

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 723**

51 Int. Cl.:

C07D 307/68 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2010 E 10732576 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 2451796**

54 Título: **Análogos de TOFA útiles en el tratamiento de trastornos o afecciones dermatológicas**

30 Prioridad:

08.07.2009 US 224042 P

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

05.09.2013

73 Titular/es:

**DERMIRA (CANADA), INC. (100.0%)
2055 Woodside Road, Suite 270
Redwood City, CA 94061, US**

72 Inventor/es:

**DAYNARD, TIMOTHY SCOTT;
WINTERS, GEOFFREY C. y
HUNT, DAVID W.C.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 421 723 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

Análogos de TOFA útiles en el tratamiento de trastornos o afecciones dermatológicas

Referencia cruzada a la solicitud relacionada

5 La presente solicitud reivindica el beneficio bajo la sección 119(e) del título 35 del U.S.C. de la solicitud de patente provisional US 61/224.042 presentada el 8 de julio de 2009.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a análogos de ácido 5-(tetradeciloxi)-2-furancarboxílico (TOFA) para su uso en el tratamiento de trastornos o afecciones dermatológicas caracterizados por hiperactividad de las glándulas sebáceas, tales como acné y piel grasa. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas y dermatológicas que comprenden análogos de TOFA para su uso en el tratamiento de trastornos o afecciones dermatológicas caracterizados por hiperactividad de las glándulas sebáceas, tales como acné y piel grasa.

Antecedentes de la invención

15 Los trastornos de las glándulas sebáceas hiperactivas, tales como acné vulgar (acné), son afecciones dermatológicas comunes que afectan a muchas personas. El acné se presenta normalmente al inicio de la pubertad y picos de incidencia entre 14 y 19 años de edad. La prevalencia del acné es enormemente reducida a mediados de la tercera década de vida. La patogénesis del acné es multifactorial, que implica hiperactividad de las glándulas sebáceas (elevada producción de sebo) con seborrea, proliferación/descamación anormal de queratinocitos y colonización bacteriana que promueve cambios inflamatorios locales. Como consecuencia de la explosión en la producción de andrógenos en la pubertad se produce la elevada producción de sebo junto con descamación anormal del revestimiento epitelial de los folículos pilosos. Esta mezcla de sebo y residuos celulares es el componente básico del comedón que proporciona un entorno ideal para el crecimiento de *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), una bacteria Gram-positiva anaerobia que es parte de la flora de la piel normal y un contribuyente clave al acné inflamatorio. Los factores quimiotácticos derivados de bacterias y mediadores pro-inflamatorios fomentan posteriormente reacciones inflamatorias locales.

25 La presentación clínica del acné oscila de comedones abiertos (cabezas blancas) y comedones cerrados (cabezas negras) para acné leve a las pápulas, pústulas, nódulos y lesiones quísticas o mixtas para acné inflamatorio grave. Las lesiones del acné normalmente se producen en la cara, parte superior espalda, pecho y parte superior de los brazos. La evolución clínica del acné tiende a crecer y decrecer. La gravedad de la afección está afectada por múltiples factores que incluyen influencias estacionales y fisiológicas, además de traumatismo autoinducido por pacientes que habitualmente manipulan sus lesiones. Aunque generalmente es de evolución transitoria, el acné inflamatorio de moderado a grave presenta un estado de enfermedad verdadero que puede producir consecuencias a largo plazo para el sujeto que incluyen, pero no se limitan a, lesión psicológica socialmente inhabilitante y cicatrices físicas desfigurantes.

35 Está disponible una amplia matriz de terapias para tratar acné de moderado a grave. Estas terapias pueden afectar aspectos específicos de la afección o en algunos casos afectar varios factores patógenos. Sin embargo, hay deficiencias significativas en las terapias actualmente disponibles para el acné. Las terapias dermatológicas no son completamente eficaces contra acné de leve a moderado y muchos de los agentes empleados en estas terapias producen irritación de la piel. Las terapias que emplean retinoides dermatológicos y peróxido de benzoilo son eficaces contra acné de leve a moderado eliminando comedones, destruyendo bacterias y/o reduciendo la inflamación. Las terapias que emplean antibióticos, administradas tanto dermatológicamente como por vía oral, pueden usarse para tratar acné de leve a moderado mediante las actividades bacteriostáticas y antiinflamatorias de antibióticos. Los antibióticos orales no producen normalmente eliminación satisfactoria de la lesión. En general, los antibióticos orales usados en el tratamiento de acné son de acción lenta y requieren un periodo de tratamiento de 3-6 meses para resultados óptimos. De ahí que el cumplimiento pueda ser difícil, especialmente entre pacientes más jóvenes. El uso a largo plazo de antibióticos también está asociado con el espectro de resistencia a antibióticos bacterianos. Las terapias basadas en luz, tales como láser de luz azul de 420 nm o térmicos de 1450 nm, pueden usarse para tratar acné de leve a moderado basándose en su efecto fotodinámico o térmico antibacteriano respectivo sobre las glándulas sebáceas.

50 Con las actuales pautas, la pauta del tratamiento de elección para individuos con acné de moderado a grave es antibióticos orales en combinación con un agente dermatológico tal como un retinoide. Para pacientes con acné nodular recalcitrante, la terapia de primera línea puede consistir en un retinoide oral tal como Accutane® (ácido 13-cis-retinoico). Accutane® tiene una fuerte acción inhibitoria sobre las glándulas sebáceas y, por tanto, es útil en eliminar comedones, reducir inflamación e inhibir la proliferación, diferenciación y lipogénesis dentro de las glándulas sebáceas. Además, Accutane® también se usa para tratar acné moderado o grave en pacientes en riesgo de cicatrización física o psicológica. Accutane® tiene una larga historia de eficacia probada en el tratamiento de acné. La mayoría de los individuos tratados con Accutane® experimentan remisión con 3-6 meses de dosificación diaria. En algunos casos, el tratamiento produce beneficio de larga duración y es posiblemente curativo. Por otra parte, Accutane® es un teratógeno reconocido y se sabe que produce efectos adversos sistémicos significativos que

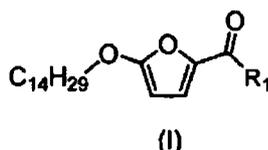
- incluyen elevado riesgo de depresión mental, niveles elevados de lípidos en sangre y cambios mucocutáneos perjudiciales. La fuerte acción inhibitoria de Accutane® sobre la actividad de las glándulas sebáceas se distingue claramente de los efectos de retinoides dermatológicos y antibióticos dermatológicos/orales. Sin embargo, el tratamiento tópico del acné todavía es preferido, ya que este enfoque minimiza el riesgo de efectos sistémicos perjudiciales asociados a Accutane®. Fármacos similares a Accutane®, que son eficaces por vía oral, pueden tener sustancialmente menos actividad cuando se administran tópicamente, posiblemente debido a su penetración limitada en la piel y/o las glándulas sebáceas.

- También se ha descrito la reducción de la producción de sebo como medio para tratar el acné. Véase, por ejemplo, Zouboulis, C.C. y col., "Zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor, directly reduces sebum production", *Dermatology* (2005), vol. 210, pág. 36-38; y Zouboulis, C.C. y col., "A new concept for acne therapy: a pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor", *Arch. Dermatol.* (2003), vol. 139, pág. 668-670. Zileuton, un inhibidor activo por vía oral de 5-lipoxygenasa, la enzima que cataliza la formación de leucotrieno B4 (LTB4) a partir de ácido araquidónico, se probó en pacientes con acné de moderado a grave. LTB4 promueve la producción de lípidos del sebo. Los resultados de este estudio revelaron una reducción del 65% de lípidos del sebo y una reducción del 71% en lesiones inflamatorias a las 12 semanas. Este trabajo indicó que el acné podría mejorar significativamente con un no retinoide que actúa inhibiendo la producción de sebo.

