(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 820 651**

(51) Int. CI.:

A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
C07C 33/28 (2006.01)
C07C 33/48 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2016 PCT/EP2016/080891**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.06.2017 WO17102790**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2016 E 16809412 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 3389606**

(54) Título: **Analógicos biaromáticos de vitamina D**

(30) Prioridad:

18.12.2015 EP 15201109

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.04.2021

(73) Titular/es:

DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

(72) Inventor/es:

BENDIK, IGOR;
GEOTTI-BIANCHINI, PIERO;
HEIDL, MARC;
JACKSON, EILEEN y
SCHLIFKE-POSCHALKO, ALEXANDER

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

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

Analógicos biaromáticos de vitamina D

La presente invención se refiere a compuestos biaromáticos novedosos que son análogos de la vitamina D. La invención se refiere también a procesos para su preparación y a preparaciones cosméticas, dermatológicas y farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos.

La vitamina D comprende un grupo de compuestos liposolubles, que son esenciales, por ejemplo, para mantener el equilibrio de calcio y fosfato en el cuerpo, formar y mantener huesos sanos, controlar la división y la especialización celular y modular el sistema inmunológico.

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha confirmado que la ingesta dietética de vitamina D ha demostrado tener beneficios para la salud:

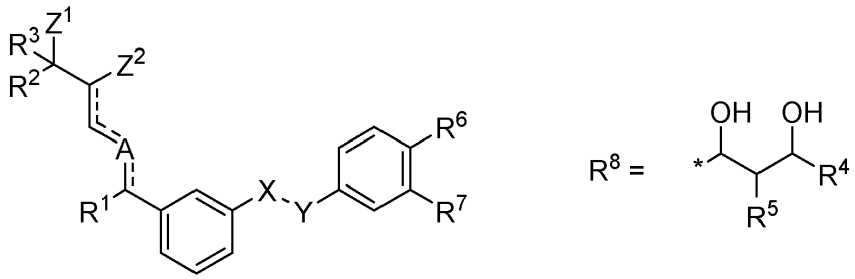
- La vitamina D contribuye al funcionamiento normal del sistema inmunológico.
- La vitamina D contribuye al desarrollo normal de huesos y dientes.
- La vitamina D puede reducir el riesgo de las caídas. Las caídas son un factor de riesgo de fracturas óseas.
- Se ha establecido una relación entre la ingesta de calcio, ya sea solo o en combinación con vitamina D, y la reducción de la pérdida de densidad mineral BMD ósea, lo que puede contribuir a reducir el riesgo de fractura ósea.
- Se ha establecido una relación entre la ingesta dietética de vitamina D y una contribución al funcionamiento normal del sistema inmunológico y la respuesta inflamatoria, el mantenimiento de la función muscular normal y el mantenimiento de la función cardiovascular normal. Se asume que la población diana es la población general.
- El calcio y la vitamina D son necesarios para el mantenimiento de un hueso normal.
- Se ha establecido una relación entre la ingesta dietética de vitamina D y el mantenimiento de huesos y dientes normales, la absorción y la utilización de calcio y fósforo y unas concentraciones normales de calcio en sangre, y una división celular normal.
- La vitamina D es necesaria para el crecimiento y el desarrollo normal de los huesos en niños.
- El calcio y la vitamina D pueden reducir la pérdida de mineral óseo en mujeres posmenopáusicas. La baja densidad mineral ósea es un factor de riesgo en el desarrollo de fracturas óseas osteoporóticas.

Además, algunos estudios han indicado que la vitamina D puede tener efectos anticancerígenos y que la deficiencia de vitamina D o un estado bajo de vitamina D pueden estar relacionados con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunitarias, respuestas inmunitarias hiperactivas del cuerpo atacando sus propias células y sus propios órganos. La amplitud y la magnitud de la actividad de la vitamina D sugieren un potencial para el tratamiento de varias enfermedades y trastornos.

También se ha demostrado que los análogos de vitamina D recientemente desarrollados tienen muchas propiedades terapéuticas de la vitamina D y varios se han analizado o se están analizado en ensayos preclínicos y clínicos para el tratamiento de varios tipos de cáncer y osteoporosis, así como de inmunosupresión.

El documento US 2004/0224929 A1 describe análogos de vitamina D que muestran actividad biológica, pero la divulgación de este documento no podría dirigir al experto en la técnica a la presente invención.

Sorprendentemente se ha descubierto ahora que los nuevos compuestos según la fórmula (I)



(I)

en la que

- X e Y son ambos -CH_2-, o uno de X e Y es -CH_2- y el otro es - O-; y
- R^1 es un grupo metilo o un grupo etilo; y
- A es carbono u oxígeno; y
- uno de Z^1 y Z^2 representa un grupo hidroxilo y el otro es un átomo de hidrógeno; y
- R^2 y R^3, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo CF_3, o R^2 y R^3, junto con el carbono al que están unidos forman un grupo ciclopropilo; y
- en la que las líneas de puntos/continuas (------) representan un enlace carbono-carbono sencillo o un enlace carbono-carbono doble, con la condición de que, si dos de dichos enlaces son enlaces dobles, estos enlaces están conjugados; y
- uno de R^6 y R^7 representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un radical R^8, en el que

  R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo $(CH_2)_nOR^9$ en el que n es 1, 2, 3 o 4; y R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo $(CH_2)_nOR^{10}$ en el que n es 1, 2 o 3,

  en los que R^9 y R^{10}, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo,

son muy eficaces en aplicaciones cosméticas, dermatológicas y farmacéuticas.

Compuestos particularmente preferidos en todas las formas de realización según la presente invención son compuestos de fórmula (I) en los que R^1 es etilo.

Además, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en los que A es carbono, además se prefieren aquellos en los que A es carbono y dos de las líneas discontinuas/continuas son dobles enlaces conjugados.

Además, se prefiere que Z^2 representa el grupo hidroxilo, si R^2 y R^3, junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo.

Además, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en los que R^2, R^3 independientemente uno de otro, representan un grupo etilo, o un grupo CF_3.

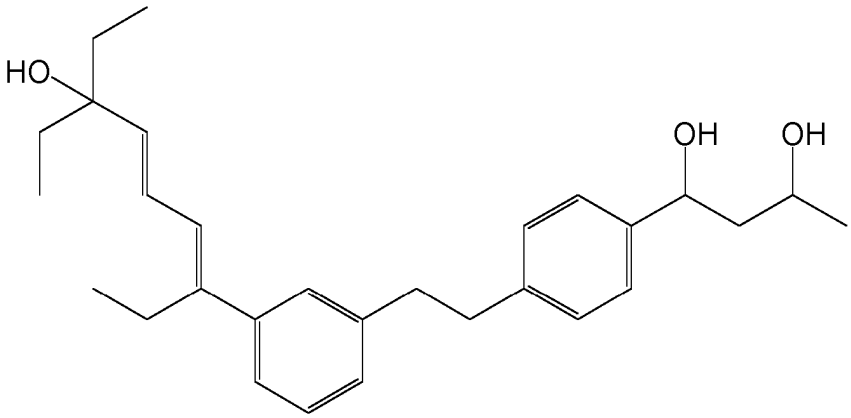
Además, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en los que R^4 y R^5 son diferentes y representan un átomo de hidrógeno y un grupo metilo.

Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I) en los que R^2, R^3 se seleccionan, independientemente uno de otro, de etilo o trifluorometilo y R^4 y R^5 son diferentes y representan un átomo de hidrógeno y un grupo metilo.

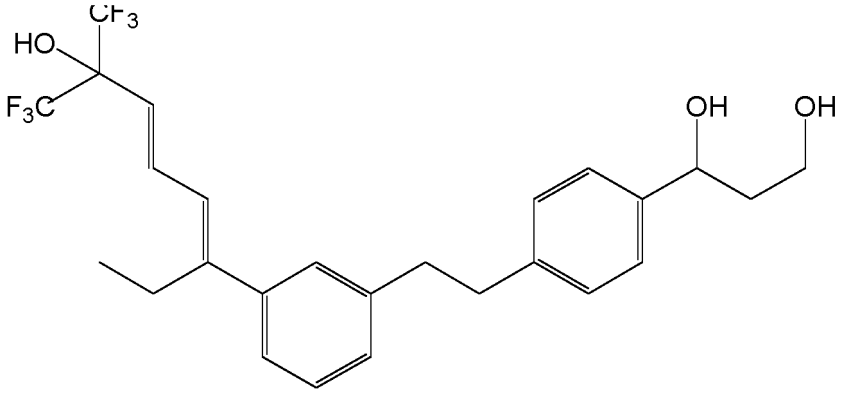
Se entenderá que la presente invención abarca (cuando proceda) los compuestos según la presente invención como isómeros ópticamente puros, tales como, por ejemplo, enantiómeros puros, o como mezcla de diferentes isómeros, tales como, por ejemplo, racematos.

La presente invención se refiere además a los procesos para la preparación de los compuestos indicados anteriormente.

