

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 798**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 17/08 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2010 E 10706218 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2401266**

54 Título: **Nuevos derivados de dioxo-imidazolidina que inhiben la enzima SOAT-1, composiciones farmacéuticas y cosméticas que los contienen**

30 Prioridad:

26.02.2009 US 202416 P

05.06.2009 FR 0953755

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

12.04.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DUMAIS, LAURENCE;
POINSARD, CÉDRIC y
PORTAL, THIBAUD**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 400 798 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de dioxo-imidazolidina que inhiben la enzima SOAT-1, composiciones farmacéuticas y cosméticas que los contienen

5

La invención se refiere a nuevos derivados de dioxo-imidazolidina que son inhibidores de la enzima SOAT-1 (esterol-O-acil transferasa-1, también conocida como ACAT-1: acil-coenzima A colesterol aciltransferasa). La invención se refiere también al uso de estos derivados en composiciones farmacéuticas previstas para su uso en medicina humana o veterinaria o, alternativamente, en composiciones cosméticas, y también a su uso no terapéutico.

10

Composiciones con actividad de tipo inhibidor de SOAT-1 se describen ampliamente en la bibliografía por tener actividad en la regulación de procesos biológicos que implican colesterol y derivados del mismo. Estas propiedades proporcionan a esta clase de compuestos un fuerte potencial en el tratamiento o la prevención de muchas patologías y, más particularmente, en dermatología y en enfermedades cardiovasculares o dolencias del sistema nervioso central. La mayoría de los efectos biológicos de los inhibidores de SOAT-1 son mediados por la prevención de la síntesis de ésteres del colesterol por parte de la enzima SOAT-1. Entre los documentos de la técnica anterior que describen moléculas que inhiben SOAT-1 se puede hacer mención, por ejemplo, a los documentos WO 96/10559, EP 0 370 740, EP 0 424 194, US 4 623 663, EP 0 557 171, US 5 003 106, EP 0 293 880, EP 0 433 662 y US 5 106 873, que describen compuestos para tratar la arteriosclerosis o la hipercolesterolemia. El potencial terapéutico de inhibidores de SOAT-1 en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y, en particular, de la hipercolesterolemia y la arteriosclerosis, se describe también por Kharbanda R. K. *et al.*, en *Circulation*, **2005**, *11*, 804. El potencial de los inhibidores de SOAT-1 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer también ha sido reseñado en la bibliografía, por ejemplo por parte de Puglielli, L. *et al.*, en *Nature Neurosciences* **2003**, *6* (4), 345.

15

20

25

Las patentes US 6 133 326, US 6 271 268 y WO 2005/034 931 describen compuestos inhibidores de SOAT-1 para inhibir la producción de sebo. En particular, en el campo de la dermatología, es particularmente ventajoso prevenir una producción excesiva de sebo y de todos los estados asociados. El sebo se produce por parte de las glándulas sebáceas. La mayor concentración de glándulas sebáceas se encuentra en la cara, los hombros, la espalda y el cuero cabelludo. El sebo se secreta en la superficie de la piel en donde juega un papel fisiológico principal, asociado con conservar la barrera de la piel y un micro-entorno que permita la regulación de la flora bacteriana y fúngica cutánea.

30

35

La hiperproducción de sebo está habitualmente asociada con una piel o cuero cabelludo de aspecto grasiento que es motivo de malestar y de un aspecto degradado. Además de ello, la hiperproducción de sebo puede dar origen a dermatitis seborreica y está asociada con una incidencia o empeoramiento incrementado del acné. Los ésteres del colesterol producidos en las glándulas sebáceas por parte de SOAT-1 son uno de los componentes del sebo, entre varias clases de lípidos que incluyen triglicéridos, ésteres céreos y escualenos, según se describe por Niikkari, T., en *J. Invest. Derm.* **1974**, *62*, 257. La inhibición de esta enzima o de otras aciltransferasas puede, así, hacer posible la inhibición de la producción de sebo. La patente de EE.UU. 6 133 326 describe especialmente la inhibición de sebo con inhibidores de ACAT-1 (también conocida como SOAT-1). Sin embargo, actualmente no está comercialmente disponible tratamiento alguno que utilice este tipo de inhibidores. Los únicos tratamientos que pueden remediar o aliviar trastornos relacionados con la hiperseborrea son tratamientos hormonales sistémicos o el tratamiento sistémico con ácido 13-cis-retinoico, cuyos efectos secundarios limitan grandemente su campo de aplicación. Así, existe una clara necesidad médica y cosmética para tratar dolencias y patologías relacionadas con la hiperproducción de sebo.

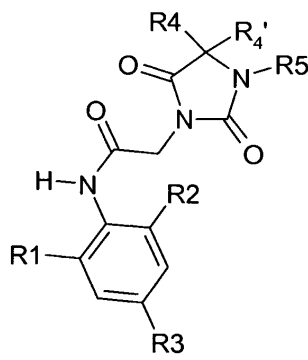
40

45

En este contexto, la presente invención propone proporcionar nuevos derivados de dioxo-imidazolidina que son potentes inhibidores de la enzima SOAT-1.

50

Un objeto de la invención son nuevos derivados de dioxo-imidazolidina, que son inhibidores de la enzima SOAT-1 y que corresponden a la fórmula general (I) que figura a continuación:



en que

- R₁ representa un halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalquiloxi C₁₋₆ o un grupo -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇,

- R₂ y R₃ son idénticos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, bromo o yodo o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalquiloxi C₁₋₆ o un grupo -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇, por ejemplo CH₂-ciclopropilo,

- R₄ y R₄' son idénticos o diferentes y representan:

- un átomo de hidrógeno y, en este caso, R₄ y R₄' son diferentes,

- o un grupo alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R_a,

- o un grupo cicloalquilo C₃₋₇, o un grupo -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇,

opcionalmente los grupos R₄ y R₄' pueden formar, con el átomo de carbono que los porta, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o un heterociclo tal como tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidro-1-oxitipiran-4-ilo o tetrahidro-1,1-dioxitipiran-4-ilo,

- R₅ representa un grupo heteroarilo que contiene a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno o b) un átomo de oxígeno o azufre y 1 ó 2 átomos de nitrógeno. Estos heteroarilos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R_a idénticos o diferentes,

- R_a representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalquiloxi C₁₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇, OH, CH₂OH, COOR_b o CN,

- R_b representa un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇,

- n es un número entero igual a 1, 2 ó 3,

y también las sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos y los confórmers o rotámeros de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Así, pueden existir en forma de una mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros, y también mezclas de los mismos, incluidas mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o de sales por adición de ácidos. Sales por adición de este tipo forman parte de la invención. Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos que son útiles, por ejemplo para purificar o aislar los compuestos de fórmula (I), también forman parte de la invención. Estos ácidos pueden ser, por ejemplo, ácido pícrico, ácido oxálico o un ácido ópticamente activo, por ejemplo un ácido tartárico, un ácido dibenzoiltartárico, un ácido mandélico o un ácido canfosulfónico, y aquellos que forman sales fisiológicamente aceptables tales como hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato, hidrógeno-sulfato, dihidrógeno-fosfato, maleato, fumarato, 2-naftalenosulfonato o para-toluenosulfonato. Para una revisión de sales fisiológicamente aceptables, véase *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties Selection and Use* por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Los solvatos o hidratos se pueden obtener directamente después del proceso de síntesis, aislándose el compuesto (I) en forma de un hidrato, por ejemplo un monohidrato o hemihidrato o de un solvato de la reacción o disolvente de purificación.