Por tanto, existe una necesidad de una terapia dermatológica u oral de rápida acción, eficaz y segura para el acné y otros trastornos dermatológicos que se caracterizan por hiperactividad de las glándulas sebáceas.

Descripción resumida de la invención

- En la presente memoria se describen análogos de ácido 5-(tetradeciloxi)-2-furancarboxílico (TOFA) y procedimientos para usar los análogos para el tratamiento de trastornos o afecciones dermatológicas caracterizados por hiperactividad de las glándulas sebáceas tales como acné vulgar, acné conglobata, cloracné, rosácea, rosácea de tipo rinfoma, seborrea, dermatitis seborreica, hiperplasia de las glándulas sebáceas, disfunción de las glándulas de Meibomio de rosácea facial, alopecia mitogénica y piel grasa.
- Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



en la que:

- R^1 es $-O-R^2$ en la que R^2 es haloalquilo o arilo sustituido; o
- R^1 es $-O-R^3-OR^2$ en la que R^2 es heterociclicalquilo opcionalmente sustituido y R^3 es una cadena de alquileno opcionalmente sustituida; o
- R^1 es $-O-R^3-OC(O)-N(R^5)R^6$, $-O-R^3-N(R^5)R^6$, $-O-R^3-N(R^4)C(O)OR^5$, $-O-R^3-C(O)OR^5$, $-O-R^3-C(O)N(R^5)R^6$ o $-N(R^5)S(O)_2-R^4$; en las que cada R^3 es independientemente una cadena de alquileno opcionalmente sustituida; y
- R^4 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; y
- cada R^6 es alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o $-R^3-C(O)OR^4$;
- o cualquier R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están ambos unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido;
- como un estereoisómero individual o como una mezcla de los mismos;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y dicha composición para su uso en

un procedimiento de tratamiento de un ser humano que tiene un trastorno o afección dermatológica caracterizado por hiperactividad de las glándulas sebáceas, en el que el procedimiento comprende administrar al ser humano en

necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a dicha composición farmacéutica para su uso en un procedimiento de tratamiento de un ser humano que tiene un trastorno o afección caracterizado por inflamación, en la que el procedimiento comprende administrar al ser humano en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a dicha composición farmacéutica para su uso en un procedimiento de reducción de la proliferación de linfocitos T y secreción de citocinas en un ser humano que tiene un trastorno o afección caracterizado por inflamación, comprendiendo el procedimiento administrar al ser humano en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los anteriores aspectos de la invención y realizaciones de la misma se describen más abajo en más detalle.

15 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 proporciona los resultados de un ensayo *in vivo* para evaluar el efecto de la administración tópica de TOFA en paralelo con un compuesto de la invención sobre glándulas sebáceas de las orejas de hámster. Se muestran recuentos medios de las glándulas sebáceas con desviaciones estándar (5 animales por grupo) para orejas sin tratar y tratadas. * $P < 0,05$ por la prueba de Student.

20 La Figura 2 muestra el resultado de otro ensayo *in vivo* para evaluar el tamaño de las glándulas sebáceas de hámster después de 21 días de la administración del Compuesto A, además de una y dos semanas tras el cese del tratamiento. Se muestran recuentos medios de las glándulas sebáceas con desviaciones estándar (7-8 animales por grupo en cada momento de tiempo) para orejas sin tratar y tratadas. * $P < 0,05$; ** $P < 0,005$ con respecto a animales tratados con disolvente.

25 La Figura 3 muestra el aspecto histológico de secciones transversales de oreja preparadas en un estudio en el que animales se trataron durante 21 días consecutivos con vehículo de control (40% de DMA/30% de acetona/30% de etanol), TOFA y Compuesto A, respectivamente.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

30 Ciertos grupos químicos nombrados en la presente memoria pueden ir seguidos de una notación clave que indica el número total de átomos de carbono que van a encontrarse en el grupo químico indicado. Por ejemplo, alquilo C_7-C_{12} describe un grupo alquilo, como se define más adelante, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono y cicloalquil C_4-C_{12} -alquilo describe un grupo cicloalquilalquilo, como se define más adelante, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la notación clave no incluye carbonos que puedan existir en sustituyentes del grupo descrito.

Además de lo anterior, como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

"Amino" se refiere al radical $-NH_2$.

"Ciano" se refiere al radical $-CN$.

40 "Hidroxil" se refiere al radical $-OH$.

"Imino" se refiere al sustituyente $=NH$.

"Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

"Oxo" se refiere al sustituyente $=O$.

"Tioxo" se refiere al sustituyente $=S$.

45 "Trifluorometilo" se refiere al radical $-CF_3$.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferentemente uno a ocho átomos de carbono o uno a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la

memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: alquilo, alquienilo, halógeno, haloalquienilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (en la que t es 1 a 2), $-S(O)_pOR^{16}$ (en la que t es 1 a 2), $-S(O)_pR^{16}$ (en la que p es 0 a 2) y $-S(O)_pN(R^{14})_2$ (en la que t es 1 a 2) en las que cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

“Alquilenos” o “cadena de alquilenos” se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que enlaza el resto de la molécula con un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquilenos está unida al resto de la molécula por un enlace sencillo y al grupo radical mediante un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquilenos al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser mediante un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alquilenos puede estar opcionalmente sustituida con uno de los siguientes grupos: alquilo, alquienilo, halógeno, haloalquienilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (en la que t es 1 a 2), $-S(O)_pOR^{16}$ (en la que t es 1 a 2), $-S(O)_pR^{16}$ (en la que p es 0 a 2) y $-S(O)_pN(R^{14})_2$ (en la que t es 1 a 2) en las que cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

“Arilo” se refiere a un radical de sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno, 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de la presente invención, el radical arilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o unidos por puentes. Radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaflileno, acenafrantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeno, pireno y trifenileno. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el término “arilo” o el prefijo “ar-” (tal como en “aralquilo”) indica que incluye radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquienilo, halógeno, haloalquilo, haloalquienilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (en la que t es 1 a 2), $-R^{15}-N=C(O)R^{14}$, $-R^{15}-S(O)_pOR^{16}$ (en la que t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (en la que p es 0 a 2) y $-R^{15}-S(O)_pN(R^{14})_2$ (en la que t es 1 a 2) en las que cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquienileno lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

“Aralquilo” se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_c$ en la que R_b es una cadena de alquilenos como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. La parte de cadena de alquilenos del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para una cadena de alquilenos. La parte de arilo del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo.

“Cicloalquilo” se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o unidos por puentes, que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferentemente que tiene de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo y similares. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el término “cicloalquilo” indica que incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquienilo, halógeno, haloalquilo, haloalquienilo, ciano, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (en la que t es 1 a 2), $-R^{15}-N=C(O)R^{14}$, $-R^{15}-S(O)_pOR^{16}$ (en la que t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (en la que p es 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_pN(R^{14})_2$ (en la que t es 1 a 2) en las que cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquienileno lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

“Halo” se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo y similares. La parte de alquilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 18 miembros estable que consiste en dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o unidos por puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o de azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcialmente o completamente saturado. Ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisindolilo, 2-oxo-1,3-dioxol-4-ilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" indica que incluye radicales heterociclilo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halógeno, haloalquilo, haloalqueno, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (en la que t es 1 a 2), $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$, $-R^{15}-S(O)_pOR^{16}$ (en la que t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (en la que p es 0 a 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en la que t es 1 a 2) en las que cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"N-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heterociclilo con el resto de la molécula es mediante un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical N-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heterociclilo.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_n$ en la que R_b es una cadena de alqueno como se ha definido anteriormente y R_n es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede unirse a la cadena de alqueno en el átomo de nitrógeno. La cadena de alqueno del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alqueno. La parte de heterociclilo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, uno a trece átomos de carbono, uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los fines de la presente invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o unidos por puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o de azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazino, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazino, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazino, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se establezca de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" indica que incluye radicales heteroarilo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalqueno, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (en la que t es 1 a 2), $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$, $-R^{15}-S(O)_pOR^{16}$ (en la que t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (en la que p es 0 a 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en la que t es 1 a 2) en las que cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de

alquileo o alquilenilo lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, alqueniilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicliilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

5 "N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en la que el punto de unión del radical heteroarilo con el resto de la molécula es mediante un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heteroarilo.

