-propilaminofenil)metilo, [(N-butilaminofenil)fenil]metilo, bis(N-butilaminofenil)metilo, [(N,N-dimetilaminofenil)fenil]metilo, bis(N,N-dimetilaminofenil)metilo, [(N,N-dietilaminofenil)fenil]metilo, bis(N,N-dietilaminofenil)metilo, [(N,N-dipropilaminofenil)fenil]metilo, bis(N,N-dipropilaminofenil)metilo, [(N,N-dibutilaminofenil)fenil]metilo, bis(N,N-dibutilaminofenil)metilo;

bis(bifenil)metilo, [(bifenil)difenil]metilo, [bis(bifenil)fenil]metilo, tris(bifenil)metilo;

[fenil(piridil)metilo, bis(piridil)metilo, [difenil(piridil)metilo, [bis(piridil)fenil]metilo, y tris(piridil)metilo.

De éstos, más preferiblemente los incluidos en los siguientes grupos.

Trifenilmetilo;

10 [difenil(hidroxifenil)]metilo, [bis(hidroxifenil)fenil]metilo, tris(hidroxifenil)metilo;

[difenil(metilfenil)]metilo, [bis(metilfenil)fenil]metilo, tris(metilfenil)metilo;

[difenil(metoxifenil)]metilo, [bis(metoxifenil)fenil]metilo, tris(metoxifenil)metilo;

Difenilmetilo;

[(hidroxifenil)fenil]metilo, bis(hidroxifenil)metilo;

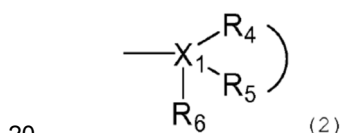
15 [(metilfenil)fenil]metilo, bis(metilfenil)metilo;

[(metoxifenil)fenil]metilo, bis(metoxifenil)metilo;

[difenil(piridil)]metilo, [bis(piridil)fenil]metilo, y tris(piridil)metilo.

En la fórmula general (1), -X-R3 está representado por la siguiente fórmula general (2).

[Quím. 3].



En la fórmula general (2), X1 representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. X1 preferiblemente representa un átomo de nitrógeno.

25 En la fórmula general (2), R4 y R5 están unidos el uno al otro para formar, junto con X1, un anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y que puede tener un sustituyente. Aquí, el número de átomos de carbono es diferente del definido para el número de átomos de carbono incluidos en R3 en la fórmula general (1), y se define como el número real de átomos de carbono.

30 En el caso en el que el anillo heterocíclico o el anillo hidrocarbonado tiene un sustituyente, el sustituyente se selecciona entre un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, amino y oxo. Además, en este caso, el número de sustituyentes es preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente 1 o 2.

Aquí, el anillo heterocíclico incluye cualquier anillo heterocíclico insaturado no aromático y un anillo heterocíclico saturado. El anillo heterocíclico preferiblemente es un anillo heterocíclico saturado. Además, el número de átomos de carbono incluidos en el anillo heterocíclico preferiblemente es de 3 a 5, más preferiblemente 4 o 5.

Los ejemplos de anillo heterocíclico insaturado no aromático incluyen pirrolina, imidazolina y pirazolina.

35 Los ejemplos preferidos del anillo heterocíclico insaturado no aromático que tiene un sustituyente incluyen metilpirrolina y metilimidazolina.

Los ejemplos del anillo heterocíclico saturado incluyen aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepane (perhidroazepina), azocane (perhidroazocina), piperazina y morfolina.

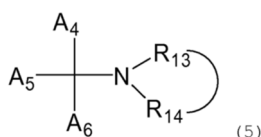
Los ejemplos preferidos del anillo heterocíclico saturado que tiene un sustituyente incluyen ftalimida, succinimida, glutarimida, metilpirrolidina, hidroxipirrolidina, metilpiperidina, hidroxipiperidina, metilazepane e hidroxiazepane.

Además, el anillo hidrocarbonado incluye cualquier anillo hidrocarbonado aromático, un anillo hidrocarbonado insaturado no aromático, y un anillo cicloalquilo.

5 En la fórmula general (2), R6 representa un átomo de hidrógeno y está presente cuando X1 representa un átomo de carbono y el anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado no es un anillo aromático. Además, R6 está ausente cuando X1 representa un átomo de carbono y el anillo heterocíclico o anillo hidrocarbonado es un anillo aromático, y cuando X1 representa un átomo de nitrógeno.

10 El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención preferiblemente está representado por la siguiente fórmula general (5)

[Quím. 6]



En la fórmula general (5), A4, A5 y A6 se seleccionan de forma independiente entre fenilo y piridilo, que pueden estar sustituidos con metilo, metoxi o hidroxilo.

15 R13 y R14 están unidos el uno al otro para formar, junto con un átomo de nitrógeno representado por N, un anillo heterocíclico saturado que tiene 4 o 5 átomos de carbono y que puede estar sustituido con hidroxilo u oxo.

Los ejemplos preferidos del anillo heterocíclico saturado incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, succinimida y pirrolidinol. Los ejemplos más preferidos de los mismos incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina.

20 El compuesto representado por la fórmula general (5) incluye específicamente los siguientes compuestos.

1-(Trifenilmetil)pirrolidina,

1-[[difenil(metilfenil)]metil]pirrolidina, 1-[[bis(metilfenil)fenil]metil]pirrolidina, 1-[tris(metilfenil)metil]pirrolidina, 1-[[difenil(metoxifenil)]metil]pirrolidina, 1-[[bis(metoxifenil)fenil]metil]pirrolidina, 1-[tris(metoxifenil)metil]pirrolidina, 1-[[difenil(hidroxifenil)metil]pirrolidina, 1-[[bis(hidroxifenil)fenil]metil]pirrolidina, 1-[tris(hidroxifenil)metil]pirrolidina;

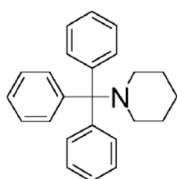
25 1-(trifenilmetil)piperidina, 1-[[difenil(metilfenil)]metil]piperidina, 1-[[bis(metilfenil)fenil]metil]piperidina, 1-[tris(metilfenil)metil]piperidina, 1-[[difenil(metoxifenil)]metil]piperidina, 1-[[bis(metoxifenil)fenil]metil]piperidina, 1-[tris(metoxifenil)metil]piperidina, 1-[[difenil(hidroxifenil)]metil]piperidina, 1-[[bis(hidroxifenil)fenil]metil]piperidina, 1-[tris(hidroxifenil)metil]piperidina;

30 1-(trifenilmetil)piperazina, 1-[[difenil(metilfenil)]metil]piperazina, 1-[[bis(metilfenil)fenil]metil]piperazina, 1-[tris(metilfenil)metil]piperazina, 1-[[difenil(metoxifenil)]metil]piperazina, 1-[[bis(metoxifenil)fenil]metil]piperazina, 1-[tris(metoxifenil)metil]piperazina, 1-[[difenil(hidroxifenil)]metil]piperazina, 1-[[bis(hidroxifenil)fenil]metil]piperazina, 1-[tris(hidroxifenil)metil]piperazina;

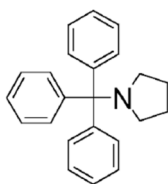
35 1-(trifenilmetil)morfolina, 1-[[difenil(metilfenil)]metil]morfolina, 1-[[bis(metilfenil)fenil]metil]morfolina, 1-[tris(metilfenil)metil]morfolina, 1-[[difenil(metoxifenil)]metil]morfolina, 1-[[bis(metoxifenil)fenil]metil]morfolina, 1-[tris(metoxifenil)metil]morfolina, 1-[[difenil(hidroxifenil)]metil]morfolina, 1-[[bis(hidroxifenil)fenil]metil]morfolina, y 1-[tris(hidroxifenil)metil]morfolina.

De los mismos, son particularmente preferidos los Compuestos 5 y 6 descritos a continuación.

[Quím. 7]



40 1-(Trifenilmetil)piperidina (Compuesto 5)



## 1-(Trifenilmetil)pirrolidina (Compuesto 6)

El compuesto representado por la fórmula general (1) no tiene un esqueleto de imidazol. Debido a la estructura sin esqueleto de imidazol, el compuesto no exhibe actividad antimicótica y actúa como un inhibidor de la producción de melanina que es altamente seguro.

El compuesto representado por la fórmula general (1) preferiblemente presenta una concentración inhibidora mínima ( $MIC_{80}$ ), que es la concentración mínima necesaria para inhibir el crecimiento de dermatofitos en un 80% o más, y que se mide mediante el método descrito más adelante en el Ejemplo de Ensayo 5, superior a la del clotrimazol. El compuesto representado por la fórmula general (1) preferiblemente presenta una  $MIC_{80}$  10 veces o más, más preferiblemente 20 veces o más, aún más preferiblemente 50 veces o más, particularmente de forma preferida 100 veces o más, de la del clotrimazol.

Esto se considera desde el punto de vista de la seguridad en el caso de usar el compuesto para una preparación externa para la piel como inhibidor de la producción de melanina.

Adicionalmente, el compuesto representado por la fórmula general (1) preferiblemente no tiene un efecto de inhibición de la expresión de proteína tirosinasa en una dosis efectiva mínima para la inhibición de la producción de melanina.

Se puede confirmar si el compuesto tiene o no el efecto de inhibir la expresión de proteína tirosinasa en la dosis efectiva mínima para la inhibición de la producción de melanina mediante, por ejemplo, la medición de la actividad de tirosinasa en una concentración mínima, en el caso de que la cantidad de producción de melanina medida mediante el método descrito en el Ejemplo de Ensayo 1 sea del 40% o menos de la del control, mediante el método descrito más adelante en el Ejemplo de Ensayo 7. Aquí, en el caso de que la actividad de tirosinasa sea 80% o más de la del control, preferiblemente 90% o más de la del control, más preferiblemente que sea la misma que la del control, el compuesto se puede evaluar como que no tiene efecto de inhibición de la expresión de proteína tirosinasa. Cabría destacar que la afirmación "la misma que la del control" se refiere al caso en el que la actividad de tirosinasa es del 95 al 100% de la del control.

El compuesto representado por la fórmula general (1), por ejemplo, se puede producir mediante un método convencional usando una material de partida disponible comercialmente de acuerdo a un método descrito en J. Org. Chem., 66(23), 7615-7625 (2001). Los ejemplos de producción específicos se describen más adelante.

El compuesto representado por la fórmula general (1) es convertido en la forma de una sal mediante tratamiento con un ácido o base farmacológicamente aceptable, y la sal se puede usar como inhibidor de la producción de melanina. Los ejemplos adecuados de sales incluyen: sales de ácido mineral tales como un hidrocloreto, un sulfato, un nitrato, un fosfato, y un carbonato; sales de ácido orgánico tales como un maleato, un fumarato, un oxalato, un citrato, un lactato, un tartrato, un metanosulfonato, un paratoluenosulfonato, y un benzenosulfonato; sales de metal alcalino tales como una sal sódica y una sal potásica; sales de metal alcalinotérreo tales como un sal de calcio y una sal de magnesio; sales de amina orgánica tales como una sal de trietilamina, una sal de trietanolamina, una sal de amorio, una sal de monoetanolamina, y una sal de piperidina; y sales de aminoácido básico tales como una sal de lisina y un alginato.

El efecto inhibidor de la producción de melanina del inhibidor de la producción de melanina de la presente invención se puede medir usando tiouracilo, que se incorpora específicamente a las células en un proceso de síntesis de melanina de las células. Por ejemplo, la cantidad de producción de melanina se puede medir determinando la cantidad de tiouracilo incorporado a las células midiendo la cantidad de radiación con tiouracilo radiomarcado. En este caso, según va disminuyendo la cantidad de radiación, se reduce la cantidad de producción de melanina, y por tanto se puede evaluar que el inhibidor tiene un efecto inhibidor grande sobre la producción de melanina.

La preparación externa para la piel de la presente invención incluye el inhibidor de producción de melanina mencionado anteriormente de la presente invención. La preparación externa para la piel de la presente invención puede incluir solo un tipo de inhibidor de producción de melanina de la presente invención o puede incluir dos o más tipos de inhibidores.

El contenido del inhibidor de la producción de melanina de la presente invención en la preparación externa para la piel preferiblemente es de 0,001 a 10 % p/p, más preferiblemente de 0,01 a 5 % p/p, aún más preferiblemente de 0,1 a 3 % p/p con respecto a la cantidad total de preparación externa para la piel.