La presente invención incluye los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados y farmacéuticamente aceptables, en que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico pero una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa que predomina de forma natural. Ejemplos de isótopos que pueden estar incluidos en los compuestos de la invención incluyen

isótopos del hidrógeno tales como ^2H y ^3H , isótopos del carbono tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , isótopos del cloro tales como ^{36}Cl , isótopos del flúor tales como ^{18}F , isótopos del yodo tales como ^{123}I e ^{125}I , isótopos del nitrógeno tales como ^{13}N y ^{15}N , isótopos del oxígeno tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , isótopos del fósforo tales como ^{32}P e isótopos del azufre tales como ^{35}S . Sustituciones con isótopos que emiten positrones tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N pueden ser útiles en estudios de la tomografía de emisión de positrones para estudiar la ocupación de receptores.

En el contexto de la invención, se aplican las siguientes definiciones:

- C_{b-c} , en que b y c pueden adoptar valores de 1 a 6: una cadena basada en carbonos de b a c átomos de carbono, por ejemplo C_{1-6} es una cadena basada en carbonos que puede contener de 1 a 6 átomos de carbono,

- alquilo: un grupo alifático lineal o ramificado, saturado, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-6} representa una cadena basada en hidrocarburos, lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo un metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo o hexilo,

- cicloalquilo: una cadena basada en hidrocarburos opcionalmente ramificada, cíclica y saturada que contiene de 3 a 7 átomos de carbono. A modo de ejemplo, un grupo cicloalquilo C_{3-7} representa una cadena basada en hidrocarburos de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo,

- heterociclo: una cadena basada en hidrocarburos saturada o insaturada, cíclica o bicíclica, que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O, S y N,

- heteroarilo: un heterociclo aromático, por ejemplo un grupo piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo o triazolilo,

- halógeno: un cloro, un flúor o un bromo,

- alquiloxi: un grupo -O-alquilo,

- alquiltio: un grupo -S-alquilo,

- fluoroalquilo: un grupo alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un flúor,

- fluoroalquiloxi: un grupo alquiloxi en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de flúor.

El grupo preferido de compuestos de fórmula (I) definido anteriormente es el grupo (A) en que:

- R_1 representa un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquiloxi C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , fluoroalquiloxi C_{1-6} o, más favorablemente, un grupo cloro, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo o CH_2 -ciclopropilo,

- R_2 representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor o bromo, o un grupo metilo, etilo, isopropilo, o CH_2 -ciclopropilo,

- R_3 representa un átomo de hidrógeno.

El grupo (B) de compuestos de fórmula (I), cuyos sustituyentes, R_1 , R_2 , R_3 y R_5 se definen arriba en la definición general de los compuestos de fórmula (I) o en el grupo preferido (A), y de modo que los grupos R_4 y R_4' forman con el átomo de carbono que los porta un grupo cicloalquilo C_{3-7} o un heterociclo tal como tetrahidropiran-4-ilo o tetrahidrotiopiran-4-ilo, es un grupo de compuestos preferidos y, más particularmente, de modo que R_4 y R_4' forman con el átomo de carbono que los porta un grupo ciclopentilo, ciclohexilo o tetrahidropiran-4-ilo.

Un grupo particularmente preferido es el grupo (C) de compuestos de fórmula (I), cuyos sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 y R_5 se definen arriba en la definición general de los compuestos de fórmula (I) o en los grupos preferidos (A) o (B), y de modo que los grupos R_4 y R_4' son idénticos o diferentes y representan:

- un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R_a según se define arriba,

- o un grupo cicloalquilo C_{3-7} o un grupo $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-7} , siendo n como se ha definido arriba,

y, más particularmente, de modo que R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo o un grupo $-\text{CH}_{2n}$ -ciclopropilo, y R_4' representa un metilo, un etilo, un propilo, un isopropilo, un ciclopropilo o un $-\text{CH}_{2n}$ -ciclopropilo.

El grupo (D) de compuestos de fórmula (I), cuyos sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_4' se definen arriba en la definición general de los compuestos de fórmula (I) o en los grupos preferidos (A), (B) o (C), y de modo que R_5 representa un grupo piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo o triazolilo, opcionalmente sustituido con un grupo R_a elegido de grupos metilo, trifluorometilo, flúor, cloro, metoxi y CH_2OH , es un grupo particularmente preferido de compuestos.

Los compuestos que figuran más abajo y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los

mismos y los conformadores o rotámeros de los mismos son particularmente preferidos:

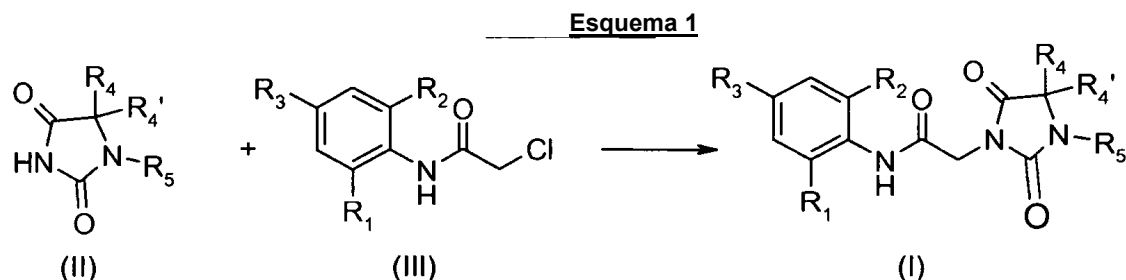
N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-piridin-3-il-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(6-metoxipiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(5-metilpirazin-2-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 5 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(6-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(6-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-8-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 2-[4,4-dietil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)]acetamida;
 N-(2,6-dietilfenil)-2-[1-(6-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 2-[4,4-dietil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-N-(2,6-dietilfenil)]acetamida;
 10 N-(2-isopropil-6-metilfenil)-2-[1-(6-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 2-[4,4-dietil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-N-(2-isopropil-6-metilfenil)]acetamida;
 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(6-hidroximetilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(6-metoxipiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(5-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 15 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-metilisotiazol-5-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 2-[1-(6-bromopiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)]acetamida;
 N-(2-etil-6-isopropilfenil)-2-[1-(6-hidroximetilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[3-(6-hidroximetilpiridin-3-il)-4-metil-2,5-dioxo-4-propilimidazolidin-1-il]]acetamida;
 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[4-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2,5-dioxo-4-propilimidazolidin-1-il]]acetamide.

20

Un objeto de la invención es también un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula general (I).

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Esquema 1 que figura más abajo.