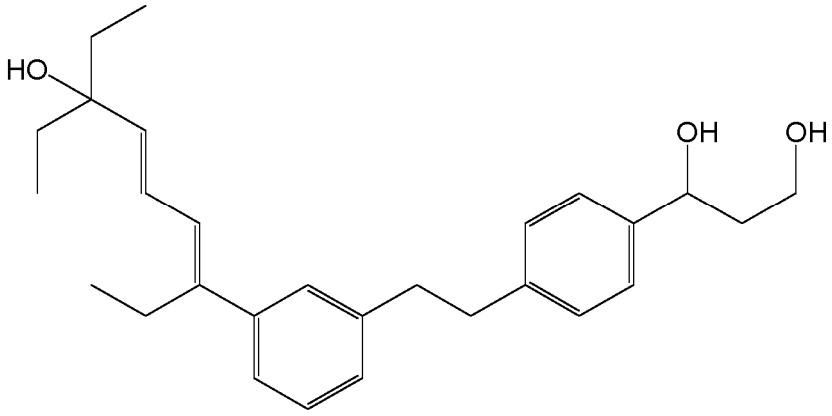
Los compuestos particularmente preferidos para todas las formas de realización según la presente invención son los compuestos según las fórmulas I-a, I-b, I-c, I-d I-e y/o I-f, tal como se enumeran a continuación:



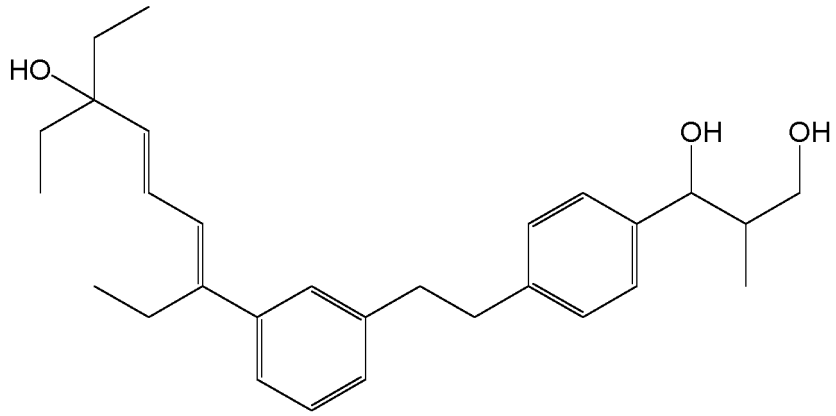
1-(4-(3-((*3E,5E*)-7-etil-7-hidroxinona-3,5-dien-3-il)fenetil)fenil)butano-1,3-diol
(I-a)



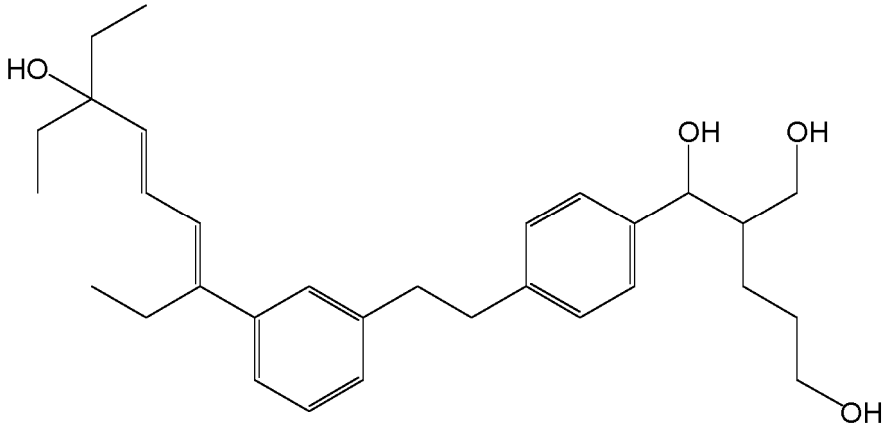
1-(4-(3-((*3E,5E*)-8,8,8-trifluoro-7-hidroxi-7-(trifluorometil)octa-3,5-dien-3-il)fenetil)fenil)propano-1,3-diol
(I-b)



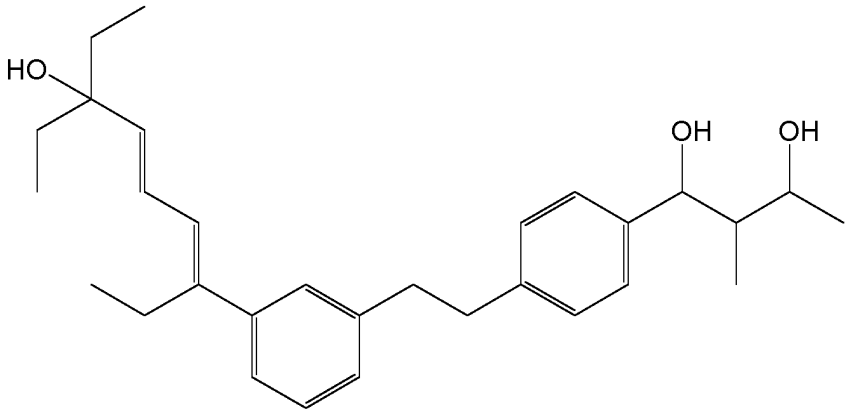
1-(4-(3-((*3E,5E*)-7-etil-7-hidroxinona-3,5-dien-3-il)fenetil)fenil)propano-1,3-diol
(I-c)



1-(4-(3-((*3E,5E*)-7-etil-7-hidroxinona-3,5-dien-3-il)fenetil)fenil)-2-metilpropano-1,3-diol
(I-d)



1-(4-(3-((*3E,5E*)-7-etil-7-hidroxinona-3,5-dien-3-il)fenetil)fenil)-2-(hidroximetil)pentano-1,5-diol
(I-e)



1-(4-(3-((*3E,5E*)-7-etil-7-hidroxinona-3,5-dien-3-il)fenetil)fenil)-2-metilbutano-1,3-diol
(I-f)

Los compuestos según la invención tienen propiedades biológicas análogas a las de la vitamina D, especialmente las propiedades de transactivación de los elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE), tales como una actividad agonista con respecto a receptores de vitamina D o de sus derivados. Por vitaminas D o sus derivados se entienden, por ejemplo, los derivados de la vitamina D2 o D3 y en particular la 1,25-dihidroxi-vitamina D3 (calcitriol).

Esta actividad agonista con respecto a receptores de vitamina D o sus derivados se puede demostrar *in vitro* mediante procedimientos reconocidos en el campo del estudio de la transcripción génica (Hansen et al., The Society For Investigative Dermatologie, vol. 1, Nº 1, abril de 1996).

A modo de ejemplo, la actividad agonista del receptor de vitamina D humano (VDR) de los compuestos reivindicados se puede evaluar utilizando un ensayo de transactivación basado en células en una línea celular eucariota. Después

de una cotransfección, utilizando un constructo de plásmido reportero y un constructo de receptor híbrido que contiene el dominio de unión a ligando del VDR humano enlazado al dominio de unión a ADN del factor de transcripción de levadura GAL4, las células cultivadas se estimularon mediante los agonistas del VDR. El receptor híbrido VDR-GAL4 se une a los agonistas del VDR y transactiva la expresión del reportero de luciferasa a través de los elementos de respuesta a GAL4 en el promotor del gen de la luciferasa (constructo reportero). La unión y transactivación del agonista de VDR se determina midiendo la actividad de luminiscencia de la luciferasa. La concentración eficaz de activación semimáxima (CE_{50}) se determinó para los agonistas del VDR mediante experimentos de respuesta a la dosis. Los detalles del procedimiento de protocolo de este ensayo según la invención se describen en la sección de ejemplos.

Los compuestos según la invención tienen una marcada actividad en el campo de la proliferación y/o la diferenciación celular y en el campo de la hiperproliferación de tejidos de origen ectodérmico (piel, epitelio, etc.), ya sean benignos o malignos. Por ejemplo, pueden utilizarse ventajosamente para promover la cicatrización de heridas. Los compuestos según la invención se pueden utilizar además para combatir los deterioros en la integridad dérmica asociados con la edad, es decir, para suavizar los signos del envejecimiento de la piel (por ejemplo, arrugas o líneas finas), ya sean fotoinducidos o cronológicos y/o para tratar trastornos de cicatrización. Además, son especialmente adecuados en los siguientes campos de tratamiento:

- dolencias dermatológicas vinculadas a un trastorno de queratinización que afecta a la diferenciación y la proliferación tales como acné común, puntos negros, polimorfos, rosácea, acné noduloquístico, acné conglobata, acné senil, acné secundario tal como acné solar, medicinal o profesional;
- dolencias dermatológicas con un componente inflamatorio y/o inmunoalérgico, con o sin trastorno de proliferación celular, y tales como todas las formas de psoriasis, ya sea cutánea, mucosa o ungueal, e incluso reumatismo psoriásico, o si no atopia cutánea, tal como eccema atópico o atopia respiratoria, o si no hipertrofia gingival;
- dolencias dermatológicas o generales con un componente inmunológico; dermatitis atópica; psoriasis;
- trastornos de la función sebácea tales como hiperseborrea del acné o seborrea simple;
- trastornos cutáneos debidos a la exposición a rayos UV, envejecimiento de la piel, ya sea fotoinducido o cronológico, pigmentaciones y queratosis actínicas, o cualquier patología asociada al envejecimiento cronológico o actínico;
- trastornos de cicatrización o estrías, tratamiento de piel xerótica;
- dolencias inflamatorias tales como artritis, dolencias de origen vírico a nivel cutáneo o general, tal como el síndrome de Kaposi;
- dolencias oftalmológicas, especialmente corneopatía;
- estados cancerosos o precancerosos de cánceres que han sido o pueden ser inducidos por receptores de vitamina D, tales como cáncer de mama, leucemia, síndromes y linfomas mielodisplásicos, carcinomas de las células del epitelio de Malpighi y cánceres gastrointestinales, melanomas y osteosarcoma;
- trastornos relacionados con las funciones del folículo piloso, tales como alopecia de diferentes orígenes, especialmente alopecia debida a quimioterapia o radiación;
- dolencias inmunitarias, tales como enfermedades autoinmunitarias, diabetes mellitus de tipo 1, esclerosis múltiple, lupus y dolencias de tipo lupus, asma, glomerulonefritis; disfunciones selectivas del sistema inmunológico, tales como SIDA, tuberculosis, rechazo inmunológico; trastornos de modulación inmunitaria, tales como en el caso de déficits inmunitarios innatos, infecciones del aparato respiratorio superior, gripe, alergias cutáneas;
- deficiencias de vitamina D y otras dolencias de la homeostasis de minerales en el plasma y los huesos, tales como raquitismo, raquitismo resistente a la vitamina D, osteomalacia, osteoartritis, osteoporosis, especialmente en el caso de mujeres menopáusicas, osteodistrofia renal o dolencias de la función paratiroides; dolores musculares y trastornos relacionados con la debilidad, tales como sarcopenia y caídas;
- dolencias del sistema cardiovascular tales como arteriosclerosis, hipertensión, función pulmonar o infarto de miocardio; así como diabetes no insulinodependiente y déficits relacionados con la cognición, tales como demencia y enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos según la invención son especialmente adecuados para el tratamiento de las alteraciones de la integridad dérmica asociadas a la edad y la cicatrización de heridas. Se pueden utilizar ventajosamente en el campo cosmético, en particular en productos para la higiene corporal y capilar y especialmente en productos para el cuidado de la piel (incluida la cara). Estos productos pueden ser útiles, por ejemplo, en el tratamiento de pieles con tendencia

al acné, para combatir el aspecto graso de la piel y/o el cabello, en la protección frente a los efectos nocivos del sol o en el tratamiento de pieles fisiológicamente secas. Pueden utilizarse para prevenir defectos en la estructura y la función de la piel fotoinducidos o inducidos por la edad, envejecimiento fotoinducido o cronológico y síntomas asociados con los mismos, tales como adelgazamiento de la piel, formación de arrugas y líneas finas.

Así, la invención también se refiere a un procedimiento para suavizar arrugas y/o líneas finas y/o disminuir su volumen y profundidad, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de aplicar una composición cosmética según la presente invención con todas las definiciones y preferencias indicadas en el presente documento a la zona afectada.

El término "composición cosmética" se refiere a composiciones que se utilizan para tratar, cuidar o mejorar el aspecto de la piel y/o el cuero cabelludo. Composiciones cosméticas particularmente ventajosas son composiciones para el cuidado de la piel y/o la cara.

Las composiciones cosméticas según la invención (es decir, las composiciones que contienen al menos un compuesto según la invención) están previstas preferentemente para la aplicación tópica, que debe entenderse como la aplicación externa a sustancias queratinosas, tales como, en particular, la piel.

Las composiciones cosméticas de la presente invención se pueden formular como una amplia diversidad de tipos de producto, que incluyen cremas, ceras, pastas, ungüentos, lociones, leches, espumas, geles, aceites, tónicos, aerosoles y pulverizaciones. Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) se formulan en lociones, cremas, geles y pulverizaciones. Estas formas de producto pueden utilizarse para diversas aplicaciones, que incluyen, pero sin limitación, lociones para las manos y el cuerpo, cremas faciales, humectantes faciales, preparaciones antienvejecimiento, maquillajes que incluyen bases de maquillaje y similares. Los componentes adicionales necesarios para formular dichos productos varían según el tipo de producto y pueden elegirse de forma rutinaria por parte del experto en la técnica.

La cantidad del compuesto de fórmula (I) en la composición cosmética según la presente invención es de al menos 0,1 ppm (el 0,00001% en peso) con respecto al peso total de la composición cosmética. En todas las formas de realización de la presente invención, la cantidad del compuesto de fórmula (I) se selecciona preferentemente en el intervalo de aproximadamente el 0,00001 al 0,5% en peso, de forma más preferida en el intervalo del 0,00001 al 0,1% en peso, de la forma más preferida en el intervalo del 0,0001 al 0,1% en peso con respecto al peso total de la composición cosmética. La cantidad del compuesto de fórmula (I) se puede ajustar por parte de un experto en la técnica para lograr el efecto beneficioso deseado.

Las composiciones cosméticas según la presente invención se pueden preparar mediante procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, mezclando un compuesto de fórmula (I) con un vehículo cosméticamente aceptable.

El término "vehículo cosméticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un medio fisiológicamente aceptable que es compatible con sustancias queratinosas. Los vehículos adecuados (también conocidos como "bases cosméticas" o "formulaciones base cosméticas") son bien conocidos en la técnica y se seleccionan basándose en la aplicación (el uso final). Preferentemente, los vehículos de la presente invención son adecuados para su aplicación a la piel y constituyen, por ejemplo, cremas, leches, lociones, ungüentos, soluciones, pulverizaciones, mascarillas, sueros, hidrodispersiones, bases de maquillaje, cremas de gel, geles, etc. Dichos vehículos son bien conocidos por el experto en la técnica y pueden incluir preferentemente uno o más aceites vehículo cosméticos y otros ingredientes cosméticos para producir una amplia diversidad de productos para el cuidado de la piel.

En consecuencia, las composiciones cosméticas de la invención (incluido el vehículo) pueden incluir tanto ingredientes solubles en agua como ingredientes solubles en aceite y pueden comprender coadyuvantes y aditivos cosméticos convencionales, tales como agua, sustancias grasas, aceites (esenciales), ceras, disolventes orgánicos, conservantes/antioxidantes, estabilizantes, siliconas, espesantes, suavizantes, emulsionantes, agentes antiespumantes, componentes estéticos (tales como fragancias), tensioactivos, polímeros aniónicos, catiónicos, no iónicos o anfóteros o mezclas de los mismos, propulsores, agentes acidificantes o basificantes, tintes, colorantes/sustancias con actividad colorante, abrasivos, absorbentes, agentes quelantes y/o agentes secuestrantes, materiales de carga líquidos o sólidos, diluyentes, excipientes, astringentes, pigmentos o cualquier otro ingrediente que entre habitualmente en la formulación de dichas composiciones.

Según la presente invención, las composiciones cosméticas según la invención también pueden comprender ingredientes cosméticamente activos adicionales que se utilizan convencionalmente en una composición cosmética, tales como especialmente: agentes humectantes; agentes despigmentantes, tales como hidroquinona, ácido azelaico, ácido cafeico o ácido kójico; emolientes; agentes hidratantes, tales como glicerol, PEG 400, tiamorfolinona y sus derivados o urea; agentes antifúngicos, tales como ketoconazol o polimetilen-4,5-isotiazolin-3-onas; agentes que favorecen el recrecimiento del cabello, tales como minoxidilo (3-óxido de 2,4-di-amino-6-piperidinopirimidina) y sus derivados, diazóxido (1,1-dióxido de 7-cloro-3-metil-1,2,4-benzo-tiadiazina) y fenitoína (5,5-difenil-imidazolidin-2,4-diona); agentes antiinflamatorios no esteroideos; carotenoides, especialmente betacaroteno.

Los ejemplos de ingredientes activos incluyen además agentes para aclarar la piel; filtros UV; agentes para el tratamiento de la hiperpigmentación; agentes para la prevención o la reducción de la inflamación; agentes reafirmantes, hidratantes, calmantes y/o energizantes, así como agentes para mejorar la elasticidad y la barrera cutánea.

Los ingredientes cosméticamente activos útiles en la presente invención, en algunos casos, pueden proporcionar más de un beneficio u operar mediante más de un modo de acción.

Además, los (uno o más) compuestos según la invención se pueden utilizar ventajosamente en combinación con retinoides, en asociación con antioxidantes, con alfa-hidroxiácidos o alfa-cetoácidos o sus derivados, o también con bloqueadores de canales iónicos. Los alfa-hidroxiácidos o alfa-cetoácidos preferidos o sus derivados según la invención son, por ejemplo, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido glicérico, ácido ascórbico, así como sus sales, amidas y/o ésteres.

Ejemplos de excipientes cosméticos, diluyentes, coadyuvantes, aditivos así como ingredientes activos que se utilizan comúnmente en la industria del cuidado de la piel que son adecuados para su uso en las composiciones cosméticas de la presente invención se describen, por ejemplo, en el International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook de Personal Care. Product Council (http://www.personalcarecouncil.org/), accesible a través de INFO BASE en línea (http://online.personalcarecouncil.org/jsp/Home.jsp), sin limitarse a los mismos.

Las cantidades necesarias de los ingredientes activos, así como los excipientes cosméticos, diluyentes, coadyuvantes, aditivos, etc., pueden determinarse fácilmente por el experto basándose en la forma y la aplicación deseadas del producto. Los ingredientes adicionales pueden añadirse a la fase oleosa, a la fase acuosa o por separado según se considere apropiado.

Por supuesto, la persona experta en esta técnica se encargará de seleccionar los ingredientes adicionales opcionales mencionados anteriormente y sus cantidades de forma que los efectos ventajosos del compuesto o de los compuestos según la invención no se vean, o no se vean sustancialmente, afectados de forma perjudicial por la adición o las adiciones previstas.