La preparación externa para la piel de la presente invención se usa para la inhibición de la producción de melanina. Las aplicaciones de "la inhibición de la producción de melanina" incluyen aplicaciones para alcanzar los objetivos



principalmente pretendidos a través de la inhibición de la producción de melanina, tales como aplicaciones “para mejorar la pigmentación”, “para blanqueado” y “para mejorar las manchas por la edad”.

El compuesto representado por la fórmula general (1) y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene/n un amplio pico de absorbancia con un coeficiente de absorción elevado en la región del ultravioleta. Por lo tanto, la preparación externa para la piel de la presente invención es efectiva para la protección contra los rayos ultravioletas. Es decir, la preparación externa para la piel de la presente invención ejerce no solo el efecto inhibitorio sobre la producción de melanina sino también un efecto de absorción ultravioleta, y por tanto la preparación tiene los siguientes dos efectos: prevención del bronceado, es decir, un efecto de prevención del oscurecimiento de piel no oscurecida, y la prevención de un oscurecimiento adicional de piel que ya ha comenzado a oscurecer; y la mejora del bronceado, es decir, un efecto de mejora de piel ya oscurecida respecto al color normal de la piel a un color normal, y la mejora del color de piel originalmente oscuro en un color de piel deseable blanco.

Además, la preparación externa para la piel de la presente invención preferiblemente es un cosmético.

La preparación externa para la piel de la presente invención puede incluir ingredientes opcionales usados habitualmente en una preparación externa para la piel además del inhibidor de la producción de melanina de la presente invención. Los ejemplos preferidos de dichos ingredientes opcionales incluyen: aceites/ceras tales como aceite de nuez de macadamia, aceite de aguacate, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de colza, aceite de sésamo, aceite de ricino, aceite de alcachofa, aceite de algodón, aceite de jojoba, aceite de coco, aceite de palma, lanolina líquida, aceite de coco curado, aceite curado, cera de Japón, aceite de ricino curado, cera de abejas, cera de candelilla, cera de carnauba, cera de ibota, lanolina, lanolina reducida, lanolina dura y cera de jojoba; hidrocarburos tales como parafina líquida, escualeno, pristano, ozokerita, parafina, cerasina, vaselina y cera microcristalina; ácidos grasos superiores tales como ácido oleico, ácido isosteárico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico y ácido undecilénico; alcoholes superiores tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol isoestearílico, alcohol de behenilo, octildodecanol, alcohol mirístico y alcohol cetoestearílico; aceites de éster sintéticos tales como cetil iso-octanoato, isopropil miristato, hexildecil isostearato, diisopropil adipato, di-2-etilhexil sebacato, cetil lactato, diisosteáril malato, etilen glicol di-2-etil hexanoato, neopentilglicol dicaprato, gliceril di-2-heptilundecanoato, gliceril tri-2-etilhexanoato, trimetilopropano tri-2-etilhexanoato, trimetilopropano triisosteárico, y pentano eritrita tetra-2-etilhexanoato; polisiloxanos de cadena tales como dimetilpolisiloxano, metilfenilpolisiloxano, y difenilpolisiloxano; polisiloxanos cíclicos tales como octametilciclotetrasiloxano, decametilciclopentasiloxano, y dodecametilciclohexanosiloxano; agentes oleaginosos tales como aceite de silicona que incluye polisiloxanos modificados tales como polisiloxano modificado con amino, polisiloxano modificado con poliéter, polisiloxano modificado con alquilo, y polisiloxano modificado con flúor; tensioactivos aniónicos tales como jabones de ácidos grasos (tales como laurato sódico y palmitato sódico), laurilsulfato potásico, y éter de trietanolamina alquilsulfato; tensioactivos catiónicos tales como cloruro de trimetil amonio estearilo, cloruro de benzalconio y óxido de laurilamina; tensioactivos anfotéricos tales como tensioactivos anfotéricos basados en imidazalina (tales como una sal disódica de 2-cocoil-2-imidazolinio hidróxido-1-carboxietiloxi), tensioactivos basados en betaína (tal como alquil betaína, amida betaína y sulfobetaina), y acilmetil taurina; tensioactivos no iónicos tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitán (tal como monoestearato de sorbitán y sesquiolato de sorbitán), ésteres de ácidos grasos de glicerina (tal como monoestearato de glicerina), ésteres de ácidos grasos de propilenglicol (tal como propilenglicol monoestearato), derivados de aceite de ricino curado, éter alquílico de glicerol, ésteres de ácidos grasos de POE sorbitán (tal como POE sorbitán monooleato y polioxietileno sorbitán monoestearato), ésteres de ácidos grasos de POE sorbitol (tal como POE-sorbitol monolaurato), ésteres de ácidos grasos de POE glicerol (tal como POE-glicerina monoisoestearato), ésteres de ácidos grasos de POE (tal como polietilenglicol monooleato y POE diestearato), ésteres alquílicos de POE (tal como éter de POE2-octildodecilo), éteres de POE alquilfenilo (tal como éter de POE nonilfenilo), tipos de Pluronic, éteres alquílicos de POE/POP (tal como éter de POE/POP2-deciltetradecilo), tipos de tetric, derivados de aceite de ricino de POE/aceite de ricino curado (tal como aceite de ricino de POE y aceite de ricino de PE curado), éster de ácido graso de sacarosa, y glucósido de alquilo; alcoholes polivalentes tales como polietileno glicol, glicerina, 1,3-butileno glicol, eritritol, sorbitol, xilitol, maltitol, propileno glicol, dipropileno glicol, diglicerina, isopreno glicol, 1,2-pentanodiol, 2,4-hexanodiol, 1,2-hexanodiol y 1,2-octanodiol; ingredientes de retención de humedad tales como carboxilato de pirrolidona sódica, lactato, y lactato sódico; partículas finas tales como mica, talco, caolín, mica sintética, carbonato cálcico, carbonato magnésico, anhídrido silíceo (sílice), óxido de aluminio y sulfato de bario, cuyas superficies pueden estar tratadas; pigmentos inorgánicos tales como óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, óxido de cobalto, azul ultramarino, azul hierro, óxido de titanio y óxido de zinc, cuyas superficies pueden estar tratadas; agentes perlantes tales como mica titanio, lámina de escama de pez y oxiclورو de bismuto, cuyas superficies pueden estar tratadas; colorantes orgánicos tales como Rojo nº 202, Rojo nº 228, Rojo nº 226, Amarillo nº 4, Azul nº 404, Amarillo nº 5, Rojo nº 505, Rojo nº 230, Rojo nº 223, Naranja nº 201, Rojo nº 213, Amarillo nº 204, Amarillo nº 203, Azul nº 1, Verde nº 201, Púrpura nº 201 y Rojo nº 204, que pueden ser lacados; partículas orgánicas finas tales como polvo de polietileno, metacrilato de polimetileno, polvo de nylon, y elastómero de organopolisiloxano; absorbente de ultravioleta basado en p-aminobenzoato; un absorbente de ultravioleta basado en antranilato; un absorbente de ultravioleta basado en salicilato; un absorbente de ultravioleta basado en cinnamato; un absorbente de ultravioleta basado en benzofenona; un absorbente de ultravioleta basado en azúcar; absorbentes de ultravioleta tales como 2-(2'-hidroxi-5'-t-octilfenil)benzotriazol y 4-metoxi-4'-t-butildibenzoilmetano; alcoholes inferiores tales como etanol e isopropanol; vitaminas tales como vitamina A o derivados de las mismas; tipos de vitamina B tales como hidrocloreto de vitamina B<sub>6</sub>, tripalmitato de vitamina B<sub>6</sub>, dioctanoato de vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>2</sub> o derivados de las mismas, vitamina

B<sub>12</sub> y vitamina B<sub>15</sub> o derivados de las mismas; tipos de vitamina E tales como α-tocoferol, β-tocoferol, γ-tocoferol y acetato de vitamina E; tipos de vitamina D; vitamina H; ácido pantoténico; pantetina; y pirroloquinolina quinona; y agentes antibacterianos tales como fenoxietanol.

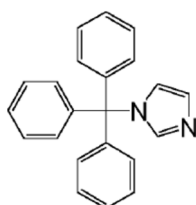
5 La preparación externa para la piel de la presente invención se puede producir tratando el inhibidor de producción de melanina de la presente invención y el ingrediente óptico como se ha mencionado anteriormente de acuerdo a un método convencional y procesando el producto resultante en varias preparaciones tales como una loción, un líquido lechoso, una esencia, una crema y un paquete.

<Ejemplos de producción de compuestos>

Los ejemplos de producción de los compuestos representados por la fórmula general (1) se muestran a continuación.

10 [Ejemplo de producción 1 – Referencia] Síntesis de 1-(trifenilmetil)imidazol (Compuesto 1)

[Quím. 12]

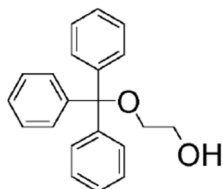


(Compuesto 1)

15 El Compuesto 1 se sintetizó mediante un método descrito en la patente JP 53-16879 A. Cabe destacar que el Compuesto 1 se puede adquirir como reactivo en Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

[Ejemplo de producción 2 – Referencia] Síntesis de 2-(trifenilmetiloxi)etanol (Compuesto 2)

[Quím. 13]



(Compuesto 2)

20 Se disolvió etilen glicol (3,10 g, 49,9 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y trifetilclorometano (1,39 g, 49,9 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en piridina (6 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la disolución se calentó a 45°C y se agitó durante 2 horas. Se vertió agua (50 mL) en la disolución de reacción, y la mezcla se extrajo con tolueno (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se secó y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) : metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) = 9:1), para obtener de ese modo el compuesto del título (0,37 g, 24% de rendimiento).

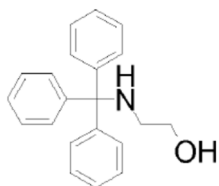
p.f. 103-106°C

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,26 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 7,23-7,54 (m, 15H).

IR (cm<sup>-1</sup>): 3337, 1448, 1093, 1061.

30 [Ejemplo de producción 3 – Referencia] Síntesis de 2-(trifenilmetilamino)etanol (Compuesto 3)

[Quím. 14]



(Compuesto 3)

5 Se disolvió trifенилclorometano (1,00 g, 3,58 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y aminoetanol (2,00 g, 32,7 mmol) en acetonitrilo (5 mL), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió agua (100 mL) en la disolución de reacción, y los precipitados fueron filtrados por succión y a continuación secados. El producto sólido se recristalizó en un disolvente mixto de etanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y agua, para obtener de ese modo el compuesto del título (0,43 g, 39% de rendimiento).

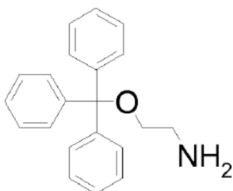
p.f. 94-97°C

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  2,07 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,15-7,42 (m, 15H).

10 IR (cm $^{-1}$ ): 3244, 1488, 1442, 1025.

[Ejemplo de producción 4 – Referencia] Síntesis de 2-(trifенилmetiloxi)etilamina (Compuesto 4)

[Quím. 15]



(Compuesto 4)

15 Se disolvió trifенилclorometano (1,00 g, 3,58 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) e hidrocloreuro de etanolamina (1,00 g, 10,3 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en piridina (4 mL), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se vertió agua (200 mL) en la disolución de reacción, y los precipitados fueron filtrados por succión. La materia sólida fue suspendida en dietil éter, y se añadió a la misma ácido clorhídrico 3 (N) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los materiales insolubles fueron filtrados por succión. Los materiales insolubles fueron disueltos en una disolución mixta de acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se agitó, seguido de una separación de la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y a continuación se filtró por succión y se concentró a presión reducida, para obtener de este modo el compuesto del título (0,31 g, 28% de rendimiento).

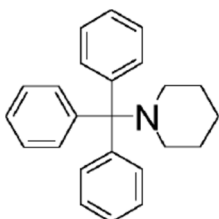
25 p.f. 87-89°C

RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  2,88 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 7,24-7,51 (m, 15H).

IR (cm $^{-1}$ ): 3378, 1594, 1448, 1054.

[Ejemplo de producción 5] Síntesis de 1-(trifенилmetil)piperidina (Compuesto 5)

[Quím. 16]



30

(Compuesto 5)

Se añadió piperidina (1,50 g, 17,6 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), trifetilclorometano (5,40 g, 19,4 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y carbonato potásico (2,68 g, 19,4 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a acetoniitrilo (30 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se llevó a reflujo durante 5 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la disolución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se recristalizó en un disolvente mixto de cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y n-hexano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), para obtener de ese modo el compuesto del título (1,80 g, 31% de rendimiento).