10 "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_i$ en la que R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_i es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte de cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se han definido anteriormente para una cadena de alquileo.

15 "Trastorno o afecciones dermatológicas" incluye trastornos que implican actividad hiperactiva de las glándulas sebáceas que incluyen, por ejemplo, acné vulgar, acné conglobata, cloracné, rosácea, rosácea de tipo rinofima, seborrea, dermatitis seborreica, hiperplasia de las glándulas sebáceas, disfunción de las glándulas de Meibomio de rosácea facial, alopecia mitogénica y piel grasa.

20 "Excipiente dermatológicamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, soporte, vehículo, excipiente, deslizante, edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del aroma, tensioactivo, humectante, dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante, que incluye aquellos aprobados por la Agencia estadounidense del medicamento como que son aceptables para uso dermatológico en seres humanos o animales domésticos, o que son conocidos, o son adecuados para su uso en composiciones dermatológicas.

25 Como se sabe, la piel (especialmente el estrato córneo) proporciona una barrera física a los efectos perjudiciales del entorno externo. Como resultado, también interfiere con la absorción o administración transdérmica de fármacos terapéuticos tópicos. Así, un excipiente dermatológicamente aceptable adecuado puede incluir uno o más promotores de la penetración (o potenciadores de la permeación), que son sustancias que promueven la difusión de los fármacos terapéuticos (por ejemplo, los análogos de TOFA descritos en la presente memoria) a través de la barrera de la piel. Normalmente actúan reduciendo la impedancia o resistencia de la piel a permitir la permeación mejorada de los fármacos terapéuticos. En particular, sustancias que perturbarían la estructura normal del estrato córneo pueden alterar la organización de lípidos intercelulares, reduciendo así su eficacia como barrera. Estas sustancias podrían incluir cualquier material de lípido que se repartiría en los lípidos del estrato córneo causando un efecto directo o cualquier material que afectaría las proteínas y produciría una perturbación indirecta de la estructura de los lípidos. Además, disolventes, tales como etanol, pueden eliminar lípidos del estrato córneo, destruyendo así su organización lipídica y alterando su función de barrera.

35 Ejemplos de promotores de la penetración o perturbadores de la función barrera incluyen, pero no se limitan a, potenciadores basados en alcohol tales como alcanoles con de uno a dieciséis carbonos, alcohol bencilico, butilenglicol, dietilenglicol, glicofuroil, glicéridos, glicerina, glicerol, alcohol fenilico, polipropilenglicol, poli(alcohol vinílico) y fenol; potenciadores basados en amida tales como N-butil-N-dodecilacetamida, crotamitón, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformamida y urea; aminoácidos tales como L- α -aminoácidos y proteínas solubles en agua; azona y compuestos similares a azona tales como azacicloalcanos; aceites esenciales tales como aceite de almendra, butirato de amilo, aceite de hueso de albaricoque, aceite de aguacate, alcanfor, aceite de ricino, 1-carvona, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, eugenol, mentol, aceite de anís, aceite de clavo, aceite de naranja, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de rosa, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de hígado de tiburón (escualeno), aceite de soja, aceite de girasol y aceite de nuez; vitaminas y hierbas tales como aloe, alantoína, extracto de nuez negra, extracto de camomila, pantenol, papaina, 45 tocoferol y palmitato de vitamina A; ceras tales como cera candelilla, cera camauba, cera ceresina, cera de abeja, cera lanolina, aceite de jojoba, petrolato; mezclas tales como ésteres primarios de ácidos grasos de aceites vegetales fraccionados con glicerina o propilenglicol, y aceites de triglicéridos de cadena media interesterificados; ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos tales como caproato de amilo, acetato de butilo, ácido caprílico, éster cetílico, sebacato de dietilo, maleato de dioctilo, caprilato de etilo de ácido elaidico, palmitoestearato de etilglicol, 50 beheato de glicerilo, glutamato de glucosa, acetato de isobutilo, lauriléter-4, ácido láurico, ácido málico, caprato de metilo, aceite mineral, ácido mirístico, ácido oleico, ácido palmítico, ésteres grasos de PEG, monooleato de polioxilensorbitano, polipropilenglicoles, propilenglicoles, diestearato de sacarosa, ácido salicílico, citrato de sodio, ácido esteárico, jabones y triglicéridos caproicos, caprílicos, cápricos y láuricos; macrocíclicos tales como hidroxianisol butilado, ciclopentadecanolida, ciclodextrinas; potenciadores de fosfolípidos y fosfatos tales como fosfatos de dialquilo, fosfato de ditetradecilo, lecitina, derivados de 2-pirrolidona tales como ésteres de 5-carboxilato de alquilpirrolidona, ésteres de ácido piroglutámico, N-metilpirrolidona, promotores de la penetración suaves biodegradable tales como derivados de dioxano y derivados de dioxolano; potenciadores de sulfóxido tales como sulfóxido de dimetilo y sulfóxido de decilmetilo; potenciadores de ácido tales como ácido algínico, ácido sórbico y ácido succínico; aminos cíclicas; imidazolinonas; imidazoles; cetonas tales como acetona, dimeticona, 60 metilacetona y pentanodiona; derivados de lanolina tales como alcohol de lanolina, lanolina de PEG 16 y lanolina acetilada; oxazolinonas; oxazolindionas; ésteres de prolina; pirroles, uretanos; y tensioactivos tales como nonoxinolos,

polisorbatos, alcoholes de polioxileno, ésteres de ácidos grasos de polioxileno, laurilsulfato de sodio y monoestearato de sorbitano.

5 "Cantidad dermatológicamente eficaz" se refiere a la cantidad de un principio activo que, cuando se administra dermatológicamente (es decir, sistémicamente o localmente, que incluye, por ejemplo, tópicamente, intradérmicamente, intravenosamente, por vía oral o por uso de un implante, que proporciona administración a las glándulas sebáceas) a un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento deseado, como se define más adelante, del trastorno o afección de interés en el ser humano. La cantidad de un principio activo que constituye una "cantidad dermatológicamente eficaz" variará dependiendo del principio activo, el trastorno o afección y su gravedad, y la edad del ser humano que va a tratarse, pero puede determinarse rutinariamente por un experto habitual en la materia considerando su propio conocimiento y de esta divulgación.

10 "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

15 "Mamífero" incluye seres humanos y tanto animales domésticos tales como animales de laboratorio y mascotas domésticas (por ejemplo gatos, perros, cerdos, ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos, conejos) como animales no domésticos tales como vida salvaje y similares.

20 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento posteriormente descrito de circunstancias puede o puede no producirse, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia se produce y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o puede no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución. Si un grupo funcional se describe como "opcionalmente sustituido" y, a su vez, sustituyentes sobre el grupo funcional también están "opcionalmente sustituidos", etc., para los fines de la presente invención, tales iteraciones están limitadas a cinco, preferentemente tales iteraciones están limitadas a dos.

25 "Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluyen sin limitación cualquier adyuvante, soporte, excipiente, deslizante, edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del aroma, tensioactivo, humectante, dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Agencia estadounidense del medicamento como que es aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición de ácido como de base.

30 "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo no deseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adipico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclamídico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerosfosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

45 "Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo no deseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que se producen naturalmente, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio

generalmente aceptado en la materia para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Tal medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para la misma.