25



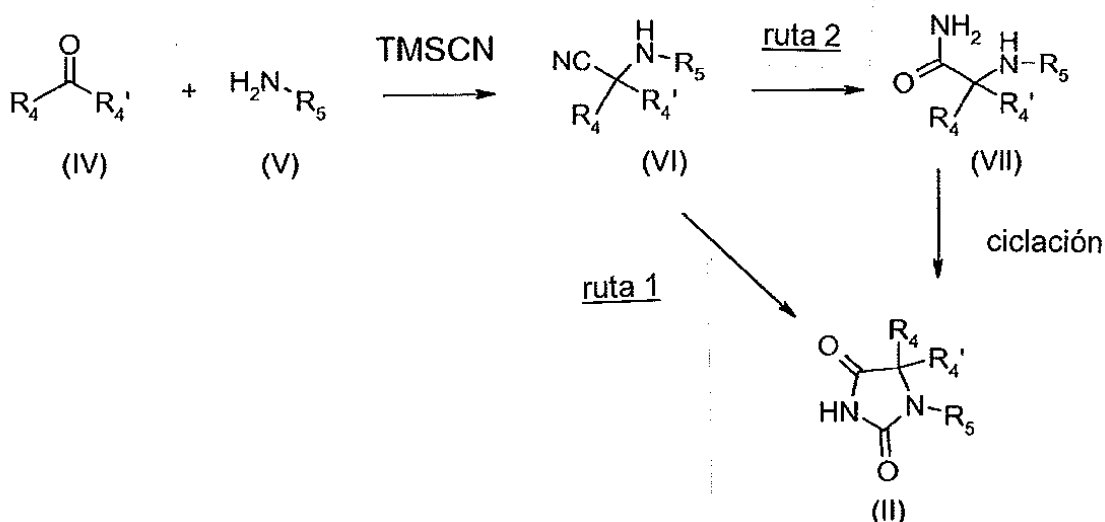
30

Los compuestos de fórmula (I), en que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_4' y R_5 son como se definen arriba, se pueden preparar haciendo reaccionar las dioxo-imidazolidinas de fórmula (II) con las cloroacetamidas de fórmula (III) en presencia de una base de acuerdo con el **Esquema 1** y por analogía, por ejemplo, con las reacciones descritas por Dunbar, B. *et al.*, *Pharmazie* **2002**, 57 (7), 438, Pinza, M. *et al.*, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, (26), 4214, Coudert, P. *et al.*, *Pharm. Acta Helv.* **1991**, 66, (5-6), 155 o Usifoh, C.O.: *Arch. Pharm.* **2001**, 334, (11), 366.

35

Síntesis de los compuestos intermedios (II) y (III)

Las dioxo-imidazolidinas de fórmula general (II), en que R_4 , R_4' y R_5 son como se definen arriba para los compuestos de fórmula (I), se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 2** que figura más abajo

Esquema 2

5 Los compuestos de nitrilo de fórmula (VI) se obtienen a partir de las cetonas de fórmula (IV) que se hacen reaccionar con las aminas de fórmula (V) en presencia de cianuro de trimetilsililo de acuerdo, por ejemplo, con las condiciones descritas en Matsumoto K. *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, (7), 1734-1753 o Nieto M. J. *et al.*, *J. Comb. Chem.* **2005**, 7 (2), 258-263.

10 Las cetonas (IV) y las aminas (V) son compuestos comerciales o se preparan de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica.

Esquema 2, ruta 1, método 1

15 Los compuestos intermedios de dioxo-imidazolidina de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar los derivados de nitrilo (VI) con isocianato de potasio, seguido del tratamiento en un medio de carácter ácido de acuerdo, por ejemplo, con las condiciones descritas en la patente DE 1 032 258.

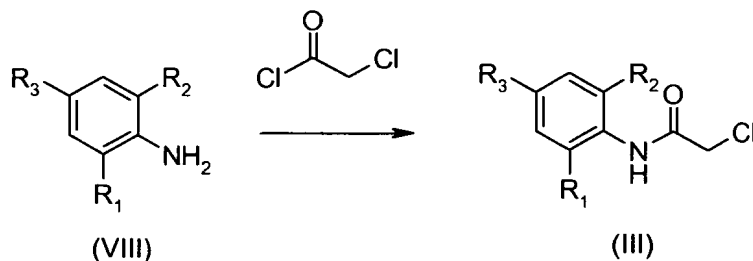
Esquema 2, ruta 1, método 2

20 Los compuestos intermedios de dioxo-imidazolidina de fórmula (II) también se pueden preparar haciendo reaccionar los derivados de nitrilo (VI) con isocianato de clorosulfonilo, seguido de tratamiento en medio de carácter ácido de acuerdo, por ejemplo, con Feldman Paul L. *et al.*, *J. Org. Chem.* **1990**, 4207 o Goebel Tim *et al.*, *J. Med. Chem.* **2008**, 238.

Esquema 2, ruta 2

30 La hidrólisis de la función nitrilo de los compuestos de fórmula (VI) en presencia de ácido, por ejemplo bajo las condiciones descritas en Beths R. L. *et al.*, *J. Chem. Soc.*, **1927**, 1310, hace posible obtener las amidas primarias de fórmula (VII). La ciclación en presencia de un isocianato de arilo adecuado según se describe en Papadopoulos E. P.; *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3925, hace posible obtener las dioxo-imidazolidinas de fórmula (II).

35 Las cloroacetamidas de fórmula general (III) se pueden preparar mediante la reacción entre las aminas de fórmula (VIII) y cloruro de cloroacetilo en presencia de una base, por ejemplo según se describe en Davion, Y. *et al.*, *Heterocycles* **2004**, 63 (5), 1093 o en Juaristi, E. *et al.*, *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (8), 2914, tal como se ilustra en el **Esquema 3** que figura más abajo, en que R₁, R₂ y R₃ son como se definen para los compuestos de fórmula (I):

Esquema 3

5 Los grupos funcionales que pueden estar presentes en los compuestos intermedios de la reacción, utilizados en el procedimiento, se pueden proteger ya sea permanente o temporalmente, con grupos protectores que aseguran una síntesis inequívoca de los compuestos esperados. Las reacciones de protección y desprotección se realizan de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica. La expresión “grupo protector temporal para aminas, alcoholes o ácidos carboxílicos” significa grupos protectores tales como los descritos en
 10 “Protective Groups in Organic Chemistry”, publicada por McOmie J.W.F., Plenum Press, 1973, en “Protective Groups in Organic Synthesis”, 2ª edición, Greene T.W. y Wuts P.G.M., publicada por John Wiley & Sons, 1991, y en “Protecting Groups”, Kocienski P.J., 1994, editorial Georg Thieme.

15 Los compuestos (I) de acuerdo con la invención y también las sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen propiedades inhibitoras sobre la enzima SOAT-1. Esta actividad inhibitora sobre la enzima SOAT-1 se mide de acuerdo con un ensayo enzimático primario HepG2 según se describe en el Ejemplo 11. Los compuestos preferidos de la presente invención tienen una concentración que permite la inhibición del 50% de la respuesta de la enzima (CI₅₀) menor que o igual a 1000 nM, preferiblemente menor que o igual a 300 nM y, ventajosamente, menor que o igual a 50 nM.