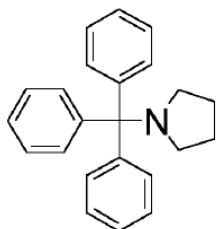
p.f. 156-158°C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,70-3,50 (m, 10H), 7,14-7,80 (m, 15H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2923, 1485, 1448, 708.

[Ejemplo de producción 6] Síntesis de 1-(trifenilmetil)pirrolidina (Compuesto 6)

[Quím. 17]



(Compuesto 6)

Se añadió pirrolidina (0,26 g, 3,66 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), trifetilclorometano (1,02 g, 3,66 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y carbonato potásico (0,51 g, 3,66 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a acetoniitrilo (30 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se llevó a reflujo durante 5 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la disolución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) : acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) = 9:1 como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,45 g, 80% de rendimiento).

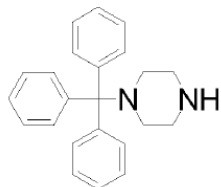
p.f. 127-129°C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,53-1,65 (m, 4H), 2,00-2,30 (4H, m), 7,11-7,28 (m, 5H), 7,48-7,52 (m, 10H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2961, 2819, 1486, 1448, 711.

[Ejemplo de producción 7] Síntesis de 1-(trifenilmetil)piperazina (Compuesto 7)

[Quím. 18]



(Compuesto 7)

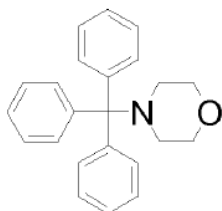
Se disolvió piperazina (1,00 g, 11,6 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en N,N-dimetilformamida (25 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se añadió poco a poco trifetilclorometano (0,65 g, 2,33 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió agua a la disolución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) : metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) = 9:1 como eluyente). El residuo se

disolvió en acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se agitó, seguido de una separación de la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y a continuación el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, para obtener de este modo el compuesto del título (0,76 g, 99% de rendimiento).

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20-1,92 (m, 4H), 2,68-3,20 (m, 4H), 7,12-7,29 (10H, m), 7,32-7,60 (m, 5H).

[Ejemplo de producción 8] Síntesis de N-(trifenilmetil)morfolina (Compuesto 8)

[Quím. 19]



(Compuesto 8)

10 Se añadió morfolina (0,47 g, 5,39 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), trifenilclorometano (1,50 g, 5,39 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y carbonato potásico (0,75 g, 5,39 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a N,N-dimetilformamida (5 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la disolución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida.

15 El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) :acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) = 9:1 como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,42 g, 71% de rendimiento).

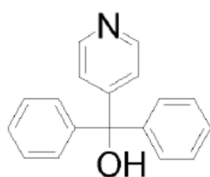
p.f. 168-172°C

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,45-1,65 (m, 4H), 3,82-3,83 (m, 4H), 7,13-7,29 (m, 10H), 7,47-7,50 (m, 5H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2846, 1490, 1447, 709.

[Ejemplo de producción 9 – Referencia] Síntesis de [difeníl (4-piridil)] metanol (Compuesto 9)

[Quím. 20]



25 (Compuesto 9)

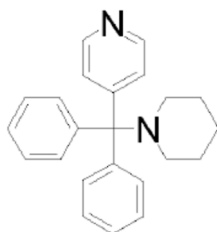
Se preparó un reactivo de Grignard a partir de magnesio (0,21 g, 8,64 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y bromobenceno (1,35 g, 8,60 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se disolvió 4-benzoilpiridina (0,52 g, 28,4 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en tetrahidrofurano (10 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y el reactivo de Grignard se añadió gota a gota, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la disolución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,72 g, 97% de rendimiento).

30

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,98 (m, 1H), 7,23-7,35 (m, 12H), 8,53-8,55 (m, 2H).

[Ejemplo de producción 10] Síntesis de 1-[[difeníl(4-piridil)]metil]piperidina (Compuesto 10)

[Quím. 21]



(Compuesto 10)

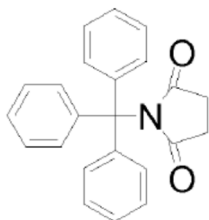
Se añadió cloruro de tionilo (1 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) al Compuesto 9 descrito anteriormente (0,30 g, 1,15 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos. A continuación, el disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (20 mL), y se añadió al mismo piperidina (0,75 g, 8,80 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), seguido de reflujo durante 3 horas. La mezcla se volvió a llevar a temperatura ambiente y a continuación se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), seguido de extracción con acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,27 g, 71% de rendimiento).

p.f. 185-188°C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20-3,30 (m, 10H), 7,15-7,60 (m, 12H), 8,44-8,48 (m, 2H).IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2923, 2811, 1590, 705.

[Ejemplo de producción 11] Síntesis de 1-(trifenilmetil)succinimida (Compuesto 11)

[Quím. 22]



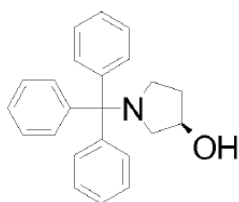
(Compuesto 11)

Se añadió succinimida (0,53 g, 5,35 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), trifenilclorometano (1,49 g, 0,535 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y carbonato potásico (0,74 g, 5,35 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a acetonitrilo (5 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la disolución de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), para obtener de este modo el compuesto del título (0,48 g, 26% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,64 (m, 4H), 7,15-7,26 (m, 9H), 7,38-7,41 (m, 6H).IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2928, 1490, 1455, 707.

[Ejemplo de producción 12] Síntesis de (R)-1-trifenilmetil-3-pirrolidinol (Compuesto 12)

[Quím. 23]



(Compuesto 12)

Se disolvió (R)-(+)-3-pirrolidinol (1,0 g, 11,5 mmol) (Aldrich) y trifenilclorometano (1,00 g, 3,59 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en acetonitrilo (30 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se llevó a reflujo durante 3 horas. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, y a continuación se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la disolución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,73 g, 62% de rendimiento).

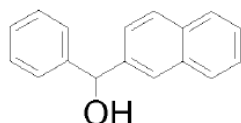
p.f. 137-139°C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,55-1,82 (m, 2H), 1,93-2,15 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,60-2,85 (m, 2H), 4,25 (brs, 1H), 7,13-7,46 (m, 10H), 7,51-7,52 (m, 5H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3434, 2835, 1447, 710.

[Ejemplo de producción 13 – Referencia] Síntesis de [(naftil)fenil]metanol (Compuesto 13)

[Quím. 24]



(Compuesto 13)

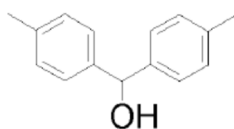
Se preparó un reactivo de Grignard a partir de magnesio (0,47 g, 19,6 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y bromobenceno (3,10 g, 19,7 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se disolvió 2-naftaldehído (2,00 g, 12,8 mmol) (Aldrich) en tetrahidrofurano (10 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se añadió al mismo el reactivo de Grignard, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídico diluido (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la disolución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como eluyente), para obtener de este modo un derivado de cetona que es un intermedio (2,97 g, >100%).

El intermedio (2,97 g, 19,6 mmol) se disolvió en metanol (30 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y se añadió al mismo borohidruro sódico (0,83 g, 21,9 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se sometió el residuo a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (2,72 g, 91% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,38 (brs, 1H), 6,00 (s, 1H), 7,20-7,42 (m, 7H), 7,79-7,89 (m, 5H).

[Ejemplo de producción 14 – Referencia] Síntesis de [bis(4-metilfenil)]metanol (Compuesto 14)

[Quím. 25]



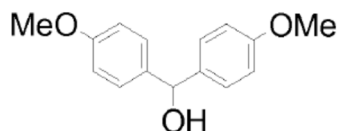
(Compuesto 14)

Con el mismo método que para el Compuesto 13, se usó 4,4'-dimetilbenzofenona (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y borohidruro sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), para obtener de este modo el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,31 (s, 6H), 5,76 (s, 1H), 7,12 (d,  $J = 7,8$  Hz, 4H), 7,23 (d,  $J = 7,8$  Hz, 4H).

[Ejemplo de producción 15 – Referencia] Síntesis de [bis(4-metoxifenil)]metanol (Compuesto 15)

5 [Quím. 26]



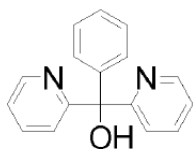
(Compuesto 15)

Con el mismo método que para el Compuesto 13, se usó 4,4'-dimetoxibenzofenona (Aldrich) y borohidruro sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), para obtener de este modo el compuesto del título.

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,10 (s, 1H), 3,79 (s, 6H), 5,75 (s, 1H), 6,86 (dd,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 15,4$  Hz, 4H), 7,27 (dd,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 15,4$  Hz, 4H).

[Ejemplo de producción 16 – Referencia] Síntesis de di(2-piridil)fenilmetanol (Compuesto 16)

[Quím. 27]



15 (Compuesto 16)

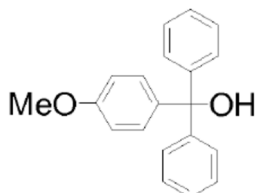
Con el mismo método que para el Compuesto 13, se preparó un reactivo de Grignard a partir de magnesio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y bromobenceno (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se dejó reaccionar di-2-piridil cetona (Aldrich) con el reactivo, para obtener de este modo el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,86 (s, 1H), 7,05-7,37 (m, 7H), 7,64-7,71 (m, 4H), 8,62 (d,  $J = 0,9$  Hz, 2H).

20 IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3397, 1577, 1513, 734.

[Ejemplo de producción 17 – Referencia] Síntesis de [difeni(4-metoxifenil)]metanol (Compuesto 17)

[Quím. 28]



(Compuesto 17)

25 Con el mismo método que para el Compuesto 13, se preparó un reactivo de Grignard a partir de magnesio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y parabromoanisol, y se dejó reaccionar benzofenona con el reactivo, para obtener de este modo el compuesto del título.

p.f. 79-81°C

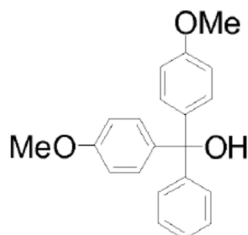
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,75 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,82 (dd,  $J = 3,0$  Hz,  $J = 9,6$  Hz, 2H), 7,2-7,3 (m, 12H).

30 IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3479, 1607, 1508, 1249.

[Ejemplo de producción 18 – Referencia] Síntesis de [bis(4-metoxifenil)fenil]metanol (Compuesto 18)



[Quím. 29]



(Compuesto 18)

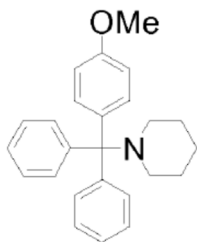
5 Con el mismo método que para el Compuesto 13, se preparó un reactivo de Grignard a partir de magnesio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y bromobenceno, y se dejó reaccionar 4,4'-dimetoxibenzofenona con el reactivo, para obtener de este modo el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,80 (s, 6H), 6,82 (dd,  $J = 2,7$  Hz,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 7,17 (dd,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 7,2-7,3 (m, 9H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3447, 1605, 1506, 1245.

10 [Ejemplo de producción 19] Síntesis de 1-[[4-(4-metoxifenil)difenil]metil]piperidina (Compuesto 19)

[Quím. 30]



(Compuesto 19)

15 Se disolvió cloruro de [(4-metoxifenil)difenil]metilo (0,79 g, 2,56 mmol) (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) en acetonitrilo (15 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se añadió al mismo piperidina (1,20 g, 14,1 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La mezcla se llevó a reflujo durante 1 hora, y a continuación el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y agua al residuo concentrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de alúmina (n-hexano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,79 g, 86% de rendimiento).

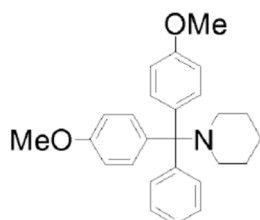
p.f. 63-67°C.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,70-3,50 (m, 10H), 3,77 (s, 3H), 6,79 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,10-7,6 (m, 12H).

25 IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2924, 1507, 1441, 712.

[Ejemplo de producción 20] Síntesis de 1-[[bis-(4-metoxifenil)fenil]metil]piperidina (Compuesto 20)

[Quím. 31]



(Compuesto 20)

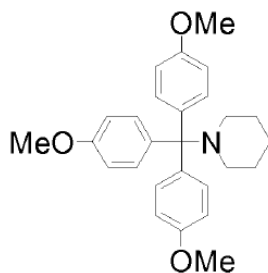
Se disolvió cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (0,83 g, 2,45 mmol) (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) en acetonitrilo (15 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se añadió al mismo piperidina (1,24 g, 14,6 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) al residuo concentrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Después de eso, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de alúmina (n-hexano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) → cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) : n-hexano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) = 1:4 como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,81 g, 85% de rendimiento).

p.f. 67-70°C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,70-3,50 (m, 10H), 3,77 (s, 6H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 4H), 7,08-7,53 (m, 9H).IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2927, 1507, 1249, 1177, 1035.