También son ventajosas las composiciones dermatológicas que contienen al menos un compuesto según la invención y están previstas para el tratamiento de la piel y/o el tratamiento de las membranas mucosas. Pueden estar presentes en forma de pomadas, cremas, leches, ungüentos, polvos, hisopos humedecidos, soluciones, geles, pulverizaciones, lociones o suspensiones o en forma de parches y/o hidrogeles u otras formas de dosificación que permitan una liberación controlada.

Las composiciones dermatológicas descritas anteriormente contienen uno o más compuestos según la invención en una concentración de entre el 0,00001 y el 2% en peso, preferentemente entre el 0,0001 y el 1% en peso, con respecto al peso total de la composición, dependiendo de la indicación clínica.

Según la presente invención, las composiciones dermatológicas según la invención también pueden comprender ingredientes dermatológicamente activos adicionales que se utilizan convencionalmente en una composición dermatológica, tales como, especialmente, agentes antiseborreicos o antiacné, tales como S-carboximetilcisteína, S-bencilcisteamina, sus sales y sus derivados o peróxido de benzoílo; corticosteroides; agentes antipsoriásicos, tales como antralina y sus derivados y finalmente eicoésteres y amidas.

Las composiciones cosméticas o dermatológicas según la presente invención pueden encontrarse en forma de suspensión o dispersión en disolventes o sustancias grasas, o alternativamente en forma de emulsión o microemulsión (en particular de tipo aceite en agua (O/W) o agua en aceite (W/O), de tipo silicona en agua (Si/W) o agua en silicona (W/Si), emulsión PIT, emulsión múltiple (por ejemplo, de tipo aceite en agua en aceite (O/W/O) o agua en aceite en agua (W/O/W)), emulsión Pickering, hidrogel, gel alcohólico, lipogel, solución monofásica o multifásica o dispersión vesicular u otras formas habituales, que también se pueden aplicar mediante depósitos, tales como mascarillas o como pulverizaciones.

Si la composición es una emulsión, tal como en particular una emulsión O/W, W/O, Si/W, W/Si, O/W/O, W/O/W o una emulsión Pickering, entonces la cantidad de la fase oleosa presente en dichas emulsiones cosméticas es preferentemente de al menos el 10% en peso, tal como en el intervalo del 10 al 60% en peso, preferentemente en el intervalo del 15 al 50% en peso, de la forma más preferente en el intervalo del 15 al 40% en peso, con respecto al peso total de la composición cosmética.

En una forma de realización preferida, la composición según la presente invención se encuentra en forma de una emulsión de aceite en agua (O/W) que comprende una fase oleosa dispersada en una fase acuosa en presencia de un emulsionante O/W. La preparación de dichas emulsiones O/W es bien conocida por un experto en la técnica.

Si la composición según la invención es una emulsión O/W, entonces contiene ventajosamente al menos un emulsionante O/W o Si/W seleccionado de la lista de estearato-citrato de glicerilo, estearato de glicerilo AE (autoemulsionante), ácido esteárico, sales de ácido esteárico, 3-metilglucosadiestearato de poliglicerilo. Otros emulsionantes adecuados son ésteres de fosfato y sus sales, tales como fosfato de cetilo (por ejemplo tal como Amphisol® A de DSM Nutritional Products Ltd.), cetilfosfato de dietanolamina (por ejemplo tal como Amphisol® DEA de DSM Nutritional Products Ltd.), cetilfosfato de potasio (por ejemplo tal como Amphisol® K de DSM Nutritional Products Ltd.), cetearilsulfato de sodio, gliceril-oleato-fosfato de sodio, fosfato de glicéridos vegetales hidrogenados y mezclas de los mismos. Otros emulsionantes adecuados son oleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, isoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, cetearilglucósido, laurilglucósido, decilglucósido, estearoilglutamato de sodio, poliestearato de sacarosa y poliisobuteno hidratado. Además, se pueden utilizar uno o más polímeros sintéticos como emulsionantes. Por ejemplo, copolímero de PVP-eicoseno, polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30 y mezclas de los mismos.

El, al menos un, emulsionante O/W, respectivamente Si/W, se utiliza preferentemente en una cantidad del 0,5 al 10% en peso, en particular en el intervalo del 0,5 al 6% en peso, de forma más preferida en el intervalo del 0,5 al 5% en peso, de la forma más preferida en el intervalo del 1 al 4% en peso, con respecto al peso total de la composición cosmética.

Los emulsionantes O/W particularmente adecuados para su uso en las composiciones cosméticas según la invención comprenden emulsionantes de ésteres de fosfato, tales como ventajosamente etilfosfato de alquilo 8-10, fosfato de alquilo C9-15, fosfato de ceteareth-2, fosfato de ceteareth-5, fosfato de ceteth-8, fosfato de ceteth-10, fosfato de cetilo, fosfato de pareth-4 C6-10, fosfato de pareth-2 C12-15, fosfato de pareth-3 C12-15, fosfato de DEA-ceteareth-2, fosfato de DEA-cetilo, fosfato de DEA-oleth-3, cetilfosfato de potasio, fosfato de deceth-4, fosfato de deceth-6 y fosfato de trilaureth-4.

Un emulsionante O/W particularmente adecuado para su uso en composiciones cosméticas según la invención es cetilfosfato de potasio, por ejemplo disponible comercialmente como Amphisol® K en DSM Nutritional Products Ltd Kaiseraugst.

Otra clase particular adecuada de emulsionantes O/W son los sistemas autoemulsionantes no iónicos derivados de aceite de oliva, por ejemplo conocidos como (denominación INCI) olivato de cetearilo y olivato de sorbitán (composición química: éster de sorbitán y éster cetearílico de ácidos grasos de aceite de oliva), comercializados con la denominación comercial OLIVEM 1000.

En una forma de realización particular, la invención se refiere a composiciones cosméticas con todas las definiciones y preferencias indicadas en el presente documento en forma de emulsiones O/W que comprenden una fase oleosa dispersada en una fase acuosa en presencia de un emulsionante O/W, siendo el emulsionante O/W cetilfosfato de potasio. La cantidad de fase oleosa en dichas emulsiones O/W es preferentemente de al menos el 10% en peso, encontrándose de forma más preferida en el intervalo del 10 al 60% en peso, de la forma más preferida en el intervalo del 15 al 50% en peso, tal como en el intervalo del 15 al 40% en peso.

Las composiciones cosméticas y dermatológicas según la invención tienen en general un pH en el intervalo de 3 a 10, preferentemente un pH en el intervalo de 4 a 8 y de la forma más preferida un pH en el intervalo de 4 a 7,5. El pH se puede ajustar fácilmente según se desee con ácidos adecuados, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, o bases, tales como hidróxido de sodio (por ejemplo en forma de solución acuosa), trietanolamina (TEA Care), trometamina (Trizma Base) y aminometilpropanol (AMP-Ultra PC 2000), según procedimientos estándar en la técnica.

La cantidad de composición cosmética que se aplicará a la piel no es crítica y un experto en la técnica puede ajustarla fácilmente. Preferentemente, la cantidad se selecciona en el intervalo de 0,1 a 3 mg/cm^2 de piel, tal como preferentemente en el intervalo de 0,1 a 2 mg/cm^2 de piel y de forma más preferida en el intervalo de 0,5 a 2 mg/cm^2 de piel.

En otras formas de realización, la invención abarca una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos según la presente invención.

La invención se ilustra adicionalmente con referencia a los ejemplos no limitantes siguientes, en los que todos los porcentajes se indican en peso con respecto al peso total a menos que se especifique lo contrario.

Ejemplos:

Instrumentos y materiales

Los cromatogramas analíticos se midieron en un sistema de cromatografía líquida de rendimiento ultraalto Waters Acquity, equipado con una columna analítica Acquity HSS T3 100 Å, 1,8 µm, 2,1 x 50 mm^2 y un detector PDA que opera en el intervalo de longitud de onda de 200-400 nm. Se utilizaron H_2O + TFA al 0,02% (fase A) y MeCN + TFA al 0,02% (fase B) como eluyentes con un flujo de 0,5 ml/min.

Los espectros de masas de baja resolución se midieron en un sistema de cromatografía líquida de rendimiento ultraalto Waters Acquity de clase I, equipado con una columna analítica Acquity HSS T3 100 Å, 1,8 µm, 2,1 x 50 mm^2 y un detector PDA que opera en el intervalo de longitud de onda de 200-400 nm acoplado a un espectrómetro de masas con detector de cuadrupolo único Waters que funciona en modo de ionización por electropulverización positiva (ESI+) y detecta en el intervalo m/z de 100-1500. Se utilizaron H_2O + HCOOH al 0,04% (fase A') y MeCN + HCOOH al 0,04% (fase B') como eluyentes con un flujo de 0,6 ml/min.

Las purificaciones preparativas en fase inversa se realizaron en un sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento Waters LC-2525 equipado con un gestor de muestras Waters 2767 y un recolector de fracciones automático Waters FCII, utilizando una columna preparativa Grom Saphir 110 C18 10 µm, 50 x 300 mm^2 y un detector de UV-Vis de doble longitud de onda Waters 2487 que opera a 220 y 254 nm.

Se utilizaron H_2O + TFA al 0,07% (fase A") y MeCN + TFA al 0,07% (fase B") como eluyentes con un flujo de 55 ml/min.