20 Un objeto de la presente invención es también, como medicamentos, los compuestos de fórmula (I) según se describe arriba, y también las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Un objeto de la presente invención es el uso de al menos un compuesto de fórmula (I) o sales o solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar trastornos de las glándulas sebáceas tales como hiperseborrea, acné, dermatitis seborreica o dermatitis atópica, patologías oculares tales como blefaritis o meibomitis (trastorno de la glándula meibomiana) o patologías tales como hipercolesterolemia, arteriosclerosis o enfermedad de Alzheimer.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar el acné. Los compuestos de acuerdo con la invención son, así, adecuados para uso en las patologías arriba listadas.

35 Un objeto de la presente invención es también una composición farmacéutica o cosmética que comprende, en un soporte farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) según se define arriba o una sal o solvato y/o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones de acuerdo con la invención comprenden, así, un soporte fisiológicamente aceptable o al menos un excipiente fisiológica o farmacéuticamente aceptable elegido de acuerdo con la forma cosmética o farmacéutica deseada y el modo de administración elegido.

40 La expresión “soporte o medio fisiológicamente aceptable” significa un soporte que es compatible con la piel, membranas mucosas y/o los integumentos.

45 La administración de la composición de acuerdo con la invención se puede realizar a través de la vía enteral, parenteral, rectal, tópica u ocular. Preferiblemente, la composición farmacéutica está acondicionada en una forma que es adecuada para la aplicación por vía tópica.

A través de la vía enteral, la composición, más particularmente la composición farmacéutica, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas de gel, comprimidos revestidos, jarabes, suspensiones, disoluciones, polvos, gránulos,

emulsiones, microesferas o nanoesferas o vesículas de lípidos o polímeros que permiten una liberación controlada. A través de la vía parenteral, la composición puede estar en forma de disoluciones o suspensiones para perfusión o para inyección.

5 Las composiciones de acuerdo con la invención contienen un compuesto de acuerdo con la invención, en una cantidad suficiente para obtener el efecto terapéutico, profiláctico o cosmético deseado. Los compuestos de acuerdo con la invención se administran generalmente a una dosis diaria de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal en tomas de 1 a 3 dosis. Los compuestos se utilizan sistémicamente a una concentración generalmente entre 0,001% y 10% en peso y, preferiblemente, entre 0,01% y 5% en peso, con relación al peso de la composición.

10 A través de la vía tópica, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención está destinada, más particularmente, a tratar la piel y membranas mucosas, y puede estar en forma de ungüentos, cremas, leches, pomadas, polvos, almohadillas impregnadas, detergentes sintéticos ("syndets"), disoluciones, geles, sprays, mousses, suspensiones, lociones, barras, champús o bases para lavado. También puede estar en forma de suspensiones de microesferas o nanoesferas o vesículas de lípidos o polímeros o parches polímeros e hidrogeles que permiten una liberación controlada. Esta composición tópica puede estar en forma anhidra, en forma acuosa o en forma de una emulsión.

20 Los compuestos se utilizan tópicamente a una concentración generalmente entre 0,001% y 10% en peso y, preferiblemente, entre 0,01% y 5% en peso, con relación al peso total de la composición.

25 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención y las sales o solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos también encuentran una aplicación en el campo cosmético, en particular en la higiene corporal y del cabello y, más generalmente, para combatir o prevenir la piel o cabello graso o un cuero cabelludo graso.

30 Un objeto de la invención es, así, también el uso cosmético de una composición que comprende, en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos uno de los compuestos de fórmula (I), opcionalmente en forma de una sal o solvato y/o hidrato farmacéuticamente aceptable, para la higiene corporal o del cabello.

35 La composición cosmética de acuerdo con la invención que contiene, en un soporte cosméticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato y/o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar especialmente en forma de una crema, una leche, una loción, un gel, un ungüento, una pomada, una suspensión de microesferas o nanoesferas o vesículas de lípidos o polímeros, almohadillas impregnadas, disoluciones, sprays, mousses, barras, jabones, champús o bases para lavado.

40 Las composiciones farmacéuticas y cosméticas según se describen previamente también pueden contener aditivos inertes o incluso farmacodinámicamente activos en relación con las composiciones farmacéuticas, o combinaciones de estos aditivos y, en especial:

- agentes humectantes;
- potenciadores del sabor;
- agentes conservantes tales como ésteres del ácido para-hidroxibenzoico;
- estabilizadores;
- 45 - reguladores de la humedad;
- reguladores del pH;
- modificadores de la presión osmótica;
- emulsionantes;
- agentes de filtración de UV-A y UV-B;
- 50 - antioxidantes tales como α -tocoferol, butilhidroxianisol o butilhidroxitolueno, superóxido dismutasa, ubiquinol o determinados agentes quelantes de metales;
- emolientes;
- humectantes, por ejemplo glicerol, PEG-400, tiamorfolinona y derivados de los mismos, o urea;
- carotenoides y, en especial, β -catoreno;
- 55 - ácidos α -hidroxi y ácidos α -ceto o derivados de los mismos tales como ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido glicérico o ácido ascórbico, y también sales, amidas o ésteres de los mismos, o ácido β -hidroxi o derivados de los mismos tales como ácido salicílico y sales, amidas o ésteres de los mismos.

Huelga decir que una persona experta en la técnica tendrá cuidado de seleccionar el o los compuestos opcionales a añadir a estas composiciones de modo que las propiedades ventajosas intrínsecamente asociadas con la presente invención no se vean afectadas adversamente, o no lo sean de forma sustancial por parte de la adición prevista.

Además de ello, en general, las mismas preferencias que las indicadas previamente para los compuestos de fórmula (I) se aplican, *mutatis mutandis*, a los medicamentos y composiciones cosméticas y farmacéuticas y al uso que utiliza los compuestos de la invención.

Varios ejemplos de preparación de compuestos activos de fórmula (I) de acuerdo con la invención y los resultados de la actividad biológica de tales compuestos se proporcionan aquí en lo que sigue como ilustraciones y sin ninguna naturaleza limitante.

PROCESOS

Ejemplo 1: N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-piridin-3-il-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)acetamida

Etapa 1.1. 1-(piridin-3-ilamino)-ciclohexanocarbonitrilo

1 g (10,6 mmol), 1,1 eq.) de 3-aminopiridina (**material de partida 1**) se añade a una disolución de 1 ml (9,65 mmol, 1 eq.) de ciclohexanona (**material de partida 2**) en 30 ml de ácido acético a 0°C. La disolución se agita durante 15 minutos y se añaden 1,3 ml (9,75 mmol, 1 eq.) de cianuro de trimetilsililo. El medio de reacción se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente. Luego se vierte suavemente en disolución de hidróxido de amonio enfriada con hielo hasta que el pH se convierte en básico, y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con agua. Se secan sobre sulfato de sodio. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (50/50 heptano/acetato de etilo y luego acetato de etilo). Se obtiene 1-(piridin-3-ilamino)ciclohexanocarbonitrilo en forma de cristales blancos.

Etapa 1.2 Amida del ácido 1-(piridin-3-ilamino)-ciclohexanocarboxílico

Síntesis de acuerdo con el Esquema 2, ruta 2

1,23 g (6,11 mmol) de 1-(piridin-3-ilamino)-ciclohexanocarbonitrilo se disuelven en 20 ml de ácido sulfúrico concentrado. El medio de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 72 horas. Después, se vierte lentamente en hielo y el pH se lleva a 14 con hidróxido de sodio y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con agua. Se secan sobre sulfato de sodio. Los disolventes se separan por evaporación. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo y luego 90/10 acetato de etilo/metanol). Se obtiene amida del ácido 1-(piridin-3-ilamino)-ciclohexanocarboxílico en forma de un sólido blanco.