[Ejemplo de producción 21] Síntesis de 1-[tris(4-metoxifenil)metil]piperidina (Compuesto 21)

[Quím. 32]



(Compuesto 21)

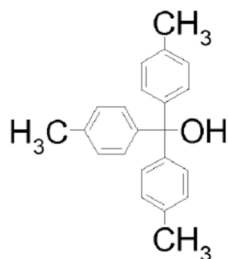
Se disolvió cloruro de 4,4',4''-trimetoxitritilo (0,51 g, 1,38 mmol) (Aldrich) en acetonitrilo (8 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se añadió al mismo piperidina (0,70 g, 8,22 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora, y a continuación el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) al residuo concentrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Después de eso, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de alúmina (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) : n-hexano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) = 1:4 como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,28 g, 49% de rendimiento).

p.f. 73-75°C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,70-3,50 (m, 10H), 3,77 (s, 9H), 6,78 (d, J = 9,0 Hz, 6H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 6H).IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2928, 1507, 1249, 1175, 1036.

[Ejemplo de producción 22 – Referencia] Síntesis de tris(4-metilfenil)metanol (Compuesto 22)

[Quím. 33]



(Compuesto 22)

Se preparó un reactivo de Grignard a partir de magnesio (0,14 g, 5,76 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y p-bromotolueno (0,48 g, 5,45 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se disolvió 4,4'-dimetilbenzofenona (0,60 g, 2,85 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en tetrahidrofurano (5 mL) (KANTO CHEMICAL CO., INC.), y se añadió gota a gota al reactivo de Grignard a la vez que se enfriaba con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la disolución de reacción enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se lavó con salmuera. Después de eso, la capa orgánica se lavó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) : acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) = 19:1 como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,74 g, 86% de rendimiento).

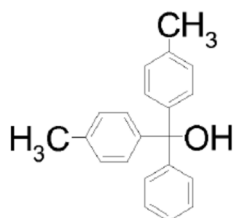
p.f. 91-94°C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,33 (s, 9H), 2,68 (s, 1H), 7,08-7,17 (m, 12H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3466, 1510, 1010, 818, 784.

[Ejemplo de producción 23 – Referencia] Síntesis de [bis(4-metilfenil)fenil]metanol (Compuesto 23)

[Quím. 34]



(Compuesto 23)

Con el mismo método que para el Compuesto 13, se preparó un reactivo de Grignard a partir de magnesio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y bromobenceno (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se dejó reaccionar 4,4'-dimetilbenzofenona (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) con el reactivo, para obtener de este modo el compuesto del título.

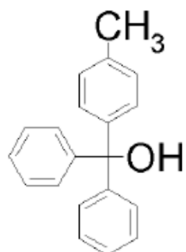
p.f. 73-76°C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,38 (s, 6H), 2,72 (s, 1H), 7,09-7,17 (m, 8H), 7,26-7,28 (m, 5H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3466, 1510, 1446, 1009, 816, 755, 701.

[Ejemplo de producción 24 – Referencia] Síntesis de [difetil(4-metilfenil)]metanol (Compuesto 24)

[Quím. 35]



(Compuesto 24)

Con el mismo método que para el Compuesto 13, se preparó un reactivo de Grignard a partir de magnesio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y p-bromotolueno (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se dejó reaccionar benzofenona (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) con el reactivo, para obtener de este modo el compuesto del título.

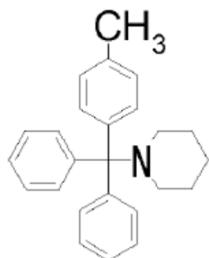
p.f. 68-71°C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,34 (s, 3H), 2,76 (s, 1H), 7,13-7,17 (m, 4H), 7,26-7,32 (m, 10H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3466, 1510, 1445, 1010, 815, 757, 700.

[Ejemplo de producción 25] Síntesis de [[difenil(4-metilfenil)]metil]piperidina (Compuesto 25)

[Quím. 36]



(Compuesto 25)

- 5 Se disolvió el Compuesto 24 descrito anteriormente (0,17 g, 0,620 mmol) en cloroformo (4 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se añadió gota a gota enfriando con hielo cloruro de tionilo (0,5 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La mezcla se devolvió a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, y a continuación se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida, para obtener de este modo un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (4 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y se añadió al mismo piperidina (0,19 g, 2,23 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y a continuación se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) al residuo concentrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Después de eso, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de alúmina (n-hexano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,18 g, 85% de rendimiento).

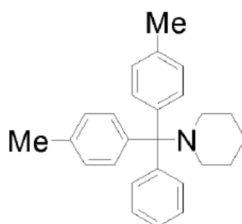
p.f. 63-67°C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,70-3,50 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 7,02-7,18 (m, 4H), 7,19-7,29 (m, 5H), 7,30-7,55 (m, 5H).

- 20 IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2922, 2809, 1489, 1447, 711, 701.

[Ejemplo de producción 26] Síntesis de 1-[[bis(4-metilfenil)fenil]metil]piperidina (Compuesto 26)

[Quím. 37]



(Compuesto 26)

- 25 Se disolvió el Compuesto 23 descrito anteriormente (0,17 g, 0,589 mmol) en cloroformo (4 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se añadió gota a gota enfriando con hielo cloruro de tionilo (0,5 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La mezcla se devolvió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, y a continuación se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida, para obtener de este modo un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (4 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y se añadió al mismo piperidina (0,19 g, 2,23 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La mezcla se sometió a reflujo durante 45 minutos y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y a continuación se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) al residuo concentrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Después de eso, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de alúmina (n-hexano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,17 g, 81% de rendimiento).

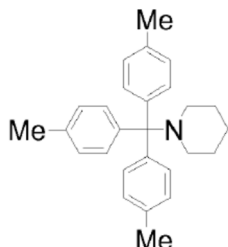
p.f. 68-71°C.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,70-3,50 (m, 10H), 2,29 (s, 6H), 7,04-7,46 (m, 13H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2922, 1507, 1445, 752, 723.

[Ejemplo de producción 27] Síntesis de 1-[tris(4-metilfenil)metil]piperidina (Compuesto 27)

[Quím. 38]



5

(Compuesto 27)

Se disolvió el Compuesto 22 descrito anteriormente (0,17 g, 0,562 mmol) en cloroformo (4 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se añadió gota a gota enfriando con hielo cloruro de tionilo (0,5 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La mezcla se devolvió a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, y a continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, para obtener de este modo un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (4 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y se añadió al mismo piperidina (0,19 g, 2,23 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y a continuación se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) al residuo concentrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Después de eso, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de alúmina (n-hexano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,19 g, 92% de rendimiento).

10

15

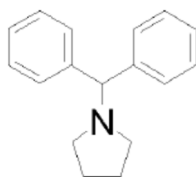
20

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,70-3,50 (m, 10H), 2,28 (s, 9H), 7,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 6H), 7,23-7,40 (m, 6H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2922, 1508, 1185, 807, 781, 569.

[Ejemplo de producción 28] Síntesis de 1-(difenilmetil)pirrolidina (Compuesto 28)

[Quím. 39]



25

(Compuesto 28)

Se añadió clorodifenilmetano (0,50 g, 2,47 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), pirrolidina (0,53 g, 7,45 mmol) (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) y yoduro potásico (0,10 g, 0,60 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a acetonitrilo (20 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Después de eso, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la disolución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) : metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) = 99:1 como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,36 g, 61% de rendimiento).

30

35

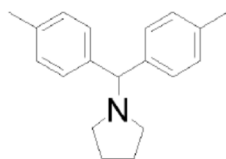
p.f. 69-72°C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,73-1,79 (m, 4H), 2,40-2,44 (m, 4H), 4,15 (s, 1H), 7,12-7,47 (m, 10H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2793, 1452, 703.

[Ejemplo de producción 29] Síntesis de 1-[bis(4-metilfenil)metil]pirrolidina (Compuesto 29)

[Quím. 40]



(Compuesto 29)

5 Se disolvió el Compuesto 14 (0,30 g, 1,41 mmol) en cloruro de tionilo (1 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, para obtener de este modo un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (5 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se añadió al mismo pirrolidina (0,50 g, 7,03 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas y a continuación se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la disolución de reacción, y a continuación se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) : metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) = 99:1 como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,32 g, 84% de rendimiento).

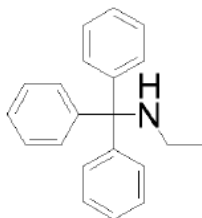
15 p.f. 61-63°C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,74-1,78 (m, 4H), 2,40 (s, 6H), 2,35-2,45 (m, 4H), 4,01 (s, 1H), 7,05 (d,  $J = 7,8$  Hz, 4H), 7,32 (d,  $J = 7,8$  Hz, 4H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2962, 2802, 1509, 721.

[Ejemplo de producción 30 – Referencia] Síntesis de N-(trifenilmetil)-N-etilamina (Compuesto 30)

20 [Quím. 41]



(Compuesto 30)

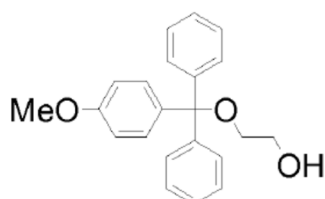
25 Se disolvió trifenilmetilamina (1,00 g, 3,86 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y yodoetano (1,50 g, 9,62 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en acetonitrilo (5 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se dejó la mezcla reposar a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,31 g, 28% de rendimiento).

p.f. 75-77°C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,06 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,98 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 7,13-7,45 (m, 15H).

30 [Ejemplo de producción 31 – Referencia] Síntesis de 2-[[difeníl(4-metoxifenil)]metiloxi]etanol (Compuesto 31)

[Quím. 42]



(Compuesto 31)

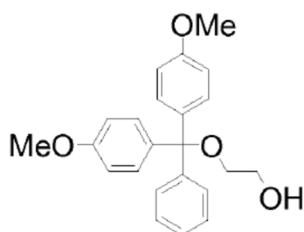
Se disolvió etilen glicol (1,00 g, 16,1 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), cloruro de 4-metoxitripenilo (1,00 g, 3,23 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y trietilamina (0,89 g, 8,81 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en cloruro de metileno (50 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (50 mL) a la disolución de reacción, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como eluyente) para obtener de este modo el compuesto del título (0,91 g, 84% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,25 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,25-7,54 (m, 12H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3419, 1607, 1509, 1251.

[Ejemplo de producción 32 – Referencia] Síntesis de 2-[bis(4-metoxifenil)fenilmetiloxi]etanol (Compuesto 32)

[Quím. 43]



(Compuesto 32)

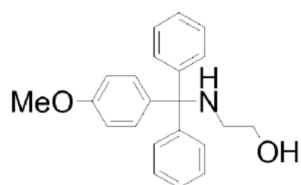
Se disolvió etilen glicol (0,92 g, 14,8 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), cloruro de 4,4'-dimetoxitripenilo (1,00 g, 2,95 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y trietilamina (0,89 g, 8,81 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en cloruro de metileno (25 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (50 mL) a la disolución de reacción, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,51 g, 47% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}$ ):  $\delta$  3,25 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,79 (m, 6H), 6,83 (dd, J = 2,4 Hz, J = 6,9 Hz, 4H), 7,13-7,45 (m, 9H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3398, 1607, 1510, 1251.

[Ejemplo de producción 33 – Referencia] Síntesis de 2-[[difeníl(4-metoxifenil)]metilamino]etanol (Compuesto 33)

[Quím. 44]



(Compuesto 33)

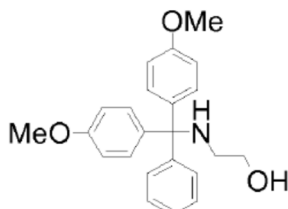
Se disolvió cloruro de 4-metoxitripenilo (2,77 g, 9,00 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y aminoetanol (2,74 g, 44,9 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en acetonitrilo (50 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió a la misma acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y agua, y la mezcla fue extraída. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (2,01 g, 67% de rendimiento).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,36 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,23-7,55 (m, 12H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3323, 1609, 1508, 1249.