Se utilizó gel de sílice 60 (0,040-0,063 mm, Merck) como fase estacionaria para purificaciones por cromatografía ultrarrápida.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 300 equipado con un cabezal de sonda BBO BB-1H de 5 mm que opera a 300 MHz para ^1H y a 75,5 MHz para ^{13}C. Los espectros se registraron en deuterocloroformo ($CDCl_3$) o metilsulfóxido perdeuterado (d_6-DMSO) y se referenciaron a la señal de disolvente residual ($CDCl_3$: 7,26 ppm, ^1H; 77,0 ppm, ^{13}C; d_6-DMSO: 2,54 ppm, ^1H; 39,5 ppm, ^{13}C).

Todas las reacciones sensibles al aire y al agua se realizaron en atmósfera de argón, los recipientes de reacción se secaron durante la noche a 80 ºC en la estufa de secado. El THF se destiló de forma reciente sobre sodio/benzofenona, el DCM se desecó sobre Na_2SO_4, todos los demás reactivos y disolventes se utilizaron tal como se recibieron.

Abreviaturas

AcOEt	acetato de etilo
DCM	diclorometano
h	hora
Hex	hexano
LRMS	espectrometría de masas de bajo rendimiento
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
min	minuto
EM	espectrometría de masas
RMN	resonancia magnética nuclear
PDA	matriz de fotodiodos
PPh_3	trifenilfosfina
RP	fase inversa
sh	hombro
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
UPLC	cromatografía líquida de rendimiento ultraalto
UV	ultravioleta
Vis	visible
tr	tiempo de retención

Protocolos de síntesis

Los productos consisten en una porción variable y una porción constante, alquilada o fluorada conectadas por un puente de etileno. Se utilizó el mismo procedimiento general de tres etapas para la preparación de todos los productos: un bromuro de arilo protegido correspondiente a la porción variable se convirtió en el estireno correspondiente mediante acoplamiento cruzado de Suzuki utilizando viniltrifluoroborato de potasio como fuente de vinilo (etapa *I*); el

derivado de estireno se hidroboró y después se empleó para un acoplamiento cruzado de Suzuki sp^2-sp^3 en la porción constante alquilada o la porción constante fluorada como un bromuro de arilo (etapa *II*); el producto protegido resultante se desacetiló por saponificación (etapa *III*), proporcionando el producto libre. Los procedimientos generales de síntesis para las tres etapas se proporcionan en la subsección siguiente.

Los productos que tienen un centro asimétrico se obtuvieron como racematos, los productos que tienen varios centros asimétricos se obtuvieron como mezclas de diastereómeros. No se intentó separar de forma preparativa los diastereómeros; en caso de producirse la separación de las señales de diastereómeros en los instrumentos analíticos, se proporciona la relación de señales aproximada.

Procedimiento de síntesis general

Etapa I: vinilación (adaptado a partir de un procedimiento de la literatura)

G.A. Molander, A.R. Brown, J. Org. Chem., *71*, *9681 (2006).*

Se proporcionaron el bromuro de arilo protegido, viniltrifluoroborato de potasio (1,00 eq), Cs_2CO_3 (3,00 eq) y PPh_3 (0,06 eq) en un reactor hermético a presión, se añadieron 0,02 eq de una solución de $PdCl_2$ 10 mM en THF/H_2O 9:1, el reactor se cerró herméticamente y se calentó a reflujo suave con agitación magnética durante la noche. La mezcla se diluyó con H_2O (3 ml/mmol de bromuro de arilo), se extrajo en AcOEt (2 x 4,5 ml/mmol), se lavó con salmuera (4,5 ml/mmol), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante RP-HPLC preparativa; después de la purificación, se añadió al estireno resultante 0,01 eq de 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol y se almacenó en atmósfera de argón a 18 ºC para evitar la polimerización espontánea.

Etapa II: acoplamiento cruzado sp2-sp3 (adaptado a partir de un procedimiento de la literatura)

A. Fürstner, A. Leitner, Synlett, *2, 290 (2001).*

El estireno obtenido en la etapa I (1,33 eq) se proporcionó en un vaso de reacción, que se evacuó y se puso bajo presión de Ar (3x). Se añadieron 0,67 eq de dímero de 9-bora-[3.3.1]-biciclononano y THF (2,0 ml/mmol de asociado de acoplamiento de bromuro de arilo) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 h se añadió metilato de potasio (1,34 eq). El asociado de acoplamiento de bromuro de arilo se diluyó en THF (0,5 ml/mmol de bromuro de arilo) y se añadió a la mezcla de reacción. Se proporcionaron acetato de paladio (II) (0,03 eq) y cloruro de 1,3-bis-(2,6-di-isopropil-fenil)-imidazolio (0,06 eq) en un matraz separado, se añadió THF (2,0 ml/mmol de bromuro de arilo) y después de agitar durante 15 min a temperatura ambiente, se añadió la solución resultante a la mezcla de reacción, que después se calentó a reflujo suave. Después de 2,5 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre un lecho de celite, que se enjuagó con varias porciones de THF. Los licores madre se concentraron a presión reducida, se recogieron en DCM (35 ml/mmol de bromuro de arilo), se lavaron con H_2O (12 ml/mmol de bromuro de arilo), la fase acuosa se retroextrajo con DCM (2 x 6 ml/mmol de bromuro de arilo), las fases orgánicas reunidas se lavaron con NH_4Cl al 15% (16 ml/mmol de bromuro de arilo), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El producto protegido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Hex/AcOEt).

Etapa III: desprotección final

El producto protegido obtenido en la etapa II se disolvió en MeOH (15 ml/mmol) y se enfrió a 0 ºC en atmósfera de Ar. Se disolvió LiOH * H_2O (3 eq) en H_2O (0,2 ml/ml de MeOH) y se añadió a la solución del producto protegido con agitación. Una vez completada la saponificación, evaluada mediante análisis por UPLC, aproximadamente la mitad de la mezcla se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en AcOEt (4 ml/ml de MeOH) y $NaHCO_3$ al 5% (2 ml/ml de MeOH). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (1 ml/ml de MeOH), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con $NaHCO_3$ al 5% (2 ml/ml de MeOH) y salmuera (2 ml/ml de MeOH), se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida, se recogieron con DCM y se evaporaron a sequedad a presión reducida.

Ejemplo 1: Compuesto según la fórmula I-a *1-(4-(3-((3E,5E)-7-etil-7-hidroxinona-3,5-dien-3-il)fenetil)fenil)butano-1,3-diol*

Etapa I

Partiendo de 962 mg de 1,3-diacetoxi-1-(4'-bromofenil)-butano (2,91 mmol) y 402 mg de viniltrifluoroborato de potasio (2,91 mmol) se obtuvieron 533 mg de 1,3-diacetoxi-1-(4'-estiril)-butano (V8P) como un aceite después de purificación por HPLC preparativa (65% de rendimiento).

Caracterización

UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,58 min (diastereómero principal), 1,60 (diastereómero secundario). Relación de señales: 2:1.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,54 min (diastereómero principal), 1,56 (diastereómero secundario). Relación de señales: 2:1.

LRMS (diastereómero principal): m/z 217,2 ([M-AcO]$^+$, clc 217,11).

Etapa II

Partiendo de 375 mg de V8P (1,33 mmol) y 348 mg de (4E,6E)-7-(3'-bromofenil)-3-etil-nona-4,6-dien-3-ol (LOH, 93%, 1,0 mmol) se obtuvieron 302 mg de 1-(4'-(1",3"-diacetoxibutil)-fenil)-2-(3'-((*4"E,6"E*)-3"-etil-nona-4",6"-dien-3"-ol-7"-il)-fenil)-etano (I-aAc) como un aceite después de purificación por cromatografía ultrarrápida en Hex/AcOEt 4:1 a 3:1 (57% de rendimiento).

Caracterización

UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,98 min (diastereómero principal), 2,01 min (diastereómero secundario). Relación de señales: 2:1.

UPLC-EM analítica (0-100% B' en A' en 1,5 min, 100% B' 1,5-2,5 min): 1,92 min (diastereómero principal), 1,95 min (diastereómero secundario). Relación de señales: 2:1.

LRMS (diastereómero principal): m/z 543,4 ([M + Na]$^+$, clc 543,31).

Etapa III

Partiendo de 300 mg de I-aAc (0,56 mmol) y 71 mg de LiOH * H_2O (1,69 mmol) se obtuvieron 246 mg del compuesto del título I a como un aceite (95% de rendimiento).

Caracterización

UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,74 min (diastereómero secundario), 1,77 min (diastereómero principal). Relación de señales: 3:7.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,70 min (diastereómero secundario), 1,72 min (diastereómero principal). Relación de señales: 1:3.

LRMS (diastereómero principal): m/z 459,4 ([M + Na]$^+$, clc 459,29).

Ejemplo 2: Compuesto según la fórmula I-b *1-(4-(3-((3E,5E)-8,8,8-trifluoro-7-hidroxi-7-(trifluorometil)octa-3,5-dien-3-il)fenetil)fenil)propano-1,3-diol*

Etapa I

Partiendo de 2,01 g de 1,3-diacetoxi-1-(4'-bromofenil)-propano (6,0 mmol) y 828 mg de viniltrifluoroborato de potasio (6,0 mmol) se obtuvieron 877 mg de 1,3-diacetoxi-1-(4'-estiril)-propano (V7P) como un aceite después de purificación por HPLC preparativa (55% de rendimiento).

Caracterización

UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,51 min.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,49 min.

LRMS: *m/z* 326,0 ([M + Na + MeCN]$^+$, clc 326,14).