Etapa 1.3 1-piridin-3-il-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona

Síntesis de acuerdo con el Esquema 2, ruta 2, etapa de ciclación

150 µl (0,71 mmol, 1,2 eq.) de isocianato de 2,6-diisopropilfenilo se añaden a una disolución de 130 mg (0,59 mmol, 1 eq.) de amida del ácido 1-(piridin-3-ilamino)-ciclohexanocarboxílico en 5 ml de tolueno. El medio de reacción se agita a 200°C durante 1 hora y 30 minutos bajo irradiación de microondas. El tolueno se separa por evaporación y el residuo se purifica sobre gel de sílice (heptano y luego con un porcentaje creciente de acetato de etilo). Se obtiene 1-piridin-3-il-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona en forma de un sólido blanco. Punto de fusión = 264-266°C.

Etapa 1.4 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-piridin-3-il-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)acetamida

Síntesis de acuerdo con el Esquema 1

62 mg (0,45 mmol, 1,1 eq.) de carbonato de potasio se añaden a una disolución de 100 mg (0,41 mmol, 1 eq.) de 1-piridin-3-il-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona y 114 mg (0,45 mmol, 1,1 eq.) de 2-cloro-N-(2,6-

diisopropilfenil)acetamida en 30 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Luego se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con agua. Se secan sobre sulfato de sodio. Los disolventes se separan por evaporación. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (60/40 heptano/acetato de etilo). Se obtiene N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-

5 1-piridin-3-il-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)acetamida en forma de un sólido.

Punto de fusión = 258-260°C.

RMN (CDCl₃): 0,8-1,0 (m, 1H); 1,12 (s, 6H); 1,14 (s, 6H); 1,43-1,48 (m, 2H); 1,51-1,60 (m, 3H); 1,96-2,02 (m, 4H); 2,99-3,02 (m, 2H); 4,40 (s, 2H); 6,98 (s, 2H); 7,10-7,12 (d, 1H, J = 7,72 Hz); 7,17-7,23 (m, 1H); 7,34-7,37 (m, 1H); 7,49-7,51 (m, 1H); 7,49-7,51 (m, 1H); 8,42-8,43 (d, 1H, J = 2,15 Hz); 8,60-8,62 (m, 1H).

10

Preparación del compuesto intermedio **2-cloro-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida**

Síntesis de acuerdo con el Esquema 3

15 222 mL (1,59 mol) de trietilamina se añaden a una disolución de 300 mL (1,59 mol) de 2,6-diisopropilfenilamina (**material de partida 3**) en 1 litro de diclorometano. La mezcla de reacción se enfría hasta 0°C y luego se añaden gota a gota 127 mL (1,59 mol) de cloruro de cloroacetilo. Una vez que se ha completado la adición, el baño de hielo se retira y el medio se agita durante 20 minutos. Después se vierte en agua y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con agua. Éstas se secan sobre sulfato de sodio. Los disolventes se separan por evaporación. El residuo se filtra a través de una almohadilla de sílice (eluyente: diclorometano). El filtrado se evapora y luego se tritura en heptano. Se obtiene 2-cloro-N-(2,6-diisopropilfenil)acetamida en forma de un sólido blanco.

20

Punto de fusión = 146-148°C.

25 **Ejemplo 2: N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(6-metoxi-piridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]-acetamida**

Etapa 2.1 **1-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-ciclohexanocarbonitrilo**

30 5 g (40,3 mmol, 1 eq.) de 5-amino-2-metoxipiridina (**material de partida 1**) se añaden a una disolución de 4,2 ml (40,5 mmol, 1 eq.) de ciclohexanona (**material de partida 2**) en 20 ml de ácido acético a 0°C. La disolución se agita durante 15 minutos y se añaden 5,4 ml (40,5 mmol, 1 eq.) de cianuro de trimetilsililo. El medio de reacción se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. Luego se vierte suavemente en disolución de hidróxido de amonio enfriada con hielo y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con agua. Éstas se secan sobre sulfato de sodio. El residuo se precipita en diclorometano y heptano. Se obtiene 1-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-ciclohexanocarbonitrilo en forma de un sólido de color rosa.

35

Punto de fusión = 121-123°C.

Etapa 2.2 **1-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona**

40

Síntesis de acuerdo con el Esquema 2, ruta 1, método 1

45 2,8 g (34,5 mmol, 1,6 eq.) de cianato de potasio se añaden a 30°C a una disolución de 5 g (21,6 mmol, 1 eq.) de 1-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-ciclohexanocarbonitrilo en 50 ml de ácido acético glacial. El medio de reacción se agita a 60°C durante 4 horas. Se añaden 8 ml de ácido clorhídrico y luego 5 ml de agua. El medio se calienta a 90°C durante 1 hora y luego a la temperatura ambiente durante 24 horas. Después se vierte en 30 ml de agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con agua. Se secan sobre sulfato de sodio. Los disolventes se separan por evaporación. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (90/10 diclorometano/metanol). El producto precipita en diclorometano y heptano y luego se separa por filtración y se seca. Se obtiene 1-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona en forma de un sólido blanco.

50

Punto de fusión = 145-147°C.

Etapa 2.3 **N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(6-metoxi-piridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]-acetamida**

55

Síntesis de acuerdo con el Esquema 1

Este compuesto se prepara de acuerdo con el proceso descrito en la Etapa 1.4 anterior, partiendo de 250 mg de 1-

(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona.

Punto de fusión = 229-231°C

RMN (CDCl₃): 0,9-1,1 (m, 1H); 1,21 (s, 6H), 1,22 (s, 6H); 1,52-1,57 (m, 2H); 1,61-1,68 (m, 3H); 1,98-2,10 (m, 4H), 3,05-3,1 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,47 (s, 3H); 6,83-6,85 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,13 (s, 1H); 7,19-7,21 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 7,25-7,34 (m, 1H); 7,39-7,42 (m, 1H); 8,03 (s, 1H).

Ejemplo 4: N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(6-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-8-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il]acetamida

10 Etapa 4.1 **1-(6-metilpiridin-3-ilamino)-ciclohexanocarbonitrilo**

15 10 g (92,5 mmol, 1 eq.) de 6-metilpiridin-3-ilamina (**material de partida 1**) se añaden a una disolución de 9,6 ml (92,6 mmol, 1 eq.) de ciclohexanona (**material de partida 2**) en 100 ml de ácido acético a 0°C. La disolución se agita durante 15 minutos y se añaden 12,4 ml (93 mmol, 1 eq.) de cianuro de trimetilsililo. El medio de reacción se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente. Luego se vierte suavemente sobre disolución de hidróxido de amonio enfriada con hielo y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con agua. Éstas se secan sobre sulfato de sodio. El residuo se separa por filtración sobre sílice que luego se lava con acetato de etilo. Después de concentrar en vacío, se obtiene 1-(6-metilpiridin-3-ilamino)-ciclohexanocarbonitrilo en forma de un sólido blanco.