5 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferentemente un ser humano, es suficiente para efectuar tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferentemente un ser humano, que tiene la enfermedad o afección. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad o afección y su gravedad, el modo de administración y la edad del mamífero que va a tratarse, pero puede determinarse rutinariamente por un experto habitual en la materia considerando su propio conocimiento y de esta divulgación. Preferentemente, para los fines de la presente invención, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es la cantidad de un compuesto de invención que es suficiente para inhibir la actividad de las glándulas sebáceas.

"Tratar" o "tratamiento", como se usa en la presente memoria, cubre el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferentemente un ser humano, e incluye:

- 15 (i) prevenir que la enfermedad o afección se produzca en el mamífero;
- (ii) inhibir la enfermedad o afección en el mamífero, es decir, detener su desarrollo;
- (iii) aliviar la enfermedad o afección en el mamífero, es decir, producir la regresión de la enfermedad o afección; o
- (iv) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección en el mamífero, es decir, aliviar los síntomas sin tratar la enfermedad o afección subyacente; o

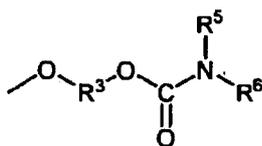
20 Como se usa en la presente memoria, los términos "enfermedad" y "afección" pueden usarse indistintamente o pueden ser diferentes porque la enfermedad o afección particular puede no tener un agente causante conocido (de manera que la etiología todavía no ha sido entendida) y, por tanto, todavía no se ha reconocido como una enfermedad, sino solo como una afección o síndrome no deseable, en la que un conjunto más o menos específico de síntomas se han identificado por profesionales clínicos.

25 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y así pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*) o, como (*D*) o (*L*) para aminoácidos. La presente invención indica que incluye todos aquellos isómeros posibles, además de sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-), (*R*) y (*S*), o (*D*) y (*L*) ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Si los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros geométricos E como Z. Asimismo, también pretenden incluirse todas las formas tautómeras.

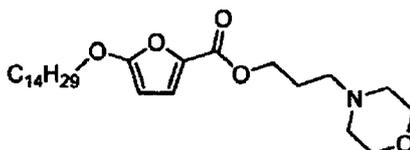
40 Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto que consiste en los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

45 El protocolo de nomenclatura química y los diagramas de estructura usados en la presente memoria son una forma modificada del sistema de nomenclatura de la I.U.P.A.C. usando el programa de nomenclatura el software ChemDraw versión 10 (CambridgeSoft). Para nombres químicos complejos empelados en la presente memoria, un grupo sustituyente se nombra antes del grupo al que se une. Por ejemplo, 2-ciclopropiletilo comprende un esqueleto de etilo con sustituyente de ciclopropilo. En diagramas de estructura química, todos los enlaces se identifican, excepto algunos átomos de carbono, que se supone que se unen a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

50 El uso de paréntesis en grupos sustituyentes se usa en la presente memoria para conservar el espacio. Por consiguiente, el uso de paréntesis en un grupo sustituyente indica que el grupo encerrado dentro de los paréntesis está unido directamente al átomo que precede al paréntesis. Por ejemplo, una de las elecciones para R^1 es el grupo $-O-R^3-OC(O)-N(R^5)R^6$. La fórmula para este grupo puede dibujarse del siguiente modo:



Así, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es 3-morfolinopropoxi; es decir, un compuesto de la siguiente fórmula:



se llama en la presente memoria 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 3-morfolinopropilo.

5 Realizaciones de la invención

De los diversos aspectos de la invención expuestos anteriormente en la Descripción resumida de la invención, ciertas realizaciones se prefieren.

De los compuestos de fórmula (I), como se exponen anteriormente en la Descripción resumida de la invención, una realización es un compuesto de fórmula (I) en la que:

10 R^1 es $-OR^2$; y

R^2 es haloalquilo o arilo sustituido.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo;

15 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-bromoetilo; y

ácido 2-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)benzoico.

De los compuestos de fórmula (I), como se exponen anteriormente en la Descripción resumida de la invención, otra realización es un compuesto de fórmula (I) en la que:

R^1 es $-OR^3-OR^2$;

20 R^2 es heterociclilalquilo opcionalmente sustituido; y

R^3 es una cadena de alquileo opcionalmente sustituida.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (I) que es 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propilo.

25 De los compuestos de fórmula (I), como se exponen anteriormente en la Descripción resumida de la invención, otra realización es un compuesto de fórmula (I) en la que:

R^1 es $-OR^3-OC(O)-N(R^5)R^6$;

cada R^2 es independientemente alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo sustituido opcionalmente sustituido;

30 R^3 es una cadena de alquileo opcionalmente sustituida; y

R^5 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; y

R^6 es alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o $-R^3-C(O)OR^3$; y

35 o cualquier R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están ambos unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 1-(bencil(metil)carbamoiloxi)etilo;

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 1-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)carbamoiloxi)etilo;

1-(1-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)etil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 4 (2*S*)-2-bencilo;

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 1-(4-fenilciclohexanocarboniloxi)etilo;

3-fenilpirrolidin-1-carboxilato de 1-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)etilo;

3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)etilo;

piperidin-1-carboxilato de 1-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)etilo;

5 morfolin-4-carboxilato de 1-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)etilo;

4-(1-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)etil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo; y

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 1-(díciclohexilcarbamoiloxi)etilo.

De los compuestos de fórmula (I), como se exponen anteriormente en la Descripción resumida de la invención, otra realización es un compuesto de fórmula (I) en la que:

10 R^1 es $-O-R^3-N(R^5)R^6$;

R^3 es una cadena de alquileo opcionalmente sustituida; y

R^5 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; y

R^6 es alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o $-R^3-C(O)OR^4$; y

15 o cualquier R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están ambos unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo;

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-morfolinoetilo; o

20 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 3-morfolinopropilo.

De los compuestos de fórmula (I), como se exponen anteriormente en la Descripción resumida de la invención, otra realización es un compuesto de fórmula (I) en la que:

R^1 es $-O-R^3-N(R^4)C(O)OR^5$

R^3 es una cadena de alquileo opcionalmente sustituida; y

25 R^4 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

R^5 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido.

30 De los compuestos de fórmula (I), como se exponen anteriormente en la Descripción resumida de la invención, otra realización es un compuesto de fórmula (I) en la que:

R^1 es $-O-R^3-C(O)OR^5$

R^3 es una cadena de alquileo opcionalmente sustituida; y

R^5 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido.

35 De los compuestos de fórmula (I), como se exponen anteriormente en la Descripción resumida de la invención, otra realización es un compuesto de fórmula (I) en la que:

R^1 es $-O-R^3-C(O)N(R^5)R^6$;

R^3 es una cadena de alquileo opcionalmente sustituida; y

40 R^5 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; y

R^6 es alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o $-R^3-C(O)OR^4$;

o R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están ambos unidos, forman un *N*-heterociclo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

- 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-(bencil(metil)amino)-2-oxoetilo;
- 5 4-(2-(5-tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)acetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo;
- 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-(diciclohexilamino)-2-oxoetilo;
- 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-2-oxoetilo;
- 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-oxo-2-(4-fenilpiperazin-1-il)etilo;
- 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetilo;
- 10 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-oxo-2-(piperidin-1-il)etilo;
- 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-morfolino-2-oxoetilo;
- 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2-oxoetilo; y
- 1-(2-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)acetil)pirrolidin-2-carboxilato de (*S*)-bencilo.

De los compuestos de fórmula (I), como se exponen anteriormente en la Descripción resumida de la invención, otra realización es un compuesto de fórmula (I) en la que:

15 R¹ es -N(R⁵)S(O)₂-R⁴;

R⁴ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

20 R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido.

De esta realización, una realización es un compuesto de fórmula (I) que es 5-(tetradeciloxi)-*N*-tosilfuran-2-carboxamida.