Etapa II

Partiendo 325 mg de V7P (1,21 mmol) y 363 mg de (3E,5E)-6-(3'-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-trifluorometil-octa-3,5-dien-2-ol (FOH, 0,90 mmol) 103 mg de 1-(4'-(1",3"-diacetoxipropil)-fenil)-2-(3'-((*3"E,5"E*)-1",1",1"-trifluoro-2"-trifluorometil-octa-3",5"-dien-2"-ol-6"-il)-fenil)-etano (I-bAc) como un aceite después de purificación por cromatografía ultrarrápida en Hex/AcOEt 4:1 a 3:1 (18% de rendimiento).

Caracterización

UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,87 min.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,84 min.

LRMS: *m/z* 609,5 ([M + Na]$^+$, clc 609,21).

Etapa III

Partiendo de 102 mg de I-bAc (0,16 mmol) y 21 mg de LiOH * H_2O (0,49 mmol) se obtuvieron 85 mg del compuesto del título I-b como un aceite espeso (99% de rendimiento).

Caracterización

UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,65 min.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,63 min.

LRMS: *m/z* 467,3 ([M-H_2OH]$^+$, clc 467,18).

Ejemplo 3: Compuesto según la fórmula I-c *1-(4-(3-((3E,5E)-7-etil-7-hidroxinona-3,5-dien-3-il)fenetil)fenil)propano-1,3-diol*

Etapa I

Partiendo de 2,01 g de 1,3-diacetoxi-1-(4'-bromofenil)-propano (6,0 mmol) y 828 mg de viniltrifluoroborato de potasio (6,0 mmol) se obtuvieron 877 mg de 1,3-diacetoxi-1-(4'-estiril)-propano (V7P) como un aceite después de purificación por HPLC preparativa (55% de rendimiento).

Caracterización

UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,51 min.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,49 min.

LRMS: *m/z* 326,0 ([M + Na + MeCN]$^+$, clc 326,14).

Etapa II

Partiendo de 375 mg de V7P (1,40 mmol) y 348 mg de (4E,6E)-7-(3'-bromofenil)-3-etil-nona-4,6-dien-3-ol (LOH, 93%, 1,0 mmol) se obtuvieron 286 mg de 1-(4'-(1",3"-diacetoxipropil)-fenil)-2-(3'-((*4"E,6"E*)-3"-etil-nona-4",6"-dien-3"-ol-7"-il)-fenil)-etano (I-cAc) como un aceite después de purificación por cromatografía ultrarrápida en Hex/AcOEt 4:1 a 3:1 (55% de rendimiento).

Caracterización

UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,93 min.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,90 min.

LRMS: *m/z* 529,5 ([M + Na]$^+$, clc 529,29).

Etapa III

Partiendo de 285 mg de I-cAc (0,55 mmol) y 70 mg de LiOH * H_2O (1,65 mmol) se obtuvieron 237 mg del compuesto del título I-c como un aceite espeso (rendimiento cuantitativo).

Caracterización

UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,67 min.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,64 min.

LRMS: *m/z* 445,5 ([M + Na]$^+$, clc 445,27).

Ejemplo 4: Compuesto según a la fórmula I-d *1-(4-(3-((3E,5E)-7-etil-7-hidroxinona-3,5-dien-3-il)fenetil)fenil)-2-metilpropano-1,3-diol*

Etapa I

Partiendo de 1,01 g de 1,3-diacetoxi-1-(4'-bromofenil)-2-metilpropano (3,0 mmol) y 414 mg de viniltrifluoroborato de potasio (3,0 mmol) se obtuvieron 446 mg de 1,3-diacetoxi-1-(4'-estiril)-2-metilpropano (V9P) como un aceite después de purificación por HPLC preparativa (51% de rendimiento, según RMN, el derivado contenía aproximadamente el 4% de material de partida).

Caracterización

UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,54 min.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,48 min.

LRMS: *m/z* 217,2 ([M-AcO]$^+$, clc 217,11), 340,2 ([M + Na + MeCN]$^+$, clc 340,17).

Etapa II

Partiendo de 387 mg de V9P (que contenía aproximadamente el 4% de material de partida, 1,33 mmol) y 348 mg de *(4E,6E)*-7-(3'-bromofenil)-3-etil-nona-4,6-dien-3-ol (LOH, 93%, 1,0 mmol) se obtuvieron 298 mg de 1-(4'-(1",3"-diacetoxi-2"-metilpropil)-fenil)-2-(3'-((*4"E,6"E*)-3"-etil-nona-4",6"-dien-3"-ol-7"-il)-fenil)-etano (I-dAc) como un aceite después de purificación por cromatografía ultrarrápida en Hex/AcOEt 4:1 a 3:1 (57% de rendimiento).

Caracterización

UPLC analítico (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,94 min.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,96 min.

LRMS: *m/z* 503,4 ([M-OH] +, clc 503,32) 543,3 ([M + Na]$^+$, clc 543,31).

Etapa III

Partiendo de 297 mg de I-dAc (0,56 mmol) y 71 mg de LiOH * H_2O (1,69 mmol) se obtuvieron 247 mg del compuesto del título I-d como un aceite (97% de rendimiento).

Caracterización

UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,75 min (diastereómero secundario), 1,77 min (diastereómero principal). Relación de señales: 1:4.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,73 min.

LRMS: *m/z* 419,4 ([M-OH]$^+$, clc 419,30), 459,4 ([M + Na]$^+$, clc 459,29).

Ejemplo 5: Compuesto según la fórmula I-e *1-(4-(3-((3E,5E)-7-etil-7-hidroxinona-3,5-dien-3-il)fenetil)fenil)-2-(hidroximetil)pentano-1,5-diol*

Etapa I

Partiendo de 650 mg de 1,5-diacetoxi-1-(4'-bromofenil)-2-acetoximetilpentano (1,53 mmol) y 211 mg de viniltrifluoroborato de potasio (1,53 mmol) se obtuvieron 445 mg de 1,5-diacetoxi-1-(4'-estiril)-2-acetoximetilpentano (V11P) como un aceite después de purificación por cromatografía ultrarrápida en Hex/AcOEt 2:1 a 1:1 (67% de rendimiento, según RMN el derivado contenía aproximadamente el 15% de material de partida).

Caracterización

UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,55 min.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,53 min.

LRMS: *m/z* 385,3 ([M + Na]$^+$, clc 385,16).

Etapa II

Partiendo de 440 mg de V11P (que contenía aproximadamente el 15% de material de partida, 1,01 mmol) y 348 mg de (*4E,6E*)-7-(3'-bromofenil)-3-etil-nona-4,6-dien-3-ol (LOH, 93%, 1,0 mmol) se obtuvieron 245 mg de 1-(4'-(1",5"-

diacetoxi-2"-acetoximetilpentil)-fenil)-2-(3'-((*4"E,6"E*)-3"-etil-nona-4",6"-dien-3"-ol-7"-il)-fenil)-etano (I-eAc) como un aceite después de purificación por cromatografía ultrarrápida en Hex/AcOEt de 3:1 a 2:1 (39% de rendimiento).

Caracterización

UPLC analítico (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,94 min.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,90 min.

LRMS: *m/z* 589,6 ($[M\text{-}OH]^+$, clc 589,35), 629,4 ($[M + Na]^+$, clc 629,35).

Etapa III

Partiendo de 244 mg de I-eAc (0,39 mmol) y 66 mg de LiOH * H_2O (1,56 mmol) se obtuvieron 168 mg del compuesto del título I-e como un aceite (88% de rendimiento).

Caracterización

UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,61 min.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,58 min.

LRMS: *m/z* 463,4 ($[M\text{-}OH]^+$, clc 463,32), 503,5 ($[M + Na]^+$, clc 503,31).

Ejemplo 6: Compuesto según la fórmula I-f *1-(4-{2-[3-((1E,3E)-1,5-dietil-5-hidroxi-hepta-1,3-dienil)-fenil]-etil}-fenil)-2-metilbutano-1,3-diol*

Etapa I

Partiendo de 670 mg de 1,3-diacetoxi-1-(4'-bromofenil)-2-metilbutano (1,93 mmol) y 266 mg de viniltrifluoroborato de potasio (1,93 mmol) se obtuvieron 347 mg de 1,3-diacetoxi-1-(4'-estiril)-2-metilbutano (V10P) como un aceite después de purificación por HPLC preparativa (61% de rendimiento).

Caracterización

UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,64 min (secundaria), 1,67 min (principal). Relación de señales: 2:3.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,62 min (secundaria), 1,64 min (principal). Relación de señales: 1:2.

LRMS (señal principal): m/z 345,3 ($[M + Na + MeCN]^+$, clc 345,17).

Etapa II

Partiendo de 340 mg de V10P (1,16 mmol) y 348 mg de (4E,6E)-7-(3'-bromofenil)-3-etil-nona-4,6-dien-3-ol (LOH, 93%, 1,0 mmol) se obtuvieron 308 mg de 1-(4'-(1",3"-diacetoxi-2"-metilbutil)-fenil)-2-(3'-((*4"E,6"E*)-3"-etil-nona-4",6"-dien-3"-ol-7"-il)-fenil)-etano (I-fAc) como un aceite después de purificación por cromatografía ultrarrápida en Hex/AcOEt 4:1 a 3:1 (57% de rendimiento).

Caracterización

UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 2,03 min (señal secundaria), 2,06 min (señal principal). Relación de señales: 2:3.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,98 min (señal secundaria), 2,00 min (señal principal). Relación de señales: 1:2.

LRMS (señal principal): m/z 557,44 ($[M + Na]^+$, clc 557,32).