20 Punto de fusión = 139-141°C.

Etapa 4.2 **1-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona**

Síntesis de acuerdo con el Esquema 2, ruta 1, método 2

25 6,1 ml (70,1 mmol, 3 eq.) de isocianato de clorosulfonilo se añaden a una disolución de 5 g (23,2 mmol, 1 eq.) de 1-(6-metilpiridin-3-ilamino)-ciclohexanocarbonitrilo en 100 ml de cloroformo a 0°C. Se forma inmediatamente un precipitado, y la disolución se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente. El medio se evapora hasta sequedad y el residuo se recoge en heptano, se filtra y seca. A este sólido se añaden 100 ml de disolución de ácido clorhídrico, y la disolución resultante se agita a la temperatura ambiente durante 48 horas y luego a reflujo durante 8 horas. Se vierte sobre hielo y se neutraliza con disolución de hidróxido de sodio. Se forma un precipitado. Éste se separa por filtración y se recoge en una mezcla de diclorometano y metanol. La disolución se seca sobre sulfato de sodio. Se evapora y el residuo se tritura en diclorometano. Se obtiene 1-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona en forma de un sólido.

35 Punto de fusión = 141-143°C.

Etapa 4.3 **N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(6-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il]acetamida**

40 Síntesis de acuerdo con el Esquema 1

Este compuesto se prepara de acuerdo con el proceso descrito en la Etapa 1.4 anterior, partiendo de 170 mg de 1-(6-metilpiridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona.

Punto de fusión = 243-245°C.

45 RMN (CDCl₃): 0,96-1,07 (m, 1H); 1,21 (s, 6H); 1,23 (s, 6H); 1,49-1,75 (m, 5H); 2,02-2,14 (m, 4H); 2,64 (s, 3H); 3,06-3,13 (m, 2H); 4,48 (s, 2H); 7,12 (s, 1H); 7,19-7,21 (d, 2H, J = 7,7 Hz); 7,26-7,49 (m, 3H); 8,37 (s, 1H).

Ejemplos 3 y 5 a 10

50 Los Ejemplos 3 y 5 a 10 se describen en la Tabla 1 que figura a continuación. Los compuestos se sintetizan de acuerdo con los procesos anteriores, reemplazando los **materiales de partida 1, 2 y 3** mencionados en los Ejemplos 1, 2 y 4 por los productos mencionados en la Tabla 1.

Tabla 1

| Ejemplo nº | Nombre IUPAC | Material de partida 1 | Material de partida 2 | Material de partida 3 | Esquema de ruta de síntesis 2 | Punto de fusión (°C) | ¹ H-RMN (400 MHz) (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, J = constante de acoplamiento en Hz) |
|------------|---|---------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------|--|
| 1 | N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-piridin-3-il)-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)-acetamida | piridin-3-ilamina | ciclohexanona | 2,6-diisopropilfenilamina | ruta 2 | 258-260 | (CDCl ₃): 0,8-1,0 (m, 1H); 1,12 (s,6H); 1,14 (s,6H); 1,43-1,48(m, 2H); 1,51-1,60 (m,3H); 1,96-2,02 (m,4H); 2,99-3,02 (m, 2H); 4,40 (s, 2H); 6.98 (s, 1H); 7,10- 7,12 (d, 1H, J = 7,72 Hz); 7,17-7,23 (m, 1H); 7,34-7,37 (m, 1H); 7,49-7,51 (m, 1H); 7,49-7,51 (m, 1H); 8,42-8,43 (d, 1H, J = 2,15 Hz); 8,60-8,62 (m, 1H) |
| 2 | N-{2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(6-metoxipiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]-acetamida | 6-metoxipiridin-3-ilamina | ciclohexanona | 2,6-diisopropilfenilamina | ruta 1 método 1 | 229-231 | (CDCl ₃): 0,9-1,1 (m, 1H); 1,21 (s, 6H); 1,22 (s, 6H); 1,52-1,57 (m, 2H); 1,61-1,68 (m, 3H); 1,98-2,10 (m, 4H); 3,05-3,1 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,47 (s, 3H); 6,83-6,85 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,13 (s, 1H); 7,19-7,21 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 7,25-7,34 (m, 1H); 7,39-7,42 (m, 1H); 8,03 (s, 1H) |
| 3 | N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(5-metilpirazin-2-il)-2,4-dioxo-1,3- | 5-metilpirazin-2-ilamina | ciclohexanona | 2,6-diisopropilfenilamina | ruta 2 | 270-272 | (DMSO): 0,87-0,94 (m, 1H); 1,08-1,10 (d, 6H); 1,14-1,16 (d, 6H); 1,62-1,69 (m, 3H); 1,90-1,99 (m, 4H); 2,34-2,42 (m, 2H); 2,52 (s, 3H); 3,04- |

| | | | | | | | |
|---|---|-------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------|---------|--|
| | diaza- espiro[4,5] dec-3-il]- acetamida | | | | | | 3,22 (m, 2H); 4,36 (s, 2H); 7,15-7,17 (d, 2H, J = 7,64 Hz); 7,27-7,30 (m, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,92 (s, 1H); 9,61 (s, 1H) |
| 4 | N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(6-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il]-acetamida | 5-amino-2-metilpiridina | ciclohexanona | 2,6-diisopropilfenilamina | ruta 2 | 243-245 | (CDCl ₃): 0,96-1,07 (m, 1H); 1,21 (s, 6H); 1,23 (s, 6H); 1,49-1,75 (m, 5H); 2,02-2,14 (m, 4H); 2,64 (s, 3H); 3,06-3,13 (m, 2H); 4,48 (s, 2H); 7,12 (s, 1H); 7,19-7,21 (d, 2H, J = 7,7 Hz); 7,26-7,49 (m, 3H); 8,37 (s, 1H) |
| 5 | N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(6-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-8-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il]-acetamida | 5-amino-2-metilpiridina | tetrahidropiran-4-ona | 2,6-diisopropilfenilamina | ruta 1 método 2 | 293-295 | (DMSO): 1,08 (s, 6H); 1,12 (s, 6H); 1,63-1,70 (m, 2H); 1,96 (s, 1H); 1,99 (s, 1H); 2,49 (s, 3H); 3,03-3,12 (m, 2H); 3,73-3,77 (m, 2H); 3,86-3,95 (m, 2H); 4,33 (s, 2H); 7,14-7,16 (d, 2H, J = 7,68 Hz); 7,24-7,28 (m, 1H); 7,41-7,43 (d, 1H, J = 8,24 Hz); 7,63-7,66 (dd, 1H, J = 5,72 Hz, J' = 2,48 Hz); 8,35-8,36 (d, 1H, J = 2,28 Hz); 9,55 (s, 1H) |
| 6 | 2-[4,4-dietil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)- | 5-amino-2-metilpiridina | 3-pentanona | 2,6-diisopropilfenilamina | ruta 1 método 2 | 195-197 | (DMSO): 0,80-0,84 (t, 6H); 1,06-1,08 (d, 6H); 1,13-1,14 (d, 6H); 1,62-1,72 (m, 2H); 1,77-1,86 (m, 2H); 3,04-3,14 (m, 2H); 4,39 (s, 2H); 7,14-7,16 (d, 2H, J = 7,64 Hz); 7,23-7,27 (m, 1H); |