De las composiciones farmacéuticas, como se exponen anteriormente en la Descripción resumida de la invención, una realización es en la que la composición farmacéutica es una composición dermatológica que comprende una cantidad dermatológicamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente dermatológicamente aceptable.

Otra realización es en la que la composición dermatológica es una formulación en gel, una formulación en gel alcohólica, una formulación en gel hidroalcohólica, o una formulación en crema.

30 Otra realización es en la que la composición farmacéutica es una composición oral que comprende una cantidad dermatológicamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Del procedimiento de tratamiento de un ser humano que tiene un trastorno o afección dermatológica caracterizado por hiperactividad de las glándulas sebáceas, como se expone anteriormente en la Descripción resumida de la invención, una realización de este procedimiento es en la que el trastorno o afección dermatológica está seleccionado del grupo que consiste en acné vulgar, acné conglobata, cloracné, rosácea, rosácea de tipo rinoforma, seborrea, dermatitis seborreica, hiperplasia de las glándulas sebáceas, disfunción de las glándulas de Meibomio de rosácea facial, alopecia mitogénica y piel grasa.

Otra realización de este procedimiento es en la que el trastorno dermatológico es acné.

Otra realización de este procedimiento es en la que el trastorno dermatológico es piel grasa.

40 Otra realización de este procedimiento es en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra tópicamente.

Otra realización de este procedimiento es en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra sistémicamente.

45 Otra realización de este procedimiento es en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral.

- 5 Del procedimiento de tratamiento de un ser humano que tiene un trastorno o afección dermatológica caracterizado por hiperactividad de las glándulas sebáceas, como se expone anteriormente en la Descripción resumida de la invención, una realización de este procedimiento es en la que el trastorno o afección dermatológica está seleccionado del grupo que consiste en acné vulgar, acné conglobata, cloracné, rosácea, rosácea de tipo rinofima, seborrea, dermatitis seborreica, hiperplasia de las glándulas sebáceas, disfunción de las glándulas de Meibomio de rosácea facial, alopecia mitogénica y piel grasa.
- Otra realización de este procedimiento es en la que el trastorno dermatológico es acné.
- Otra realización de este procedimiento es en la que la afección dermatológica es piel grasa.
- 10 Otra realización de este procedimiento es en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra tópicamente.
- Otra realización de este procedimiento es en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra sistémicamente.
- Otra realización de este procedimiento es en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral.
- 15 Otra realización de este procedimiento es en la que la composición farmacéutica es una composición dermatológica y el excipiente farmacéuticamente aceptable es un excipiente dermatológicamente aceptable.
- Otra realización de este procedimiento es en la que la composición farmacéutica es una composición sistémica.
- Otra realización de este procedimiento es en la que la composición farmacéutica es una composición oral.
- 20 Del procedimiento de inhibición de la actividad de las glándulas sebáceas en un ser humano, en el que el procedimiento comprende administrar al ser humano en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se expone anteriormente en la Descripción resumida de la invención, una realización de este procedimiento es en la que la cantidad terapéuticamente eficaz se administra tópicamente.
- Otra realización de este procedimiento es en la que la cantidad terapéuticamente eficaz se administra sistémicamente.
- 25 Otra realización de este procedimiento es en la que la cantidad terapéuticamente eficaz se administra por vía oral.
- Del procedimiento de inhibición de la actividad de las glándulas sebáceas en un ser humano, en el que el procedimiento comprende administrar al ser humano en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se expone anteriormente en la Descripción resumida de la invención, una realización de este procedimiento es en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra tópicamente.
- Otra realización de este procedimiento es en la que la composición farmacéutica se administra sistémicamente.
- 30 Otra realización de este procedimiento es en la que la composición farmacéutica se administra por vía oral.
- Otra realización de este procedimiento es en la que la composición farmacéutica es una composición dermatológica y el excipiente farmacéuticamente aceptable es un excipiente dermatológicamente aceptable.
- Otra realización de este procedimiento es en la que la composición farmacéutica es una composición sistémica.
- Otra realización de este procedimiento es en la que la composición farmacéutica es una composición oral.
- 40 Del procedimiento de tratamiento de un ser humano que tiene un trastorno o afección caracterizado por inflamación, como se expone anteriormente en la Descripción resumida de la invención, una realización de este procedimiento es en la que el trastorno o afección es acné inflamatorio.
- Otra realización de este procedimiento es en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra tópicamente.
- 45 Otra realización de este procedimiento es en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra sistémicamente.
- Otra realización de este procedimiento es en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral.

Otra realización de este procedimiento es en la que la composición farmacéutica es una composición dermatológica y el excipiente farmacéuticamente aceptable es un excipiente dermatológicamente aceptable.

Otra realización de este procedimiento es en la que la composición farmacéutica es una composición sistémica.

Otra realización de este procedimiento es en la que la composición farmacéutica es una composición oral.

- 5 Del procedimiento de reducir la proliferación de linfocitos T y secreción de citocinas en un ser humano que tiene un trastorno o afección caracterizado por inflamación, como se expone anteriormente en la Descripción resumida de la invención, una realización de este procedimiento es en la que el trastorno o afección es acné inflamatorio.

Otra realización de este procedimiento es en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra tópicamente.

- 10 Otra realización de este procedimiento es en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra sistémicamente.

Otra realización de este procedimiento es en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral.

- 15 Otra realización de este procedimiento es en la que la composición farmacéutica es una composición dermatológica y el excipiente farmacéuticamente aceptable es un excipiente dermatológicamente aceptable.

Otra realización de este procedimiento es en la que la composición farmacéutica es una composición sistémica.

Otra realización de este procedimiento es en la que la composición farmacéutica es una composición oral.

Utilidad de la invención

- 20 La elevada producción de sebo debida a hiperactividad de las glándulas sebáceas es uno de los varios factores generalmente creídos que son contribuyentes a la patogénesis del acné. En la formación de sebo hay diferenciación escalonada de sebocitos, un tipo de célula epitelial especializado, que se produce a partir de células progenitoras basales que conducen a células formadoras de lípido a medida que avanzan hacia la salida de las glándulas. Estas células alargadas se rompen finalmente (secreción de holocrinas) liberando su contenido rico en lípidos (sebo). La constitución global del sebo consiste en escualeno (12%), colesterol (2%), ésteres de cera (26%) y diglicéridos/triglicéridos/ácidos grasos libres (57%) (véase Zouboulis y col., "An oral 5-lipoxygenase inhibitor, directly reduces sebum production". *Dermatology*. (2005) 210:36-38). Pueden aumentarse los niveles de ácidos grasos libres por degradación bacteriana de los di- y triglicéridos presentes dentro del sebo (véase, Thiboutot D. "Regulation of human sebaceous glands" *J. Invest Dermatol.* (2004) 123:1-12).

- 30 Los ácidos grasos libres también pueden promover los aspectos inflamatorios del acné activando células inmunitarias locales y su liberación de una variedad de factores pro-inflamatorios.

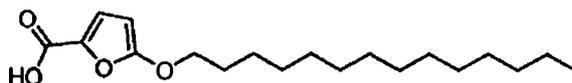
- 35 La síntesis de ácidos grasos empieza con la carboxilación de acetil CoA a malonil CoA. Esta reacción irreversible es la etapa comprometida en la síntesis de ácidos grasos. La síntesis de malonil CoA es catalizada por acetil CoA carboxilasa (ACC) (véase, Brownsey, R.W. y col., "Regulation of acetyl-CoA carboxylase", *Biochem Soc. Trans.* (2006) 34: 223-227). La ACC existe como dos isoformas específicas para tejido, una proteína de 265 kDa de una sola cadena (ACC1) y una proteína de 280 kDa (ACC2) (véase, Waldrop, G.L. y col., "Targeting acetyl-CoA carboxylase for anti-obesity therap" *Curr. Med. Chem. - Immun., Endoc. & Metab. Agents* (2002) 3: 229-234).