[Ejemplo de producción 34 – Referencia] Síntesis de 2-[[bis(4-metoxifenil)fenil]metilamino]etanol (Compuesto 34)

5 [Quím. 45]



(Compuesto 34)

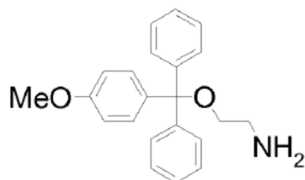
10 Se disolvió cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (0,50 g, 1,48 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y aminoetanol (0,27 g, 4,42 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en acetonitrilo (20 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió a la misma acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y agua, y la mezcla fue extraída. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,43 g, 80% de rendimiento).

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,87 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 6H), 6,82 (dd, J = 2,7 Hz, J = 6,9 Hz, 4H), 7,21-7,56 (m, 9H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3380, 1609, 1177.

[Ejemplo de producción 35 – Referencia] Síntesis de 2-[[difeníl(4-metoxifenil)]metiloxi]etilamina (Compuesto 35)

[Quím. 46]



20

(Compuesto 35)

25 Se disolvió cloruro de 4-metoxitritilo (2,00 g, 6,48 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 1-(2-tritiloetil)piperidin-2,5-diona (1,24 g, 6,48 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y trietilamina (1,96 g, 19,4 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en cloruro de metileno (30 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en una disolución mixta de cloruro de metileno (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y ácido clorhídrico diluido (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se agitó, seguido de una separación de la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y a continuación fue filtrada por succión y concentrada a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como eluyente), para obtener de este modo un intermedio (2,67 g, 89% de rendimiento).

35 El intermedio (0,50 g, 1,10 mmol) se disolvió en metanol (10 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y se añadió al mismo hidracina (2 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y a continuación se añadió el residuo a una disolución mixta de cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La mezcla se agitó, y a continuación se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y a continuación se filtró por succión y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) : metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) = 9:1 como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,20 g, 57% de rendimiento).

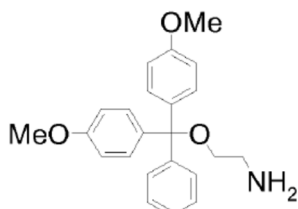


RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,87 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,83 (dd, J = 2,1 Hz, J = 6,9 Hz, 2H), 7,21-7,56 (m, 12H).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3385, 1607, 1510, 1251.

[Ejemplo de producción 36 – Referencia] Síntesis de 2-[[bis(4-metoxifenil)fenil]metiloxi]etilamina (Compuesto 36)

5 [Quím. 47]



(Compuesto 36)

10 Se disolvió cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (1,00 g, 2,95 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 1-(2-tritiloxi)etilpirrolidin-2,5-diona (0,57 g, 3,00 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y trietilamina (0,89 g, 8,81 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en una disolución mixta de cloruro de metileno (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y ácido clorhídrico diluido (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se agitó, seguido de separación de la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y a continuación se filtró por succión y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como eluyente), para obtener de este modo un intermedio (0,93 g, 64% de rendimiento).

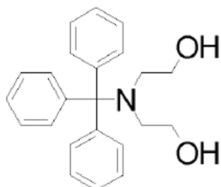
15 El intermedio (0,93 g, 1,88 mmol) se disolvió en metanol (25 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y se añadió al mismo hidracina (4 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se añadió a una disolución mixta de cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La mezcla se agitó, y a continuación se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y a continuación se filtró por succión y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) : metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) = 9:1 como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,33 g, 49% de rendimiento).

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,85 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 6H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 4H), 7,36-7,53 (m, 9H).

25 IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3385, 1608, 1508, 1176.

[Ejemplo de producción 37 – Referencia] Síntesis de N,N-[bis(2-hidroxi)etil]-N-(trifenilmetil)amina (Compuesto 37)

30 [Quím. 48]



(Compuesto 37)

35 Se añadió gota a gota una disolución de trifenilclorometano (2,01 g, 7,20 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en cloruro de metileno (12 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a lo largo de 20 minutos a una disolución de dietanolamina (1,67 g, 15,9 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en N,N-dimetilformamida (13 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) manteniendo la agitación y enfriando con hielo. La mezcla se devolvió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, y a continuación se añadió a la misma dietil éter (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), seguido de una extracción. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se recrystalizó en cloroformo

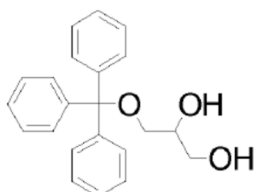
(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) / n-hexano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), para obtener de este modo el compuesto del título (1,24 g, 49% de rendimiento).

p.f. 159-160°C.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,58 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 3,78 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 7,13-7,31 (m, 9H), 7,58-7,62 (m, 6H).

5 [Ejemplo de producción 38 – Referencia] Síntesis de 1,2-dihidroxi-3-(trifenilmetiloxi)propano (Compuesto 38)

[Quím. 49]



(Compuesto 38)

10 Se disolvió glicerol (3,02 g, 32,8 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y trifenilclorometano (1,00 g, 3,50 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en piridina (20 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y la mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y a continuación se añadió a la misma agua, seguido de una extracción con acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) : metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) = 97:3), para obtener de este modo el compuesto del título (0,50 g, 42% de rendimiento).

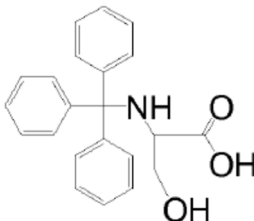
15

p.f. 108-110°C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,22-3,34 (m, 2H), 3,54-3,81 (m, 2H), 3,85-3,99 (m, 1H), 7,22-7,54 (m, 15H).

[Ejemplo de producción 39 – Referencia] Síntesis de N-(trifenilmetil)serina (Compuesto 39)

20 [Quím. 50]



(Compuesto 39)

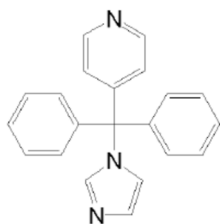
25 Se disolvió L-serina (2,10 g, 20,0 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en cloruro de metileno (20 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y a continuación se añadió a la misma cloruro de trimetilsililo (8,9 mL) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), seguido de reflujo durante 20 minutos. La mezcla se devolvió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió trietilamina a la misma (10 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), seguido de reflujo durante 45 minutos. La mezcla se enfrió en hielo y a continuación se añadió a la misma trietilamina (2,8 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y trifenilclorometano (5,61 g, 20,1 mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió una cantidad en exceso de metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la disolución de reacción, y la mezcla se concentró a presión reducida. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y el disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) : metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) = 99:1 como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (0,36 g, 5% de rendimiento).

30

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,83-2,92 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 1H), 7,20-7,44 (m, 15H).

[Ejemplo de producción 40 – Referencia] Síntesis de 1-[(difenilpiridil)metil]imidazol (Compuesto 40)

[Quím. 51]



(Compuesto 40)

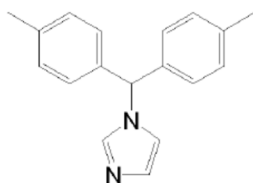
El Compuesto 9 descrito anteriormente (0,35 g, 1,34 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (2 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos. La disolución de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y a continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (30 mL) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y se añadió al mismo imidazol (1,50 g, 2,20 mmol), seguido de reflujo durante 3 horas. La disolución de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y entonces se añadió a la misma agua y acetato de etilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). La mezcla se agitó, y a continuación se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y se filtró por succión, y a continuación el disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) → cloroformo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) : metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) = 99:1 como eluyente), para obtener de este modo el compuesto del título (266 g, 62% de rendimiento).

p.f. 210-212°C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,80 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,07-7,14 (m, 7H), 7,35-7,38 (m, 6H), 7,45 (t, 1H, J = 1,2 Hz), 8,62 (dd, 2H, J = 1,5 Hz, J = 4,5 Hz).

[Ejemplo de producción 41 – Referencia] Síntesis de 1-[bis(metilfenil)metil]imidazol (Compuesto 41)

[Quím. 52]



(Compuesto 41)

Con el mismo método que para el Compuesto 40, se usó el Compuesto 14 descrito anteriormente, cloruro de tionilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) e imidazol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para obtener de este modo el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,35 (s, 6H), 6,44 (s, 1H), 6,83 (t, 1H, J = 1,2 Hz), 6,98 (d, 4H, 8,1 Hz), 7,15 (d, 4H, J = 8,1 Hz), 7,27 (s, 1H), 7,39 (s, 1H).

Ejemplos y Ejemplos de Referencia

Desde este punto, la presente invención se describe con más detalle mediante ejemplos. Sin embargo, no es necesario indicar que la presente invención no se limita únicamente a dichos ejemplos.

<Ejemplo de ensayo 1 (Referencia): Ensayo de inhibición de la producción de melanina usando melanocitos humanos normales cultivados>

El efecto inhibitorio sobre la producción de melanina del Compuesto 1 se evaluó usando 2-tiouracilo (en este ensayo se usó tiouracilo marcado con  $^{14}\text{C}$ ) que se incorpora específicamente en la melanina en un proceso de síntesis de melanina intracelular. Se añadió medio completo para cultivo de melanocitos (fabricado por Kurabo Industries Ltd.) a 15 pocillos en una placa de 24 pocillos en una cantidad de 2 mL por pocillo, y se sembraron melanocitos humanos normales (fabricados por Kurabo Industries Ltd.) en los pocillos con una concentración de  $1,5 \times 10^4$  células/cm $^2$ . Las células fueron cultivadas en una atmósfera con un 5% de dióxido de carbono a 37°C durante 24 horas. Después de eso, el medio de todos los pocillos fue cambiado en las siguientes condiciones: en tres pocillos se usó medio completo fresco para el cultivo de melanocitos (control); medio completo para cultivo de melanocitos, que incluye el Compuesto 1 en concentraciones de 1,0  $\mu\text{M}$ , 2,0  $\mu\text{M}$  y 4,0  $\mu\text{M}$ , se usó en un total de nueve pocillos, incluyendo tres pocillos para cada concentración; y en los otros tres pocillos se usó medio completo para cultivo de melanocitos, que incluye arbutina (control positivo), conocida como inhibidor de la producción de melanocitos en una concentración de 0,5 mM (500  $\mu\text{M}$ ).

Además, se añadió 2-[2-<sup>14</sup>C]tiouracilo (tiouracilo marcado con <sup>14</sup>C) a cada uno de estos 15 pocillos a 0,25 x 10<sup>-6</sup> Ci (curios). A continuación, las células fueron cultivadas durante otros 3 días en las mismas condiciones indicadas anteriormente. Tras completar el cultivo, el medio de cultivo fue retirado de los pocillos, y las células fueron lavadas con salino fisiológico tamponado con fosfato (PBS) y a continuación se separaron de los fondos de los pocillos con medio que incluye tripsina y EDTA para preparar suspensiones celulares, seguido de centrifugación para recolectar las células. El número de células se contabilizó usando un hemocitómetro. Después de eso, se midió la cantidad de <sup>14</sup>C-tiouracilo en las células recolectadas de cada pocillo (0,25 x 10<sup>-6</sup> Ci) usando un contador de centelleo de líquidos (ALOKA CO., LTD.). Se calcularon los porcentajes de una cantidad de radioactividad en las células cultivadas en el medio que incluye las sustancias de ensayo con respecto a una cantidad de radioactividad en las células recolectadas del pocillo del control, como cantidades de melanina (%). Es decir, cuanto menor es la cantidad de radioactividad incorporada a las células, se considera que la cantidad de melanina es menor, esto es, se considera que es mayor el efecto de inhibición de melanina del componente añadido.

[Tabla 1]

Tabla 1

Componente añadido al medio	Cantidad de adición (µM)	Cantidad de melanina (%)
Compuesto 1	1,0	63,8 ± 3,6
	2,0	37,0 ± 5,3
	4,0	29,2 ± 2,9
Arbutina	500	64,6 ± 2,3

\* La tasa cuando la radioactividad promedio del control se define como 100% se muestra como la cantidad de melanina. La cantidad de melanina muestra la media ± desviación estándar de tres muestras.

Los resultados mostrados en la Tabla 1 revelan que el Compuesto 1 tiene un efecto inhibitor dependiente de la concentración sobre la producción de melanina. Además, la comparación con la arbutina, conocida como inhibidor de la producción de melanina, sugiere que los efectos inhibitor de la producción de melanina de arbutina a 0,5 mM y de Compuesto 1 a 1,0 µM son casi iguales. Los resultados demuestran que el efecto inhibitor de la producción de melanina del Compuesto 1 es 100 veces o más el de la arbutina.