Etapa III

Partiendo de 307 mg de I-fAc (0,56 mmol) y 71 mg de LiOH * H_2O (1,69 mmol) se obtuvieron 228 mg del compuesto del título I-f como un aceite (95% de rendimiento).

Caracterización

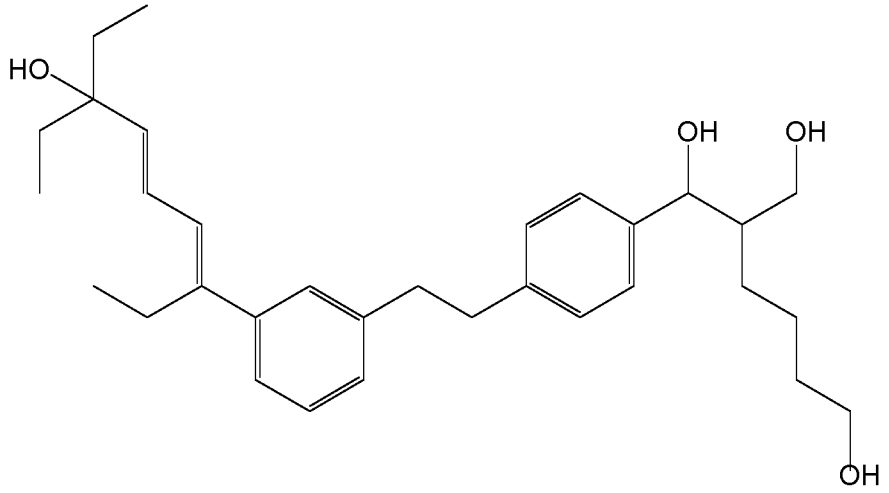
UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,84 min.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,80 min.

LRMS: *m/z* 433,4 ([M-OH]$^+$, clc 433,31), 473,5 ([M + Na]$^+$, clc 473,30).

Ejemplo comparativo 1:

Compuesto según la fórmula (Comp1) - no según la presente invención:



Fórmula (Comp1)

1-(4-(3-((3E,5E)-7-etil-7-hidroxinona-3,5-dien-3-il)fenetil)fenil)-2-(hidroximetil)hexano-1,6-diol

Etapa I

Partiendo de 630 mg de 1,6-diacetoxi-1-(4'-bromofenil)-2-acetoximetilhexano (1,46 mmol) y 202 mg de viniltrifluoroborato de potasio (1,46 mmol) se obtuvieron 308 mg de 1,6-diacetoxi-1-(4'-estiril)-2-acetoximetilhexano (V12P) como un aceite después de la purificación por HPLC preparativa (rendimiento del 55%). Según RMN, la relación diastereomérica fue de 4:1.

Caracterización

UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,61 min.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,59 min.

LRMS (señal principal): m/z 399,3 ([M + Na]$^+$, clc 399,18).

Etapa II

Partiendo de 300 mg de V12P (0,79 mmol) y 266 mg (4E,6E)-7-(3'-bromofenil)-3-etil-nona-4,6-dien-3-ol (LOH, 93%, 0,77 mmol) se obtuvieron 87 mg de 1-(4'-(1",6"-diacetoxi-2"-acetoximetilhexil)-fenil)-2-(3'-((*4"E,6"E*)-3"-etil-nona-4",6"-dien-3"-ol-7"-il)-fenil)-etano (Comp1Ac) como un aceite después de purificación por cromatografía ultrarrápida en Hex/AcOEt de 3:1 a 2:1 (17% de rendimiento).

Caracterización

UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,98 min.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,94 min.

LRMS: *m/z* 589,6 ([M-OH]$^+$, clc 589,35), 629,4 ([M + Na]$^+$, clc 629,35).

Etapa III

Partiendo de 83 mg de Comp1Ac (0,12 mmol) y 21,5 mg de LiOH * H_2O (0,50 mmol) se obtuvieron 56 mg del compuesto del título I-e en forma de aceite (92% de rendimiento).

Caracterización

UPLC analítica (0-100% de B en A en 1,5 min, 100% de B 1,5-2,5 min): 1,65 min.

UPLC-EM analítica (0-100% de B' en A' en 1,5 min, 100% de B' 1,5-2,5 min): 1,61 min.

LRMS: *m/z* 517,5 ($[M + Na]^+$, clc 517,32).

Ejemplo comparativo 2:

Se preparó el compuesto según el ejemplo 1 del documento US 2004/0224929 A1 (Comp2), ya que este compuesto es estructuralmente cercano a los compuestos según la presente invención.

Evaluación de la actividad agonista del receptor de vitamina D humano (VDR) de los compuestos

Las actividades de todos los compuestos de ejemplo, aquellos según la invención y aquellos según los ejemplos comparativos, se evaluaron de la forma siguiente.

Las transfecciones transitorias se realizaron en células HEK293 (ATCC, Molsheim, Francia) cultivadas en medio esencial mínimo (Eagle) con solución salina equilibrada de Earle sin L-glutamina y suplementado con suero bovino fetal al 10% (Sigma-Aldrich Corp., St. Gallen, Suiza), glutamax 2 mM (Life Technologies AG, Basilea, Suiza), aminoácidos no esenciales 0,1 mM (Life Technologies) y piruvato de sodio 1 mM (Life Technologies) a 37 ºC en CO_2 al 5%. Para la transfección, se sembraron 7,5 x 104 células por pocillo (80 µl) en placas de cultivo celular blancas de 96 pocillos con fondo transparente (Corning, Basilea, Suiza) en medio esencial mínimo (Eagle) con solución salina equilibrada de Earle sin L-glutamina y sin rojo de fenol suplementado con suero bovino fetal tratado con carbón al 10% (HyClone Laboratories, Inc., Logan, UT, Estados Unidos), glutamax 2 mM, aminoácidos no esenciales 0,1 mM y piruvato de sodio 1 mM. Las células se transfectaron transitoriamente antes de la estimulación al día siguiente a una confluencia > 80% mediante transfección basada en polietilen-imina. Se prepararon soluciones madre de compuestos en DMSO, se diluyeron previamente en PBS (concentración final de DMSO al 0,45%) y se añadieron en la dilución respectiva 5 h después de la adición de la mezcla de transfección a las células. Las células se incubaron de nuevo durante 16 h adicionales antes de medir secuencialmente la actividad de luciferasas de luciérnaga y de renilla en el mismo extracto celular utilizando tampones según protocolos establecidos (Promega AG, Dübendorf, Suiza). La eficacia de la transfección se controló hasta la expresión del reportero de luciferasa de renilla pRL-TK. El dominio de unión a ligando de VDR se expresó a partir de una versión compatible con GATEWAY (Invitrogen, Zug, Suiza) de pCMV-BD (Stratagene Corp., Santa Clara, CA, Estados Unidos) como una fusión con el dominio de unión a ADN GAL4 (aminoácidos 1 a 147). Se utilizó pFR-Luc (Stratagene) como plásmido reportero para determinar la unión y la transactivación del agonista de VDR.

Resultados

Los resultados se proporcionan en la tabla 1:

Tabla 1: Concentraciones eficaces de activación semimáxima (CE_{50})

Compuesto	**CE_{50} (nM)**
1,25-dihidrocolecalciferol (control)	0,65
Comp1	111
Comp2	74
I-a	4
I-b	12
I-c	13
I-d	28
I-e	30
I-f	34

Los resultados muestran la actividad sorprendentemente mucho más intensa de los compuestos de la invención con respecto a los compuestos comparativos Comp1 y Comp2.

Ejemplo 4: Composición cosmética

La tabla 2 describe emulsiones O/W ejemplares, en las que uno (o más) compuestos según las fórmulas Ia, Ib y/o Ic se incorporan en la cantidad indicada (en % en peso, con respecto al total de peso de la composición).

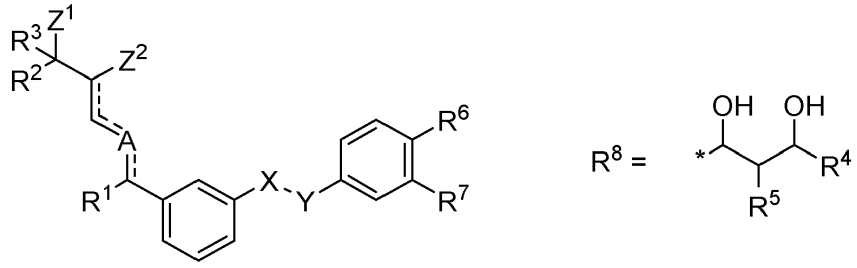
Tabla 2: Emulsión O/W ejemplar

Emulsiones O/W	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
Estearato de glicerilo	2,5	2	1,2	1			1	1
Estearato de PEG-40	1							
Estearato de PEG-100		2,5						1
Ceteareth-20					1			
Citrato-estearato de glicerilo						0,5		
Cetilfosfato de potasio							3	1,5
Ácido esteárico			2,5	3				
Alcohol cetearílico	4			2			2	
Alcohol estearílico		2	1					
Alcohol cetílico			1	1				0,5
Polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C_{10-30}				0,2	0,2	0,4	0,2	
Carbómero	0,1		0,2					
Goma xantana		0,3						0,3
Benzoato de alquilo C_{12-15}	5			2	5	5	10	5
Vaselina	5		3					
Dicaprilato/dicaprato de butilenglicol		4	2		9			9
Polideceno hidrogenado			3		2			2
Triglicérido caprílico/cáprico	1	3		5		5	5	
Ciclometicona		5	2			10		
Metilpropanodiol	2				3			3
Glicerina	4	7	3	4	3		5	3
Glucósido de glicerilo	3,5	3	1	1	2			2
Alcohol desnaturalizado.	1	3	0,5	10	4	8		4
Butilenglicol			3					
Ascorbilglucósido		0,5		1,0		1,5		0,1
Ubiquinona (coenzima 10)	0,1		0,05				0,01	
Ácido hialurónico					0,2			
Bisabolol	0,5						0,2	
Salicilato de isotridecilo			1	3	5	2	3	5
Compuesto (1-a)	0,00001					0,00002		0,002
Compuesto (1-b)			0,0001				0,03	
Compuesto (1-c)					0,1			
Compuesto (1-d)		0,025						
Compuesto (1-e)				0,05				
Compuesto (1-f)						0,00005		
Adipato de dibutilo	1,5	3						