- 40 En células de mamífero, la ACC1 está presente dentro del citosol mientras que la ACC2 se localiza en la mitocondria. Generalmente, la ACC1 es responsable de la síntesis de ácidos grasos de cadena larga mientras que la ACC2 mitocondrial actúa inhibiendo la oxidación de ácidos grasos. La expresión de las isoformas de ACC es específica para tejido y sensible a hormonas y estado nutricional. La ACC1 se expresa a altos niveles en tejidos lipogénicos, en particular en adiposo, hígado y glándula mamaria lactante. La ACC2 es un componente minoritario de la ACC hepática y es la isoforma predominante expresada, aunque a niveles relativamente bajos, en corazón y músculo esquelético. Se ha mostrado que la ACC activa está presente en glándulas sebáceas humanas, aunque el patrón de expresión de isoformas de ACC todavía no se ha descrito (véase, Smythe, C.D. y col., "The activity of HMG-CoA reductase and acetyl-CoA carboxylase in human apocrine sweat glands, sebaceous glands, and hair follicles is regulated by phosphorylation and by exogenous cholesterol", *J. Invest. Dermatol.* (1998) 111:139-148). Se ha mostrado que ACC y otras enzimas reguladoras de la síntesis de ácidos grasos y de colesterol están positivamente reguladas por andrógenos, un factor clave que contribuye a la elevada producción de sebo en la pubertad, además de la expresión de acné (véase, Rosignoli, C. y col., "Involvement of the SREBP pathway in the mode of action of androgens in sebaceous glands in vivo", *Exp. Dermatol.* (2003) 12:480-489).

La ACC también cataliza la primera etapa comprometida y regulada en la síntesis de ácidos grasos en bacterias. Como la biogénesis de lípidos de membrana es esencial para el crecimiento bacteriano, la inhibición de la actividad de ACC puede disminuir potencialmente el crecimiento de bacterias normalmente presentes dentro de un comedón.

Se ha encontrado que los tioésteres de acil-CoA de ácidos grasos de cadena larga (16-20 carbonos) son potentes inhibidores de productos finales fisiológicos de ACC de mamífero.

TOFA (ácido 5-(tetradeciloxi)-2-furancarboxílico) es un compuesto hipolipidémico conocido que tiene la siguiente estructura:



5

TOFA y sales farmacéuticamente aceptables del mismo se describen y reivindican en la patente US 4.110.351. Se ha mostrado que TOFA reduce los niveles de triglicéridos en plasma en tanto ratas como monos (véase, por ejemplo, Parker, R.A. y col., *J. Med. Chem.* (1977), vol. 20, pág. 781-791) e inhibe la síntesis de ácidos grasos hepáticos (véase, por ejemplo, Ribereau-Gayon, G., *FEBS Lett.* (1976), vol. 62, n° 309-312; Panek, E. y col., *Lipids* (1977), vol. 12, pág. 814-818; Kariya, T. y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1978), vol. 80, pág. 1022-1024; y Harris, R.A. y col., *Hormones and Energy Metabolism* (Klachko, D.M. y col., eds.), vol. III, pág. 17-42.

10

TOFA, cuando se convierte intracelularmente en su tioéster de acil-CoA, inhibe la actividad de ACC con un mecanismo similar a acil-CoA grasas de cadena larga, los inhibidores de productos finales fisiológicos de ACC (véase, McCune, S.A. y col., *J. Biol. Chem.* (1979), vol. 254, n° 20., pág. 10095-10101). Como mimético de ácidos grasos, TOFA puede ejercer múltiples efectos en trastornos de las glándulas sebáceas reduciendo la producción de sebo y afectando posiblemente el crecimiento de bacterias patógenas en el sitio de tratamiento.

15

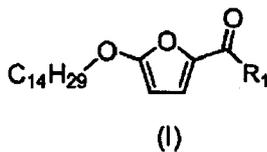
Se conocen procedimientos de uso de TOFA para inhibir la hiperactividad de las glándulas sebáceas y en el tratamiento de acné e inflamación. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente publicada PCT n° WO 2008/058034.

Análogos de TOFA, tales como los compuestos de la invención, se desvelan en la presente memoria como inhibidores eficaces de la actividad de las glándulas sebáceas y, por tanto, son útiles en el tratamiento de un mamífero, preferentemente un ser humano, que tiene un trastorno o afección dermatológica caracterizado por hiperactividad de las glándulas sebáceas, tal como acné. Los análogos de TOFA desvelados en la presente memoria también pueden ser útiles en el tratamiento de un mamífero que tiene un trastorno o afección caracterizado por inflamación que reduce la proliferación de linfocitos T y secreción de citocinas.

20

25 Preparación de los compuestos de la invención

Los siguientes esquemas de reacción representan procedimientos de preparación de los compuestos de la invención, es decir, compuestos de fórmula (I):



en la que R¹ es como se ha definido anteriormente en la Descripción resumida de la invención, como un estereoisómero o como una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30

Se entiende que en la siguiente descripción, combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son permisibles solo si tales contribuciones producen compuestos estables.

También se apreciará por aquellos expertos en la materia que en el procedimiento descrito más adelante los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar protegerse por grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiraniilo, bencilo y similares. Grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (en la que R" es alquilo, arilo o aralquilo), *p*-metoxibencilo, trítalo y similares. Grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.

35

40

Los grupos protectores pueden añadirse o eliminarse según técnicas convencionales, que son conocidas para un experto en la materia y como se describen en la presente memoria.

El uso de grupos protectores se describe en detalle en Greene, T.W. y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4ª ed., Wiley. El grupo protector también puede ser una resina de polímero tal como una resina de Wang o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

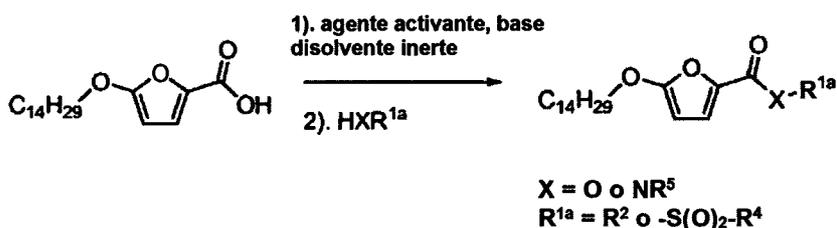
45

Se entiende que un experto en la materia podría preparar los compuestos de la invención mediante procedimientos similares a los descritos más adelante en los esquemas de reacción o mediante procedimientos conocidos para un

experto en la materia. También se entiende que un experto en la materia podría preparar de un modo similar como se describe más adelante otros compuestos de la invención no específicamente ilustrados más adelante usando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de síntesis según se necesite. En general, los componentes de partida pueden obtenerse de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc., o sintetizarse según fuentes conocidas para aquellos expertos en la materia (véase, por ejemplo, Smith, M.B. y J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000)) o prepararse como se describe en la presente memoria. TOFA está comercialmente disponible, por ejemplo, de Cedarlane Laboratories, Inc.