<Ejemplo de ensayo 2: Ensayos de inhibición de la producción de melanina de los Compuestos 2 a 39>

Los efectos inhibitor sobre la producción de melanina de los Compuestos 2 a 39 (aunque los efectos del Compuesto 9 y 15 no fueron medidos) fueron examinados con el mismo procedimiento que en el Ejemplo de ensayo de Referencia 1. Las concentraciones de los compuestos añadidos fueron ajustadas de tal modo que los compuestos no inhibieran la proliferación de las células, y los compuestos fueron usados para los ensayos. La Tabla 2 muestra los resultados. La Tabla 2 revela que los Compuestos 2 a 39 tienen excelentes efectos inhibitor sobre la producción de melanina, aunque las potencias de los efectos de los compuestos son diferentes.

[Tabla 2]

Tabla 2

Componente añadido al medio (Compuesto n°)	Cantidad de adición (µM)	Cantidad de melanina (%)
2	5,0	44,0 ± 3,2
3	5,0	51,6 ± 4,2
4	2,0	33,8 ± 0,8
5	1,5	37,7 ± 0,8
6	2,0	32,6 ± 4,1
7	6,0	51,1 ± 5,8
8	2,5	39,2 ± 10,7
10	0,3	77,3 ± 0,4
11	15	53,7 ± 0,9
12	5,0	62,9 ± 3,7
13	20	68,7 ± 5,2
14	25	44,6 ± 5,6
16	100	91,5 ± 4,6

17	10	37,0 ± 1,5
18	10	55,3 ± 3,4
19	3,1	51,5 ± 5,7
20	3,1	73,2 ± 3,2
21	12,5	53,5 ± 0,4
22	1,6	50,6 ± 2,0
23	3,1	47,2 ± 0,2
24	3,1	51,6 ± 1,6
25	1,6	48,0 ± 1,9
26	1,6	38,4 ± 2,5
27	3,1	47,5 ± 0,6
28	60	77,3 ± 5,6
29	20	49,0 ± 1,9
30	8,0	41,4 ± 0,7
31	3,1	37,6 ± 3,3
32	3,1	58,8 ± 7,1
33	5,0	67,7 ± 5,1
34	5,0	71,4 ± 1,9
35	5,0	80,4 ± 8,8
36	10	71,7 ± 5,1
37	4,0	69,6 ± 3,9
38	8,0	75,6 ± 0,2
39	8,0	54,9 ± 5,5

\* La tasa cuando la radioactividad promedio del control se define como 100% se muestra como la cantidad de melanina. La cantidad de melanina muestra la media ± desviación estándar de tres muestras.

<Ejemplo de ensayo de Referencia 3: Ensayos de inhibición de la producción de melanina de otros compuestos>

5 Los efectos inhibidores sobre la producción de melanina de los compuestos se muestran en la Tabla 3. Éstos fueron examinados en el mismo procedimiento que en el Ejemplo de ensayo de Referencia 1. Las concentraciones de los compuestos añadidos se ajustaron de tal modo que los compuestos no inhibieran la proliferación de células, y los compuestos se usaron para los ensayos. La Tabla 3 muestra los resultados. La Tabla 3 revela que los compuestos también tienen excelentes efectos inhibidores sobre la producción de melanina aunque las potencias de los efectos de los compuestos son diferentes.

10 [Tabla 3]

Tabla 3

Componente añadido al medio	Cantidad de adición (µM)	Cantidad de melanina (%)
Aminofenilmetano (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.)	40	36,6 ± 12,8
Trifenilmetilamina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)	12,5	57,3 ± 1,6
Trifenilmetanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)	7,5	41,3 ± 2,8
Trifenilmetano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)	10	42,3 ± 1,4
4,4'-(1-Feniliden)-bisfenol (Aldrich)	3,0	44,8 ± 1,0
4,4'-Etilidenbisfenol (Aldrich)	25	30,5 ± 6,1
4-Tritilfenol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)	1,25	27,0 ± 0,4
4,4'-Ciclohexilidenbisfenol (Aldrich)	3,0	38,3 ± 2,5

\* La tasa cuando la radioactividad promedio del control se define como 100% se muestra como la cantidad de melanina. La cantidad de melanina muestra la media ± desviación estándar de tres muestras.

15 <Ejemplo de ensayo de Referencia 4: Ensayo de inhibición de pigmentación inducida por rayos ultravioleta usando cobayas pigmentadas>

5 Se eliminó el pelo de la piel dorsal de ocho cobayas pigmentadas y se afeitó como una maquinilla de cortar el pelo eléctrica y una afeitadora, y todas las zonas fueron cubiertas con un paño negro que presentaba un total de cuatro ventanas de irradiación (dos en la parte superior e inferior y dos a izquierda y derecha) con un tamaño de 2 x 2 cm, y a continuación fueron irradiadas con rayos ultravioleta de 300 mJ/cm<sup>2</sup> usando como fuente una lámpara FL20S-E30. Esta operación se repitió en los días 1, 3, 5, 8, 10 y 12 después del inicio del ensayo para inducir la pigmentación de las cuatro zonas de ensayo.

El Compuesto 2, el Compuesto 3 y el Compuesto 4 fueron disueltos en etanol a una concentración de 1% (p/v) para preparar las muestras para la aplicación. Adicionalmente, a modo de control, se usó etanol solo como muestra para aplicación.

10 En el día 15 del ensayo, se inició la aplicación de las muestras. Las respectivas muestras fueron aplicadas en las zonas de ensayo predeterminadas una vez al día en una cantidad de 30 µL, y la aplicación se continuó durante 6 semanas (hasta el día 56 del ensayo).

15 En el día de inicio de la aplicación (día 15 del ensayo) y después de finalizar la aplicación durante 6 semanas (en el día 57 del ensayo), se midió el brillo de piel (valor L\*) de cada una de las zonas de ensayo usando un colorímetro (CR-200, Konica Minolta Holdings, Inc.), y se calculó un valor  $\Delta L^*$  restando un valor L\* correspondiente al día 15 del ensayo de un valor L\* correspondiente al día 57 del ensayo. La Tabla 4 muestra los resultados. Al incrementarse el grado de pigmentación, el valor L\* se va haciendo más pequeño. Por lo tanto, se puede evaluar que según el valor  $\Delta L^*$  se incrementa, la pigmentación está más inhibida.

[Tabla 4]

20 Tabla 4

Muestra de ensayo	Concentración	Valor $\Delta L^*$
Control	-	2,0 ± 0,56
Compuesto 2	1%	3,9 ± 0,94
Compuesto 3	1%	3,9 ± 0,52
Compuesto 4	1%	3,4 ± 0,8

\* El valor  $\Delta L^*$  muestra una media ± desviación estándar correspondiente a ocho animales.

Los resultados mostrados en la Tabla 4 revelan que, cuando se aplica el Compuesto 2, el Compuesto 3 y el Compuesto 4, a la piel en una concentración del 1%, todos inhiben de forma obvia la pigmentación inducida por los rayos ultravioleta.

25 <Ejemplo de ensayo 5: Medida de la actividad antimicótica>

Con el siguiente método se midieron las actividades antimicóticas del Compuesto 5 y de clotrimazol, conocido como agente antimicótico.

30 Se disolvieron 10,4 g de RPMI 1640 (fabricado por SAFC Biosciences) en 900 mL de agua destilada, y se añadieron 34,53 g de un tampón de MOPS 0,165 M (fabricado por DOJINDO LABORATORIES) y se disolvieron con agitación. La mezcla se ajustó a pH 7,0 con NaOH 10 N, y se añadió agua destilada para que la mezcla llegara a un volumen de 1 L. A continuación, la mezcla se esterilizó mediante filtración y se usó como medio RPMI 1640.

35 Se inoculó dermatofitos (*Trichopyton mentagrophytes* (ATCC 18748)) en un medio agar 1/10 de Sabouraud Dextrose (fabricado por DIFCO) y se cultivaron a 28°C durante 14 días, y a continuación se preparó una suspensión conidial usando Tween 80 al 0,1% - que incluye salino fisiológico. La suspensión se filtró a través de una gasa, y se contabilizó el número de conidias usando hemocitómetro y ajustando después a 2,5 x 10<sup>5</sup>/mL con el medio RPMI 1640. La suspensión resultante se usó como inóculo.

40 El Compuesto 5 y clotrimazol fueron diluidos con el medio RPMI 1640 para preparar disoluciones diluidas de 0,3125, 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 20 y 200 µg/mL. Las disoluciones diluidas con diferentes concentraciones fueron dispensadas en una microplaca de fondo plano de 96 pocillos en una cantidad de 100 µL por pocillo, y se añadió a los mismos 80 µL del inóculo y 20 µL de disolución de Azul Alamar (fabricada por Nalgene). Adicionalmente, se añadieron 80 µL del inóculo y 20 µL de la disolución de Azul Alamar a 100 µL del medio RPMI 1640 en pocillos de control de crecimiento, y se añadieron 20 µL de la disolución de Azul Alamar a 180 µL del medio RPMI 1640 en pocillos de control negativo. La microplaca se colocó en una cámara en la que se mantuvo constante la humedad, y el cultivo se inició a 27°C, y las células fueron observadas cada 24 horas. A las 120 horas de iniciar el cultivo, es decir, cuando el control de crecimiento se tornó rojo de forma obvia (forma reducida), se llevó a cabo una medida de la absorbancia a 570 nm usando un lector de microplacas (SPECTRAMAX 250, fabricado por Molecular Device).

45 Los compuestos de ensayo fueron evaluados en las respectivas concentraciones por triplicado. La tasa de inhibición del crecimiento (%) correspondiente a cada uno de los grupos con compuesto de ensayo añadido se determinó a

través de la siguiente ecuación basada en un valor calculado restando un valor promedio de absorbancia del control negativo a un valor promedio de absorbancia del control de crecimiento y de los pocillos con compuesto añadido. Adicionalmente, se calculó la MIC<sub>80</sub> (concentración inhibitoria mínima; la concentración mínima a la que la tasa de inhibición del crecimiento es del 80% o más) a partir de la tasa de inhibición de crecimiento de cada compuesto de ensayo.

Tasa de inhibición de crecimiento (%) =  $[1 - (\text{valor promedio de absorbancia en los pocillos con compuesto añadido} - \text{valor promedio de absorbancia del control negativo}) / (\text{valor promedio de absorbancia de control de crecimiento} - \text{valor promedio de absorbancia de control negativo})] \times 100$

La Tabla 5 muestra los resultados. Aunque se observó que la MIC<sub>80</sub> del clotrimazol como antimicótico es de 0,6250 µg/mL, no pudo calcularse la MIC<sub>80</sub> del Compuesto 5 debido a que el Compuesto 5 no inhibió el crecimiento de *Trichopyton mentagrophytes* cuando se añadió el Compuesto 5 en una concentración de 100 µg/mL, que era 100 veces o más la concentración del clotrimazol. Los resultados revelan que el Compuesto 5 no tiene actividad antimicótica. Por lo tanto, se observó que el inhibidor de producción de melanina de la presente invención es altamente seguro.

[Tabla 5]

Tabla 5

Concentración (µg/mL)	Tasa de inhibición de crecimiento (%)	
	Clotrimazol	Compuesto 5
0,1563	27,0	-4,5
0,3125	53,0	8,0
0,6250	82,5	-2,7
1,2500	92,2	3,1
2,5000	93,4	-4,5
5,0000	85,4	-17,5
10,0000	92,2	-14,4
100,0000	88,9	13,2

<Ejemplo de ensayo 6: Medida de la actividad antimicótica>

Las actividades antimicóticas del Compuesto 1, los Compuestos 3 a 6, el Compuesto 40, el Compuesto 41, trifetilmetilamina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), trifetilmetanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), trifetilmetano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), aminodifenilmetano (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), y clotrimazol, conocido como agente antimicótico, fueron medidas con el mismo procedimiento del Ejemplo de ensayo 5.

Se disolvieron 10,4 g de RPMI 1640 (fabricado por SAFC Biosciences) en 900 mL de agua destilada, y se añadieron 34,53 g de un tampón de MOPS 0,165 M (fabricado por DOJINDO LABORATORIES) y se disolvieron con agitación. La mezcla se ajustó a pH 7,0 con NaOH 10 N, y se añadió agua destilada para que la mezcla llegara a un volumen de 1 L. A continuación, la mezcla se esterilizó mediante filtración y se usó como medio RPMI 1640.

Se inoculó dermatofitos (*Trichopyton mentagrophytes* (ATCC 18748)) en un medio agar 1/10 de Sabouraud Dextrose (fabricado por DIFCO) y se cultivaron a 28°C durante 14 días, y a continuación se preparó una suspensión conidial usando Tween 80 al 0,1% - que incluye salino fisiológico. La suspensión se filtró a través de una gasa, y se contabilizó el número de conidias usando hemocitómetro y ajustando después a  $2,5 \times 10^5$ /mL con el medio RPMI 1640. La suspensión resultante se usó como inóculo.