| | | | | | | | |
|---|---|-------------------------|----------------|---------------------------------|-----------------|---------|---|
| | acetamida | | | | | | 7,36-7,38 (d, 2H, J = 8,36 Hz); 7,64-7,66 (d, 2H, J = 8,36 Hz); 8,40 (s, 1H): 9.65 (s, 1H) |
| 7 | N-(2,6-dietil-fenil)-2-[1-(6-metil-piridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diaza-espiro[4.5]dec-3-il]]-acetamida | 5-amino-2-metilpiridina | ciclohexa-nona | 2,6-dietil-fenil-amina | ruta 1 método 2 | 217-219 | (DMSO): 0,93-0,98 (m, 1H); 1,01-1,09 (t, 6H); 1,36-1,44 (m, 2H); 1,53-1,56 (m, 3H); 1,85-1,95 (m, 2H); 1,99-2,10 (m, 2H); 2,46-2,57 (m, 4H); 4,29 (s, 2H); 7,08-7,10 (d, 2H, J = 7,56 Hz); 7,17-7,20 (q, 1H); 7,39-7,41 (d, 1H, J = 8,24 Hz); 7,61-7,63 (dd, 1H, J = 2,52 Hz; J' = 5,64 Hz); 8,33 (s, 1H); 9,55 (s, 1H) |
| 8 | 2-[4,4-dietil-3-(6-metil-piridin-3-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-N-(2,6-dietil-fenil)]-acetamida | 5-amino-2-metilpiridina | 3-pentanona | 2,6-dietil-fenil-amina | ruta 1 método 2 | 145-147 | (DMSO): 0,81-0,85 (t, 6H); 1,07-1,11 (t, 6H); 1,63-1,72 (m, 2H); 1,77-1,87 (m, 2H); 2,47 (s, 3H); 4,38 (s, 2H); 7,08-7,10 (d, 2H, J = 7,48 Hz); 7,16-7,20 (m, 1H); 7,36-7,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,64-7,67 (dd, 1H, J = 2,68 Hz; J' = 5,68 Hz); 8,43 (s, 1H); 9,66 (s, 1H) |
| 9 | N-(2-isopropil-6-metil-fenil)-2-[1-(6-metil-piridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diaza-espiro[4.5]dec-3-il]]-acetamida | 5-amino-2-metilpiridina | ciclohexa-nona | 2-isopropil-6-metil-fenil-amina | ruta 1 método 2 | 173-175 | (DMSO): 0,95-1,01 (m, 1H); 1,11-1,25 (d, 6H); 1,36-1,43 (m, 2H); 1,53-1,56 (m, 3H); 1,85-1,95 (m, 2H); 1,99-2,02 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 3,05-3,11 (m, 1H); 4,30 (s, 2H); 7,05-7,07 (dd, 1H, J = 1,84 Hz; J' = 4,72 Hz); 7,13-7,19 (m, 2H); 7,38-7,40 (d, 1H, J = 8,24) |

| | | | | | | | |
|----|--|-------------------------|-------------|---------------------------------|-----------------|---------|--|
| | | | | | | | Hz): 7,60-7,63 (dd. 1H, J = 2,56 Hz, J' = 5,64 Hz); 8,33 (s, 1H); 9,55 (s, 1H) |
| 10 | 2-[4,4-dietil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-N-(2-isopropil-6-metil-fenil)]-acetamida | 5-amino-2-metilpiridina | 3-pentanona | 2-isopropil-6-metil-fenil-amina | ruta 1 método 2 | 184-186 | (DMSO): 0,81-0,84 (t, 6H); 1,10-1,11 (s, 6H); 1,63-1,72 (m, 2H); 1,77-1,86 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 3,08-3,15 (m, 1H); 4,39 (s, 2H); 7,05-7,07 (dd, 1H J = 2 Hz, J' = 4,4 Hz); 7,14-7,19 (m, 2H); 7,36-7,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,64-7,67 (dd, 1H, J = 2,68 Hz, J' = 5,68 Hz); 8,43 (s, 1H); 9,65 (s, 1H) |

5 Todos los espectros de RMN (resonancia magnética nuclear) están de acuerdo con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón. La referencia interna es tetrametilsilano. Se utilizan las siguientes abreviaturas: CDCl_3 = cloroformo deuterado, DMSO = dimetilsulfóxido deuterado.

Ejemplo 11: Ensayos biológicos

10 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se sometieron a un ensayo para evaluar su actividad inhibidora hacia la enzima ACAT-1, inspirados por la siguiente publicación: "Identification of ACAT1 and ACAT2-specific inhibitors using a novel, cell based fluorescence assay: individual ACAT uniqueness", J. Lipid. Res. (2004) vol. 45, páginas 378-386.

15 El principio de este ensayo se basa en el uso de NBD-colesterol, un análogo del colesterol cuya fluorescencia depende de su entorno. Cuando esta molécula se encuentra en un entorno polar, es débilmente fluorescente, mientras que en un entorno no polar, es fuertemente fluorescente. NBD-colesterol libre queda insertado en membranas celulares y es débilmente fluorescente en este entorno polar. Cuando NBD-colesterol se esterifica con ACAT, el éster de NBD-colesterol penetra en gotitas de lípidos no polares y luego es fuertemente fluorescente.

20 Se emplea el método que figura a continuación: células HepG2 se incuban en presencia de NBD-colesterol (1 $\mu\text{g/ml}$) y del compuesto de ensayo de fórmula (I) en placas de 96 pocillos, negras y de fondo transparente, a una tasa de 30.000 células por pocillo. Después de incubación durante 6 horas a 37°C bajo 5% de CO_2 , el medio se separa dándole la vuelta, y las células se lavan dos veces con 100 μl de PBS. Después de la adición de 50 μl de tampón de lisis (NaPO_4 10 mM, Igepal al 1%), las placas se sacuden durante 5 minutos y se lee la fluorescencia (excitación a 490 nm, emisión a 540 nm) en una máquina Fusion (Perkin-Elmer). A modo de ilustración, se obtiene una CI_{50} de 9 nM para el compuesto (1), se obtiene una CI_{50} de 3 nM para el compuesto (2), se obtiene una CI_{50} de 5,5 nM para el compuesto (3), se obtiene una CI_{50} de 0,6 nM para el compuesto (4) y se obtiene una CI_{50} de 79 nM para el compuesto (5).