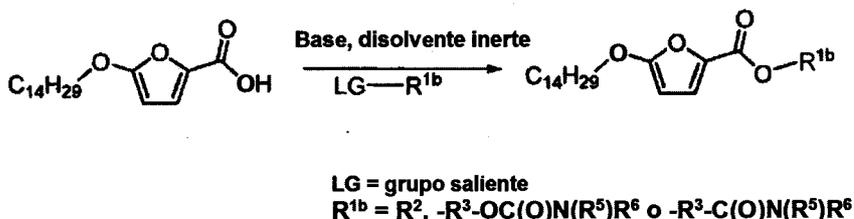
- 5

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



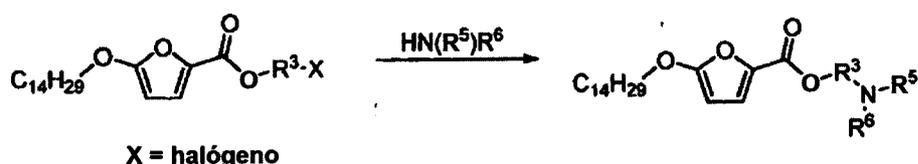
- 10 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como en el Esquema de reacción 1 en el que R^2 , R^4 y R^5 son cada uno como se han descrito anteriormente en la Descripción resumida de la invención, activando el grupo carboxílico de ácido 5-(tetradecioxi)furan-2-carboxílico (TOFA) con un reactivo adecuado que incluye, pero no se limita a: cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, cloruro de toluenosulfonilo, hidroxisuccinamida, hidroxibenzotriazol, dicitohexilcarbodiimida o carbonildiimidazol. El compuesto de ácido
- 15 activado se prepara generalmente a temperaturas de entre 0 °C y ambiente y puede aislarse o puede hacerse reaccionar *in situ* con un alcohol o sulfonamida adecuada en presencia de una base (triethylamina, piridina, etc.). El producto de la reacción puede aislarse y purificarse empleando técnicas convencionales tales como extracción con disolvente, cromatografía, cristalización, destilación y similares.

ESQUEMA DE REACCIÓN 2



- 20 Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse como se ha explicado resumidamente en el Esquema de reacción 2 en el que cada R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son como se han descrito anteriormente en la Descripción resumida de la invención. TOFA puede hacerse reaccionar con un agente alquilante (tanto comprado comercialmente como preparado usando técnicas muy conocidas en la técnica) que tienen un grupo saliente adecuado (haluro, triflato, tosilato, mesilato y similares) en presencia de una base adecuada (que incluye, pero no se
- 25 limita a, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de tetrabutilamonio, triethylamina, etc.). Las reacciones pueden llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida y se realizan normalmente a una temperatura entre ambiente y 70 °C. El producto de la reacción puede aislarse y purificarse empleando técnicas convencionales tales como extracción con disolvente, cromatografía, cristalización, destilación y similares.

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



- 30 Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse como se muestra anteriormente en el Esquema de reacción 3. TOFA puede hacerse reaccionar con un ligador que contiene dos grupos salientes

5 adecuados (haluro, triflato, tosilato, mesilato y similares). La reacción inicial se realiza como en el Esquema de reacción 2 anterior. El producto de esta reacción se hace reaccionar entonces con un nucleófilo adecuado que incluye, pero no se limita a, aminas (mostradas anteriormente), alcoholes o fenoles en un disolvente adecuado tal como DMF o THF. La reacción se realiza generalmente a temperatura ambiente durante 12 h en presencia de una base adecuada que puede ser hidróxido de tetrabutilamonio, exceso del nucleófilo de amina, trietilamina o similares. El producto de la reacción puede aislarse y purificarse empleando técnicas convencionales tales como extracción con disolvente, cromatografía, cristalización, destilación y similares.

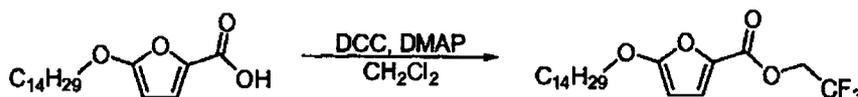
10 En algunos casos, el producto final de los esquemas de reacción mostrados anteriormente puede modificarse adicionalmente, por ejemplo por manipulación de sustituyentes. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, oxidación, reducción, alquilación, acilación e hidrólisis, según se necesite para preparar los compuestos de la invención. Tales manipulaciones están dentro del conocimiento de un experto en el campo de la química orgánica. Estas manipulaciones también pueden incluir la eliminación de un grupo protector tal como un grupo Boc, un grupo tetrahidropirano o similares mediante procedimientos explicados resumidamente en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", segunda edición, John Wiley and Sons, Nueva York, 1991.

15 Todos los compuestos de la invención como se han preparado anteriormente y más adelante que existen en forma de base o ácido libre pueden convertirse en su sal farmacéuticamente aceptable mediante tratamiento con la base o ácido inorgánico u orgánico apropiado mediante procedimientos conocidos para un experto en la materia. Sales de los compuestos preparados en la presente memoria pueden convertirse en su base o ácido libre por técnicas convencionales conocidas para un experto en la materia.

20 Los siguientes ejemplos sintéticos, que se refieren a la preparación de los compuestos de fórmula (I), se proporcionan como una guía para ayudar en la práctica de la invención, y no están previstos como una limitación del alcance de la invención. Se analizaron muestras de espectrómetro de masas en el espectrómetro de masas MicroMass operado en modo de EM simple con ionización por electropulverización. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masas usando cromatografía. Los espectros de RMN ^1H se registraron a 400 MHz usando un instrumento Bruker o a 300 MHz usando un instrumento Varian. El análisis elemental se realizó por Canadian Microanalytical Ltd., Delta, BC, Canadá.

Ejemplo 1 sintético

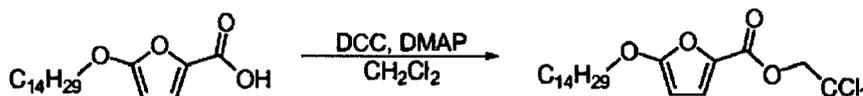
Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo



30 A una suspensión a temperatura ambiente con agitación de ácido 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxílico (1,3 g, 4,0 mmoles) en CH_2Cl_2 (40 ml) se añadió *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (0,990 g, 4,8 mmoles), *N,N*-dimetilaminopiridina (0,488 g, 4,0 mmoles) y 2,2,2-trifluoroetanol (0,875 ml, 12,0 mmoles). El matraz se tapó y la agitación continuó durante 16 h en cuyo momento la CCF (10% de EtOAc en hexanos $R_f = 0,05$ (SM) y 0,25 (Prod)) indicó el consumo completo del material de partida. La suspensión resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (40 ml), se filtró y se concentró. Este material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 5-20% de EtOAc en hexanos. El sólido resultante se purificó adicionalmente por recristalización en 30 ml de 2-propanol caliente con la adición de una cantidad mínima de agua para dar 1,13 g (70%) del compuesto del título como agujas blancas. EM (m/z , ES $^-$): 406,0 (M-1, 100%); AE hallado para $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{NO}_2$: C: 62,20, H: 8,18; calcd: C: 62,05, H: 8,18; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,4 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 4,9 (q, 2H), 4,2 (t, 2H), 1,50-1,57 (m, 2H), 1,10-1,20 (m, 22H), 0,85 (t, 3H).

40 Ejemplo 2 sintético

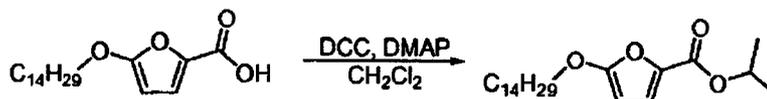
Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo



45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 a partir de 0,228 g (0,7 mmoles) de ácido 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxílico y 0,196 ml (2,04 mmoles) de 2,2,2-tricloroetanol. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,4 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 1,7 (p, 2H), 1,2-1,5 (m, 22H), 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 3 de referencia

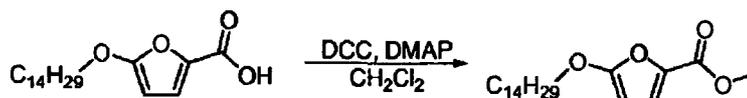
Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de isopropilo



5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 a partir de 0,228 g (0,7 mmoles) de ácido 5-(tetradecilo) furan-2-carboxílico y 0,161 ml (2,1 mmoles) de 2-propanol. EM (m/z, ES+): 366,30 (M+, 100%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,2 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 5,0 (p, 1H), 4,1 (t, 2H), 1,7 (p, 2H), 1,3-1,4 (m, 2H), 1,23 (d, 6H), 1,2 (s, 20H), 0,85 (t, 3H).