El Compuesto 1, los Compuestos 3 a 6, el Compuesto 40, el Compuesto 41, trifetilmetilamina, trifetilmetanol, trifetilmetano, aminodifenilmetano y clotrimazol fueron diluidos con el medio RPMI 1640 para preparar disoluciones diluidas de 0,3125, 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 20 y 200 µg/mL. Las disoluciones diluidas con diferentes concentraciones fueron dispensadas en una microplaca de fondo plano de 96 pocillos en una cantidad de 100 µL por pocillo, y se añadió a los mismos 80 µL del inóculo y 20 µL de disolución de Azul Alamar (fabricada por Nalgene). Adicionalmente, se añadieron 80 µL del inóculo y 20 µL de la disolución de Azul Alamar a 100 µL del medio RPMI 1640 en pocillos de control de crecimiento, y se añadieron 20 µL de la disolución de Azul Alamar a 180 µL del medio RPMI 1640 en pocillos de control negativo. La microplaca se colocó en una cámara en la que se mantuvo constante la humedad, y el cultivo se inició a 27°C, y las células fueron observadas cada 24 horas. A las 120 horas de iniciar el cultivo, es decir, cuando el control de crecimiento se tornó rojo de forma obvia (forma reducida), se llevó a cabo una medida de la absorbancia a 570 nm usando un lector de microplacas (SPECTRAMAX 250, fabricado por Molecular Device).

Los compuestos de ensayo fueron evaluados en las respectivas concentraciones por triplicado. La tasa de inhibición del crecimiento (%) correspondiente a cada uno de los grupos con compuesto de ensayo añadido se determinó a través de la siguiente ecuación basada en un valor calculado restando un valor promedio de absorbancia del control negativo a un valor promedio de absorbancia del control de crecimiento y de los pocillos con compuesto añadido. Adicionalmente, se calculó la MIC<sub>80</sub> (concentración inhibitoria mínima; la concentración mínima a la que la tasa de inhibición del crecimiento es del 80% o más) a partir de la tasa de inhibición de crecimiento de cada compuesto de ensayo.

Tasa de inhibición de crecimiento (%) =  $[1 - (\text{valor promedio de absorbancia en los pocillos con compuesto añadido} - \text{valor promedio de absorbancia del control negativo}) / (\text{valor promedio de absorbancia de control de crecimiento} - \text{valor promedio de absorbancia de control negativo})] \times 100$

La Tabla 6 muestra los resultados. Se observó que la MIC<sub>80</sub> del clotrimazol como antimicótico es de 0,6250 µg/mL. Adicionalmente, se observó que los valores de MIC<sub>80</sub> de compuestos que tienen un esqueleto de imidazol, es decir, el Compuesto 1, el Compuesto 40 y el Compuesto 41, son de 0,6250 µg/mL, 10,0000 µg/mL y 5,0000 µg/mL, respectivamente. Por otro lado, se observó que los compuestos que no tienen esqueleto de imidazol presentan un valor de MIC<sub>80</sub> de 100 µg/mL, que es 100 veces o más el del clotrimazol (Compuesto 4, Compuesto 14 y trifenilmetanol) o no presentan efecto inhibitor sobre *Trichopyton mentagrophytes* incluso cuando los compuestos se añaden a una concentración de 100 µg/mL (Compuesto 3, Compuesto 5, Compuesto 6, trifenilmetilamina, trifenilmetano y aminodifenilmetano), y resultó imposible calcular valores de MIC<sub>80</sub>. Los resultados revelan que los compuestos que tienen esqueleto de imidazol no tienen actividad antimicótica. Por lo tanto, se observó que el inhibidor de producción de melanina de la presente invención es altamente seguro. Adicionalmente, se consideró que el efecto inhibitor sobre la producción de melanina del inhibidor de producción de melanina de la presente invención no se debe a una actividad antimicótica.

[Tabla 6]

Tabla 6

Componente añadido al medio	MIC <sub>80</sub>
	Concentración (µg/mL)
Clotrimazol	0,6250
Compuesto 1	0,6250
Compuesto 40	10,0000
Compuesto 41	5,0000
Compuesto 3	>100,0000
Compuesto 4	100,0000
Compuesto 5	>100,0000
Compuesto 6	>100,0000
Compuesto 14	100,0000
Trifenilmetilamina	>100,0000
Trifenilmetanol	100,0000
Trifenilmetano	>100,0000
Aminodifenilmetano	>100,0000

<Ejemplo de ensayo 7: Ensayo de medida de la actividad de tirosinasa usando melanocitos humanos normales cultivados>

(1) Preparación de disolución de proteínas

Se sembraron melanocitos humanos normales (fabricados por Kurabo Industries Ltd.) preparados a  $4 \times 10^5$  células/4 mL con medio completo para cultivo de melanocitos (fabricado por Kurabo Industries Ltd.) en 42 platillos con un diámetro de 6 cm en una cantidad de 4 mL por platillo y se cultivaron en una atmósfera de 5% de dióxido de carbono a 37°C durante 24 horas.

Las concentraciones del Compuesto 1, los Compuestos 3 a 5, el Compuesto 40, el Compuesto 41, trifenilmetilamina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), trifenilmetanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), trifenilmetano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y aminodifenilmetano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) se prepararon a entre 2,0 mM y 50 mM con dimetilsulfóxido (DMSO, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se mezclaron 15 µL de cada una de las disoluciones en 15 mL del medio completo para cultivo de melanocitos para preparar medio que incluye cada



uno de 2,0  $\mu\text{M}$  a 50  $\mu\text{M}$  de los compuestos. Adicionalmente, se preparó medio completo para cultivo de melanocitos que incluye 0,1% de DMSO.

5 Después de eso, el medio de todos los platillos se intercambió en las siguientes condiciones. Específicamente, se añadió a tres platillos 4 mL por platillo de medio fresco para cultivo de melanocitos que incluye 0,1% de DMSO (control), y a los otros 39 platillos se añadió 4 mL por platillo de medio ajustado para incluir de 2,0  $\mu\text{M}$  a 50  $\mu\text{M}$  de los compuestos, incluyendo tres platillos para cada concentración. A continuación, las células fueron cultivadas durante otros 3 días en las mismas condiciones de antes. Tras completar el cultivo, el medio de cultivo se retiró de los respectivos pocillos, y las células fueron lavadas con salino fisiológico tamponado con fosfato (PBS) y a continuación se separaron del fondo de los pocillos con medio que incluye tripsina y EDTA para preparar suspensiones celulares, seguido de centrifugación para recolectar las células. Las células recolectadas fueron suspendidas en salino fisiológico tamponado con fosfato (PBS) y recolectadas mediante centrifugación. Esta operación se repitió dos veces para lavar las células.

10 Se añadió a las células recolectadas una disolución de extracción de proteínas (0,5% de IGEAL-CA-630 (fabricado por Sigma-Aldrich Co.), 0,005% de dodecil sulfato sódico (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 0,025% de ácido desoxicólico (fabricado por Sigma-Aldrich Co.),  $1 \times 10^{-3}$  % de cóctel de inhibidor de proteasa (fabricado por Sigma-Aldrich Co.), y un tampón de fosfato sódico 50 mM (pH 6,8)), y las suspensiones se agitaron durante varios minutos y se dejaron reposar en hielo durante 30 minutos. Se llevó a cabo una centrifugación para separar los sobrenadantes y los precipitados, y los sobrenadantes fueron recogidos y a continuación diluidos de forma apropiada con la disolución de extracción de proteínas para preparar 15  $\mu\text{g}/20 \mu\text{L}$  de disoluciones de proteína.

## (2) Medida de la actividad de tirosinasa

20 Se disolvió 3-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina (L-DOPA, fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en un tampón de fosfato sódico 50 mM (pH 6,8) para preparar una disolución al 0,1% de L-DOPA (una disolución de un sustrato de tirosinasa).

25 La disolución de proteína preparada mediante el método anterior se calentó a 37°C y a continuación se añadió a una placa de 96 pocillos en una cantidad de 20  $\mu\text{L}$  por pocillo, y la disolución de L-DOPA al 0,1% calentada a 37°C de la misma manera que antes se añadió en una cantidad de 180  $\mu\text{L}$  por pocillo, seguido de la medida de la absorbancia a 405 nm durante 5 minutos a 37°C con un lector de placas (Novapath 680, fabricado por Bio-Rad).

30 Los compuestos de ensayo fueron evaluados en las respectivas concentraciones por triplicado. El valor promedio de absorbancia de la disolución de proteínas recolectadas de células sin compuesto de ensayo (control) se definió como el 100%, y se determinó la tasa de una absorbancia de una disolución de proteínas recolectada de células con compuesto de ensayo añadido (%) mediante la siguiente ecuación, y se calculó una actividad de tirosinasa.

Actividad de tirosinasa (%) = (absorbancia en el pocillo al que se añadió la disolución de proteínas recolectada de células con compuesto de ensayo añadido) / (absorbancia promedio en el pocillo al cual se añadió la disolución de proteínas de control) x 100

35 Cabe destacar que la actividad de tirosinasa medida aquí se estima que es proporcional a la cantidad de expresión de proteína tirosinasa en melanocitos humanos normales. Se considera que, en el caso en el que la actividad de tirosinasa es pequeña, la expresión de proteína tirosinasa está inhibida (incluyendo la inhibición de la maduración de la proteína tirosinasa inmadura).

40 La Tabla 7 muestra los resultados. Además, también se muestran en la tabla los resultados de inhibición de la producción de melanina mediante el tratamiento con los respectivos compuestos de ensayo, determinados con el mismo procedimiento del Ejemplo de ensayo 1.

45 La cantidad de producción de melanina cuando las células son tratadas con clotrimazol 2,5  $\mu\text{M}$  como antimicótico fue el 23,2% de la del control, y se observó un efecto inhibitor sobre la producción de melanina. Además, la actividad de tirosinasa de la proteína extraída de las células tratadas con la misma concentración de clotrimazol fue del 13,5% de la del control, y se consideró que el efecto inhibitor sobre la producción de melanina del clotrimazol se debió al efecto inhibitor sobre el nivel de expresión de la proteína tirosinasa. Por otra parte, en los casos de los Compuestos 3 a 6 y 14, la cantidad de melanina fue aproximadamente del 20 al 30% de la del control, y se observó que los compuestos inhibían la producción de melanina. Sin embargo, las actividades de tirosinasa cuando las células son tratadas con la misma concentración de los compuestos fueron casi las mismas que las del control, y se observó que los compuestos no presentan efecto inhibitor sobre el nivel de expresión de la proteína tirosinasa. Los resultados revelan que los efectos inhibidores sobre la producción de melanina de los compuestos se consideran que fueron proporcionados por un mecanismo diferente a la inhibición del nivel de expresión de proteína tirosinasa.

[Tabla 7]

Tabla 7

Componente añadido al medio	Concentración de tratamiento ( $\mu\text{M}$ )	Cantidad de melanina* (%/control)	Actividad de tirosinasa** (%/control)
Clotrimazol	2,5	23,2 $\pm$ 2,03	13,5 $\pm$ 0,77
Compuesto 1	4	29,5 $\pm$ 2,50	20,3 $\pm$ 1,89
Compuesto 40	20	44,7 $\pm$ 4,20	44,5 $\pm$ 5,78
Compuesto 41	15	34,1 $\pm$ 2,58	12,4 $\pm$ 2,12
Compuesto 3	10	22,3 $\pm$ 0,63	104,8 $\pm$ 3,87
Compuesto 4	2	34,2 $\pm$ 3,58	96,0 $\pm$ 5,49
Compuesto 5	4	16,8 $\pm$ 0,96	106,6 $\pm$ 4,14
Compuesto 6	4	17,2 $\pm$ 0,80	99,6 $\pm$ 3,31
Compuesto 14	40	37,9 $\pm$ 1,39	101,6 $\pm$ 3,86
Trifenilmetilamina	20	23,0 $\pm$ 2,41	104,2 $\pm$ 5,72
Trifenilmetanol	15	31,6 $\pm$ 2,39	108,6 $\pm$ 9,11
Trifenilmetano	15	32,2 $\pm$ 1,82	99,8 $\pm$ 7,94
Aminodifenilmetano	50	28,8 $\pm$ 2,03	103,3 $\pm$ 7,82

\* La tasa cuando la radioactividad promedio del control se define como el 100% se muestra como la cantidad de melanina, que presenta una media  $\pm$  desviación estándar de tres muestras.