Emulsiones O/W	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
Sebacato de diisopropilo		1	1	2	3			
Benzoato de etilhexilo						0,75	1,5	1
Dióxido de titanio (PARSOL TX)			0,5	2				
Metilen-bis-benzotriazoil-tetrametilbutilfenol			0,5	4		6		2
Metoxicinnamato de etilhexilo					2			
Ácido fenilbencimidazolsulfónico				2		2	2	
Butilmetoxidibenzoilmetano		1		2	2	3	3	3
Metilbenciliden-alcanfor					2	3		
Octocrileno		5				2	10	
Polisilicona-15				2		3		
Salicilato de etilhexilo					5			
Homosalato			4		2			
Bis-etilhexiloxifenol-metoxifeniltriazina		1,5						2
Sílice	1		2,5			0,5		
Sílice y meticona		4		1	2,5			
Polímero cruzado de metacrilato de metilo				1			2	
EDTA disódico	0,1					0,5		
Fragancias, conservantes	q.s.							
Hidróxido de sodio	q.s.							
Agua	hasta 100							

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula (I)



(I)

en la que

- X e Y son ambos -CH_2-, o uno de X e Y es -CH_2- y el otro es -O-; y
- R^1 es un grupo metilo o un grupo etilo; y
- A es carbono u oxígeno; y
- uno de Z^1 y Z^2 representa un grupo hidroxilo y el otro es un átomo de hidrógeno; y
- R^2 y R^3, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo CF_3, o R^2 y R^3, junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo ciclopropilo; y
- en la que las líneas de puntos/continuas (------) representan un enlace carbono-carbono simple o un enlace carbono-carbono doble, con la condición de que, si dos de dichos enlaces son enlaces dobles, estos enlaces están conjugados; y
- uno de R^6 y R^7 representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un radical R^8, en el que

  R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo $(CH_2)_nOR^9$ en el que n es 1, 2, 3 o 4; y R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo $(CH_2)_nOR^{10}$ en el que n es 1, 2 o 3,

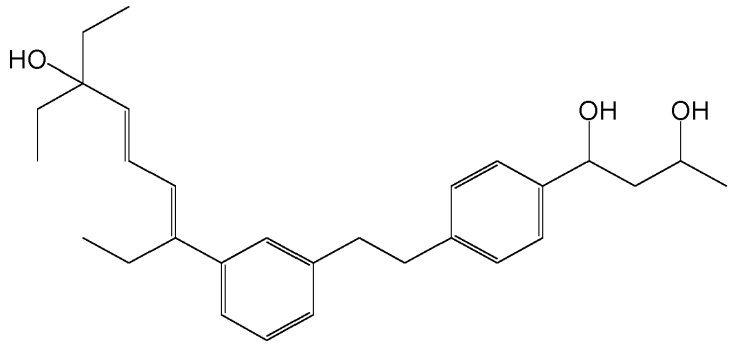
  en los que R^9 y R^{10}, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es etilo.

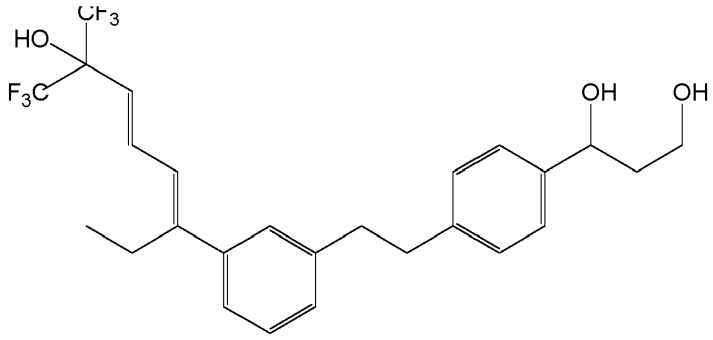
3. Compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2, R^3 independientemente uno de otro, representan un grupo etilo o un grupo CF_3.

4. Compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, en el que R^4 y R^5 son diferentes y representan un átomo de hidrógeno y un grupo metilo.

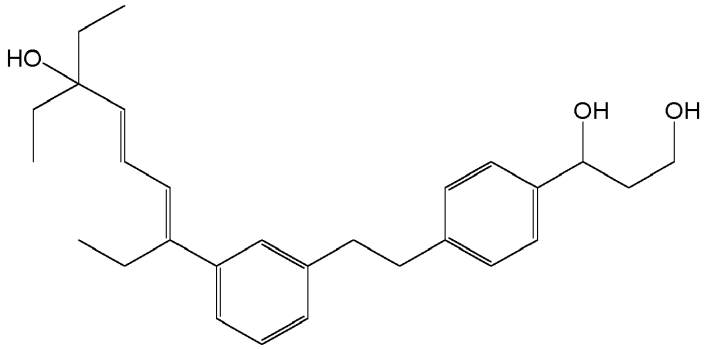
5. Compuesto según la fórmula (I-a)



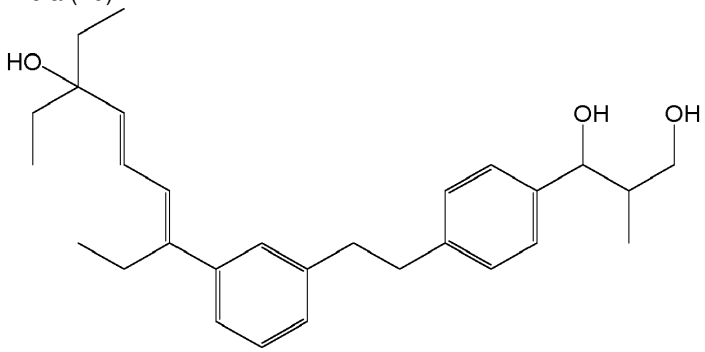
6. Compuesto según la fórmula (I-b)



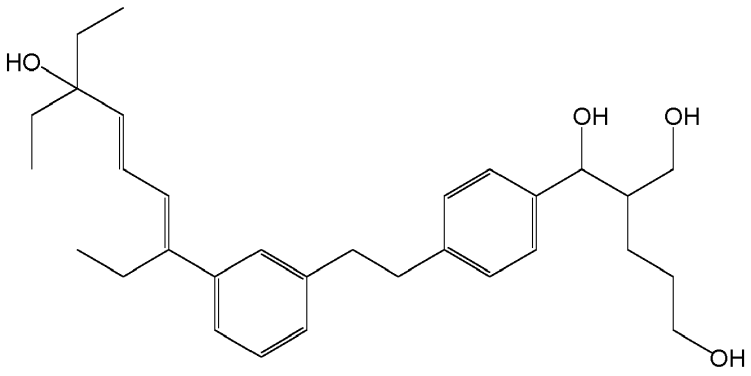
7. Compuesto según la fórmula (I-c)



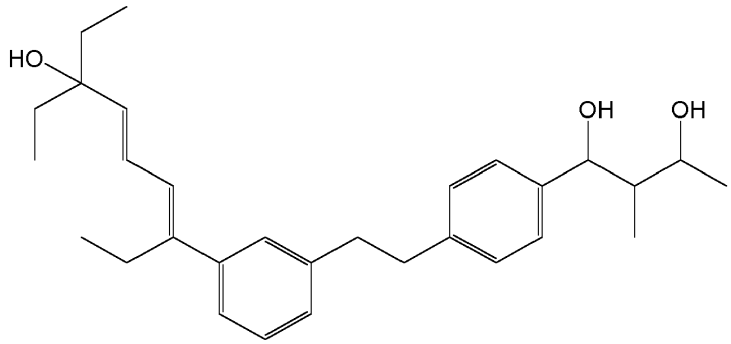
8. Compuesto según la fórmula (I-d)



9. Compuesto según la fórmula (I-e)



10. Compuesto según la fórmula (I-f)



11. Composición cosmética que comprende un compuesto según una de las reivindicaciones anteriores.

12. Composición cosmética según la reivindicación 11, caracterizada por que la cantidad del compuesto de fórmula (I) se encuentra en el intervalo del 0,00001 al 0,1% en peso con respecto al peso total de la composición cosmética.

13. Procedimiento para suavizar arrugas y/o líneas finas y/o disminuir su volumen y su profundidad, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de aplicar una composición cosmética según cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12 a la zona afectada.

14. Composición dermatológica que comprende uno o más compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

15. Composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

16. Proceso para preparar compuestos de fórmula (I), que comprende la etapa de hidroboración de un derivado de estireno seguida de un acoplamiento cruzado de Suzuki sp^2-sp^3 del organoborano resultante con un halogenuro de arilo para formar la estructura central de 1,2-difeniletano.