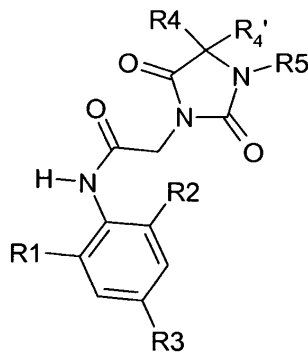
30 Ejemplo 12: Formulaciones

En lo que sigue se proporcionan diversas formulaciones que contienen los compuestos de acuerdo con la invención.

| | | |
|----|---|-------------|
| | <u>A- VÍA ORAL</u> | |
| | (a) comprimido de 0,2 g | |
| | - Compuesto 1 | 0,01 g |
| 5 | - Almidón | 0,114 g |
| | - Fosfato dicálcico | 0,020 g |
| | - Sílice | 0,020 g |
| | - Lactosa | 0,030 g |
| | - Talco | 0,010 g |
| 10 | - Estearato de magnesio | 0,005 g |
| | (b) Suspensión bebible en viales de 5 ml | |
| | - Compuesto 2 | 0,001 g |
| | - Glicerol | 0,500 g |
| | - Sorbitol al 70% | 0,500 g |
| 15 | - Sacarinato de sodio | 0,010 g |
| | - para-hidroxibenzoato de metilo | 0,040 g |
| | - Saboreante | c.s. |
| | - Agua purificada | c.s. 5 ml |
| 20 | <u>B- VÍA TÓPICA</u> | |
| | (a) Ungüento | |
| | - Compuesto 5 | 0,300 g |
| | - Vaselina blanca código | c.s. 100 g |
| | (d) Loción | |
| 25 | - Compuesto 8 | 0,100 g |
| | - Polietilenglicol (PEG 400) | 69,900 g |
| | - Etanol al 95% | 30,000 g |
| | (e) Ungüento hidrofóbico | |
| | - Compuesto 7 | 0,300 g |
| 30 | - Miristato de isopropilo | 36,400 g |
| | - Aceite de silicona (Rhodorsil 47 V 300) | 36,400 g |
| | - Cera de abejas | 13,600 g |
| | - Aceite de silicona (Abil 300 000 cSt) | c.s. 100 g |
| | (f) Crema de aceite en agua no iónica | |
| 35 | - Compuesto 3 | 1,000 g |
| | - Alcohol cetílico | 4,000 g |
| | - Monoestearato de glicerilo | 2,500 g |
| | - Estearato de PEG 50 | 2,500 g |
| | - Manteca de karité | 9,200 g |
| 40 | - Propilenglicol | 2,000 g |
| | - Para-hidroxibenzoato de metilo | 0,075 g |
| | - Para-hidroxibenzoato de propilo | 0,075 g |
| | - Agua desmineralizada estéril | c.s. 100 g. |
| 45 | | |

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de fórmula (I):



5 en que

- R₁ representa un halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalquiloxi C₁₋₆ o un grupo -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇,

10 - R₂ y R₃ son idénticos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, cloro, flúor, bromo o yodo o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalquiloxi C₁₋₆ o un grupo -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇,

- R₄ y R₄' son idénticos o diferentes y representan:

- un átomo de hidrógeno y, en este caso, R₄ y R₄' son diferentes,

- o un grupo alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R_a,

15 - o un grupo cicloalquilo C₃₋₇, o un grupo -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇,

formando posiblemente los grupos R₄ y R₄' con el átomo de carbono que los porta, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o un heterociclo,

20 - R₅ representa un grupo heteroarilo que contiene a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno o b) un átomo de oxígeno o azufre y 1 ó 2 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R_a idénticos o diferentes,

- R_a representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalquiloxi C₁₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇, OH, CH₂OH, COOR_b o CN,

- R_b representa un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇,

- n es un número entero igual a 1, 2 ó 3,

25 y también las sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos y los confórmers o rotámeros de los mismos.

2.- Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque:

30 - R₁ representa un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalquiloxi C₁₋₆ o, más favorablemente, un grupo cloro, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo o CH₂-ciclopropilo,

- R₂ representa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor o bromo, o un grupo metilo, etilo, isopropilo o CH₂-ciclopropilo,

- R₃ representa un átomo de hidrógeno.

35 3.- Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque los grupos R₄ y R₄' forman con el átomo de carbono que los porta un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o un heterociclo.

40 4.- Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizados porque los grupos R₄ y R₄' forman con el átomo de carbono que los porta un grupo ciclopentilo, ciclohexilo o tetrahidropiran-4-ilo.

5.- Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque los grupos R₄ y R₄' son idénticos o diferentes y representan:

- un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R_a,

- o un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o un grupo -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇.

45 6.- Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizados porque R₄ representa un átomo de hidrógeno,

un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo o un grupo $-CH_{2n}$ -ciclopropilo, y R_4' representa un grupo metilo, un etilo, un propilo, un isopropilo, un ciclopropilo o un $-CH_{2n}$ -ciclopropilo.

- 5 7.- Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque R_5 representa un grupo piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo o triazolilo, opcionalmente sustituido con un grupo R_a elegido de grupos metilo, trifluorometilo, flúor, cloro, metoxi y CH_2OH .
- 10 8.- Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, elegidos de los compuestos que figuran más abajo y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, conformadores y rotámeros de los mismos:
 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-(2,4-dioxo-1-piridin-3-il-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(6-metoxipiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(5-metilpirazin-2-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
- 15 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(6-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(6-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-8-oxa-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 2-[4,4-dietil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)]acetamida;
 N-(2,6-dietilfenil)-2-[1-(6-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 2-[4,4-dietil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-N-(2,6-dietilfenil)]acetamida;
- 20 N-(2-isopropil-6-metilfenil)-2-[1-(6-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 2-[4,4-dietil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il]-N-(2-isopropil-6-metilfenil)]acetamida;
 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(6-hidroximetilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(6-metoxipiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
- 25 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(5-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[1-(3-metilisotiazol-5-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 2-[1-(6-bromopiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il]-N-(2,6-diisopropilfenil)]acetamida;
 N-(2-etil-6-isopropilfenil)-2-[1-(6-hidroximetilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]dec-3-il)]acetamida;
 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[3-(6-hidroximetilpiridin-3-il)-4-metil-2,5-dioxo-4-propilimidazolidin-1-il)]acetamida;
 N-(2,6-diisopropilfenil)-2-[4-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2,5-dioxo-4-propilimidazolidin-1-il)]acetamide.
- 30 9.- Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en forma de medicamentos.
- 10.- Composición farmacéutica que comprende, en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8.
- 35 11.- Composición de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque la concentración de compuesto o compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 oscila entre 0,001% y 10% en peso con relación al peso total de la composición.
- 40 12.- Composición de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque la concentración de compuesto o compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 oscila entre 0,01% y 5% en peso con relación al peso total de la composición.
- 45 13.- Composición cosmética, caracterizada porque comprende, en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 14.- Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 13, caracterizada porque está en una forma adecuada para la aplicación por vía tópica.
- 50 15.- Composición de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizada porque está en forma de una crema, una leche, una loción, un gel, un ungüento, una pomada, una suspensión de microesferas o nanoesferas o vesículas de lípidos o polímeros, almohadillas impregnadas, disoluciones, sprays, mousses, barras, jabones, champús o bases de lavado.
- 55 16.- Uso cosmético de una composición según se define en la reivindicación 13 para la higiene corporal o del cabello.
- 17.- Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un

medicamento para prevenir y/o tratar trastornos de las glándulas sebáceas tales como hiperseborrea, acné, dermatitis seborreica o dermatitis atópica, patologías oculares tales como blefaritis o meibomitis, hipercolesterolemia, arteriosclerosis y enfermedad de Alzheimer.

- 5 18.- Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para tratar el acné.