5 \*\* La tasa cuando la absorbancia promedio del control se define como el 100% se muestra como la actividad de tirosinasa, que presenta una media  $\pm$  desviación estándar de tres muestras.

<Ejemplo de producción de referencia de preparación externa para la piel>

10 Según la formulación mostrada en la Tabla 8, se preparó un cosmético (loción) como preparación externa para la piel de la presente invención. Específicamente, los componentes de la formulación se calentaron a 80°C, se agitaron, se disolvieron y se enfriaron con agitación, para obtener la Loción 1. Del mismo modo indicado, se preparó una loción de Ejemplo comparativo 1 reemplazando el Compuesto 2 por agua, y se preparó una loción de Ejemplo comparativo 2 reemplazando el Compuesto 2 por arbutina.

[Tabla 8]

Tabla 8

Componente	p/p (%)
Compuesto 2	1
Aceite de ricino curado POE (60)	0,1
1,3-Butanodiol	5
Glicerina	2
Polietilen glicol 400	3
1,2-Pentanodiol	3
Goma xantana	0,1
Agua	85,8
Total	100

15

<Ejemplo de ensayo de referencia 8: Efecto inhibitor del Compuesto 2 sobre la pigmentación inducida por rayos ultravioleta en humanos>

20 Se examinaron los efectos inhibidores sobre la pigmentación de la Loción 1 y el cosmético del Ejemplo comparativo 2. Se fijaron dos zonas con un tamaño de 1,5 cm x 1,5 cm, que se dividieron en dos secciones por niveles respectivamente, en el costado medial del brazo de cada panelista voluntario para especificar un total de cuatro zonas. Las zonas fueron irradiadas con rayos ultravioleta con una dosis de eritema mínima (1 MED) una vez al día durante 3 días consecutivos, es decir, 3 veces. Desde el primer día hasta completar la irradiación, se aplicaron 50  $\mu\text{L}$  de cada

5 muestra una vez al día durante 28 días consecutivos. Una zona se quedó sin tratar. 24 horas después de completar la aplicación, se midió el brillo de la piel (valor  $L^*$ ) de cada zona de ensayo usando un colorímetro (CR-300, Konica Minolta Holdings, Inc.), y se calculó un valor  $\Delta L^*$  en base al valor  $L$  de la zona sin tratar. La Tabla 9 muestra los resultados. Según se hace más fuerte el grado de pigmentación, el valor  $L^*$  se hace más pequeño. Por lo tanto, se puede evaluar que, según el valor  $\Delta L^*$  se hace más grande, la pigmentación está más inhibida. El hecho sugiere que el cosmético que es la preparación externa para la piel de la presente invención tiene un excelente efecto inhibidor de la pigmentación. Se considera que éste es proporcionado por el efecto inhibidor sobre la producción de melanina del Compuesto 2 descrito anteriormente.

[Tabla 9]

10 Tabla 9

Muestra de ensayo	Valor $\Delta L^*$
Loción 1	1,42
Ejemplo comparativo 1	0,11
Ejemplo comparativo 2	0,62

<Ejemplo de ensayo 9: Efectos inhibidores de otros compuestos sobre la pigmentación inducida por rayos ultravioletas en humanos>

15 Las Lociones 2 a 6 que incluyen los Compuestos 1, 3, 4 a 6, respectivamente, se prepararon del mismo modo que en el caso de la Loción 1, y se examinaron los efectos inhibidores sobre la pigmentación del mismo modo que en el Ejemplo de ensayo 8. La Tabla 10 muestra los resultados. Se observó que todas las lociones presentan excelentes efectos inhibidores de la pigmentación.

[Tabla 10]

Tabla 10

Muestra de ensayo	Valor $\Delta L^*$
Loción 2 (Compuesto 1)	1,37
Loción 3 (Compuesto 3)	1,28
Loción 4 (Compuesto 4)	1,20
Loción 5 (Compuesto 5)	1,18
Loción 6 (Compuesto 6)	1,32

20

<Ejemplo de producción de referencia 2 de preparación externa para la piel>

25 Según la formulación mostrada en la Tabla 11, se preparó un cosmético como composición externa para la piel de la presente invención (Líquido lechoso 1). Específicamente, los componentes A, B y C fueron calentados hasta 80°C, y el componente C se añadió gradualmente al componente B con agitación para neutralizar la disolución, y el componente C se añadió gradualmente con agitación, seguido de homogeneización de partículas emulsionadas usando un hommezclador, para obtener un líquido lechoso. Del mismo modo indicado anteriormente, se preparó un líquido lechoso del Ejemplo comparativo 3 reemplazando el Compuesto 2 por agua.

[Tabla 11]

Tabla 11

Componente	Parte(s) en peso
A	
Cetil 2-etilhexanoato	15
Sorbitán monoestearato	0,3
Alcohol selaquílico	0,5
Compuesto 2	1
B	
1,3-Butanodiol	8
Glicerina	2

Goma xantana	0,1
Pemulen TR-2 (Copolímero de ácido acrílico-alquil metacrilato)	0,2
Metilparaben	0,2
Agua	42,6
C	
Hidróxido potásico	0,1
Agua	30
<hr/>	
Total	100

<Ejemplo de ensayo de referencia 10: Efecto inhibidor del Compuesto 2 sobre la pigmentación inducida por rayos ultravioleta en humanos>

5 El efecto inhibidor de la pigmentación del Compuesto 2 se examinó usando el líquido lechoso 1 y el cosmético del Ejemplo comparativo 3. El primer día del ensayo, se fijaron dos zonas con un tamaño de 1,5 cm x 1,5 cm en el costado medial del brazo de cada panelista voluntario, y se midió el brillo de la piel (valor L\*) de cada zona de ensayo usando un colorímetro (CR-300, Konica Minolta Holdings, Inc.). Después de la medida del brillo de la piel, desde el primer día del ensayo, las zonas de ensayo fueron irradiadas con rayos ultravioleta en una dosis de eritema mínima (1 MED) una vez al día durante 3 días consecutivos, es decir, 3 veces en total. Desde el día inmediatamente después de completar la tercera irradiación de rayos ultravioleta, se aplicaron 50 µL de cada muestra 3 veces al día durante 28 días consecutivos. 24 horas después de completar la aplicación, se midió el brillo de la piel (valor L\*) en cada zona de ensayo usando un colorímetro (CR-300, Konica Minolta Holdings, Inc.), y se calculó un valor  $\Delta L^*$  en base al valor L de del primer día del ensayo. Según se hace más fuerte el grado de pigmentación, el valor L\* se hace más pequeño. Por lo tanto, se puede evaluar que, según el valor  $\Delta L^*$  se hace más grande, la pigmentación está más inhibida. La Tabla 15 muestra los resultados. Los resultados sugieren que el líquido lechos 1 que es la preparación externa para la piel de la presente invención tiene un excelente efecto inhibidor de la pigmentación. Se considera que éste es proporcionado por el efecto inhibidor sobre la producción de melanina del Compuesto 2 descrito anteriormente.

[Tabla 12]

Tabla 12

Muestra de ensayo	Valor $\Delta L^*$
Líquido lechoso 1	-2,74
Ejemplo comparativo 3	-3,54

20

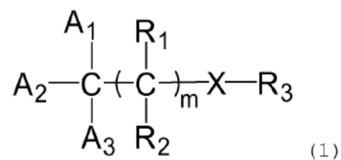
#### Aplicabilidad industrial

La presente invención se puede aplicar a una preparación externa para la piel tal como un cosmético blanqueador de la piel.

**REIVINDICACIONES**

1. El uso no terapéutico de un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1) (excluyendo el clotrimazol) y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para mejorar la pigmentación, para blanquear la piel, o para mejorar las manchas por la edad a través de la inhibición de la producción de melanina, en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) no tiene un anillo de imidazol:

5

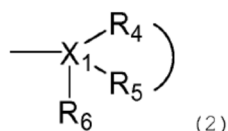


en donde A1, A2 y A3 se seleccionan de forma independiente entre fenilo y piridilo, que pueden tener un sustituyente, y un número total de átomos de carbono incluidos en A1, A2 y A3 es de 6 a 50;

m representa un número entero de 0;

10

R3 es, junto a X, un grupo representado por la siguiente fórmula general (2):



en donde X1 representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R4 y R5 están unidos el uno al otro para formar, junto con X1, un anillo heterocíclico insaturado no aromático, o un anillo heterocíclico o anillo de hidrocarburo saturado que tiene entre 2 y 8 átomos de carbono y puede tener un sustituyente seleccionado entre un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un alquiloxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, amino y oxo; y

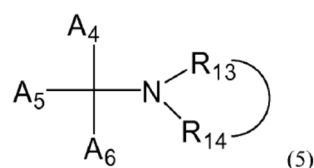
15

R6 representa un átomo de hidrógeno, siempre que R6 esté ausente cuando X1 representa un átomo de carbono y el anillo de hidrocarburo representa un anillo aromático, y cuando X1 representa un átomo de nitrógeno.

20

2. El uso no terapéutico según la reivindicación 1, en donde un sustituyente de fenilo y piridilo se selecciona de forma independiente entre hidroxilo, un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y un alquiloxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

3. El uso no terapéutico según la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula general (5):



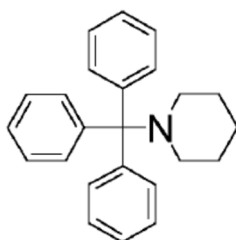
25

en donde A4, A5 y A6 se seleccionan de forma independiente entre fenilo y piridilo, que pueden estar sustituidos con metilo, metoxi o hidroxilo; y

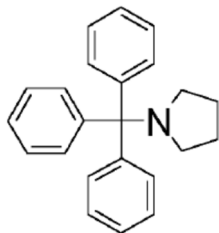
R13 y R14 están unidos el uno al otro para formar, junto con el átomo de nitrógeno representado por N, un anillo heterocíclico saturado que tiene 4 o 5 átomos de carbono y que puede estar sustituido con hidroxilo u oxo.

30

4. El uso no terapéutico según la reivindicación 3, en donde el compuesto representado por la fórmula general (5) se selecciona entre 1-(trifenilmetil)piperidina (Compuesto 5) y 1-(trifenilmetil)pirrolidina (Compuesto 6):

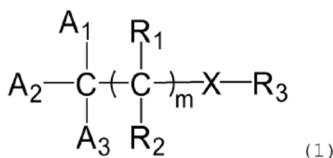


1-(Trifenilmetil)piperidina (Compuesto 5); y



1-(Trifenilmetil)pirrolidina (Compuesto 6)

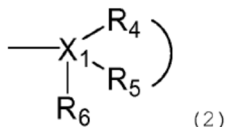
- 5 **5.** El uso no terapéutico de un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1) (excluyendo el clotrimazol) y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para mejorar la pigmentación, para blanquear la piel, o para mejorar las manchas por la edad a través de la inhibición de la producción de melanina, en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) no tiene un anillo de imidazol:



- 10 en donde A1 representa un átomo de hidrógeno, A2 y A3 se seleccionan de forma independiente entre fenilo y piridilo, que pueden tener un sustituyente, y un número total de átomos de carbono incluidos en A1, A2 y A3 es de 6 a 50;

m representa un número entero de 0;

R3 es, junto a X, un grupo representado por la siguiente fórmula general (2):



- 15 en donde X1 representa un átomo de nitrógeno;

R4 y R5 están unidos el uno al otro para formar, junto con X1, un anillo de pirrolidina y puede tener un sustituyente seleccionado entre un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un alquiloxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, amino y oxo; y

R6 no está presente.

- 20 **6.** El uso no terapéutico según la reivindicación 5, en donde un sustituyente de fenilo y piridilo de A2 y A3 se selecciona de forma independiente entre hidroxilo, un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y un alquiloxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

**7.** El uso no terapéutico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el inhibidor de la producción de melanina tiene una MIC<sub>80</sub> 10 veces o más superior a la del clotrimazol.

- 25 **8.** El uso no terapéutico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el inhibidor de la producción de melanina no tiene un efecto de inhibición de la expresión de la proteína tirosinasa a una dosis efectiva mínima para la inhibición de la producción de melanina.

- 30 **9.** El uso no terapéutico de una preparación externa para la piel para mejorar la pigmentación, para blanquear la piel, o para mejorar las manchas por la edad a través de la inhibición de la producción de melanina en la piel, que comprende el compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

**10.** El uso no terapéutico según la reivindicación 9, que comprende el compuesto en una cantidad de 0,001 % p/p a 10 % p/p con respecto a la cantidad total de la preparación.

**11.** El uso no terapéutico según la reivindicación 9 o 10, en donde la preparación es un cosmético.