Ejemplo de referencia 4

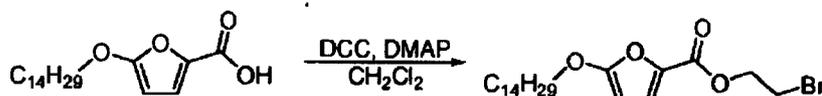
Síntesis de 5-(tetradecilo) furan-2-carboxilato de metilo



10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 a partir de 0,228 g (0,7 mmoles) de ácido 5-(tetradecilo) furan-2-carboxílico y 0,083 ml (2,1 mmoles) de metanol. EM (m/z, ES+): 339,34 (M+1, 100%).

Ejemplo 5 sintético

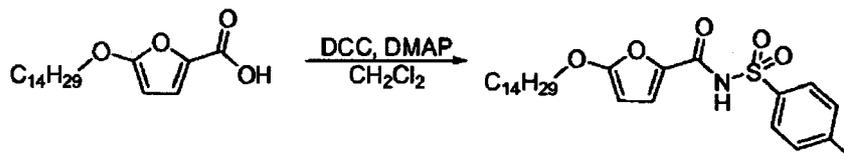
Síntesis de 5-(tetradecilo) furan-2-carboxilato de 2-bromoetilo



15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 a partir de 0,228 g (0,7 mmoles) de ácido 5-(tetradecilo) furan-2-carboxílico y 0,150 ml (2,1 mmoles) de 2-bromoetanol. EM (m/z, ES+): 446,30 (⁷⁹BrM+1, 100%), 448,30 (⁸¹BrM+1, 80%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,30 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 4,49 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 1,72 (p, 2H), 1,3-1,45 (m, 2H), 1,25 (s, 20H), 0,85 (t, 3H); AE hallado para C₂₁H₃₅BrO₄: C: 58,93, H: 8,52; calcd: C: 58,47, H: 8,18.

Ejemplo 6 sintético

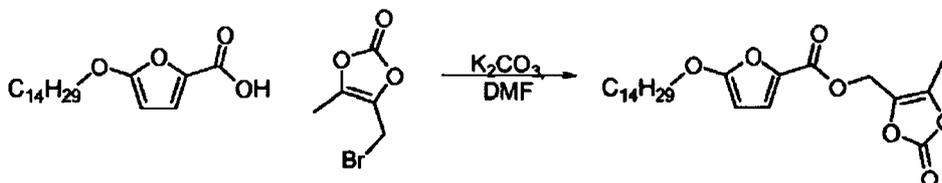
20 Síntesis de 5-(tetradecilo) furan-2-N-tosilfuran-2-carboxamida



25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 a partir de 0,228 g (0,7 mmoles) de ácido 5-(tetradecilo) furan-2-carboxílico y 0,361 g (2,1 mmoles) de 4-metilbencenosulfonamida. EM (m/z, ES-): 476,63 (M-1, 100%).

Ejemplo 7 de referencia

Síntesis de 5-(tetradecilo) furan-2-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

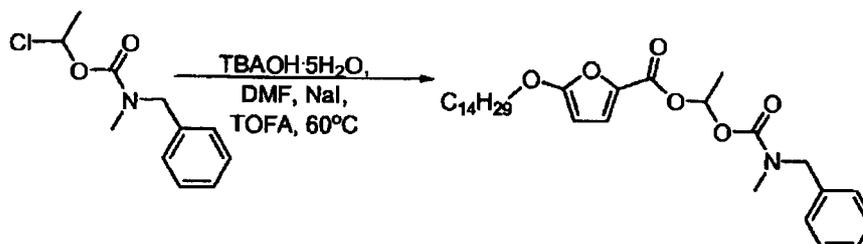


30 A una disolución a temperatura ambiente con agitación de ácido 5-(tetradecilo) furan-2-carboxílico (0,228 g, 0,70 mmoles) en DMF (4 ml) se añadió carbonato de potasio (0,146 g, 1,05 mmoles) y 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,160 g, 0,84 mmoles). El recipiente de reacción se tapó y la agitación continuó durante 14 h en cuyo momento la CCF (20% de EtOAc en hexanos R_f = 0,10 (SM) y 0,40 (Prod)) indicó el consumo completo del material de partida. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml), salmuera (5 ml) y EtOAc (30 ml). La mezcla bifásica se transfirió a un embudo de decantación y la fase orgánica se extrajo 3 veces con salmuera (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó y se concentró para dar un aceite incoloro. El material resultante en bruto se purificó por

cromatografía ultrarrápida eluyendo con 5-20% de EtOAc en hexanos para dar un jarabe incoloro que solidificó dejándolo estar. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,2 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 5,1 (s, 2H), 4,1 (t, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,6-1,8 (m, 2H), 1,3-1,4 (m, 2H), 1,23 (d, 6H), 1,2 (s, 20H), 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 8 sintético

5 Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 1-(bencil(metil)carbamoiloxi)etilo



A. Bencil(metil)carbamoiloxi de 1-cloroetilo

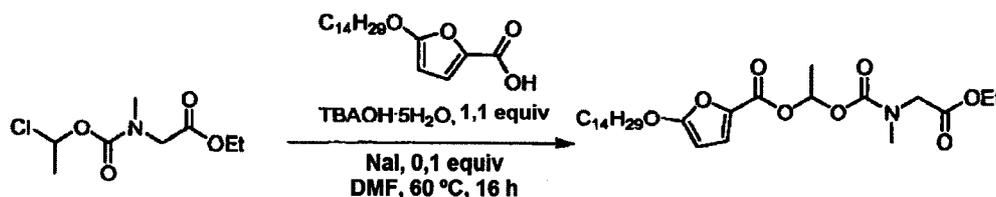
10 A una suspensión vigorosamente agitada de *N*-metilbencilamina (0,260 ml, 2 mmoles) en EtOAc (3 ml) y 3 ml de disolución saturada de NaHCO₃ se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,160 ml, 2 mmoles). Se observó efervescencia. Una vez había cesado la producción de gas, la mezcla de reacción se diluyó con hexanos (10 ml). La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó y se concentró para dar el producto en bruto como un aceite (~0,250 g). El compuesto se usó en la posterior etapa sin más purificación.

B. 5-(Tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 1-(bencil(metil)carbamoiloxi)etilo

15 El bencil(metil)carbamoiloxi de 1-cloroetilo anteriormente preparado se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y luego se añadieron ácido 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxílico (0,180 g, 0,544 mmoles), hidróxido de tetrabutilamonio pentahidratado (0,209 g, 0,60 mmoles) y yoduro de sodio (~15 mg) al recipiente de reacción. La suspensión resultante se calentó a 60 °C con agitación durante 14 h. El análisis por HPLC de la disolución de reacción indicó que todo el material de partida se había convertido en un producto de menor polaridad. La reacción se inactivó entonces con salmuera (5 ml), agua (5 ml) y EtOAc (70 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y luego se secó y se concentró. El material resultante en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc en hexanos, 5-20%, para dar 0,120 g (43%) del compuesto del título como un aceite ligeramente marrón. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,15-7,40 (m, 6H), 7,05 (p, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,40-4,60 (m, 2H), 4,10 (t, 2H), 2,85 (d, 3H), 1,7-1,9 (m, 2H), 1,79 (p, 2H), 1,55-1,62 (m, 3H), 1,18-1,50 (m, 22H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 9 sintético

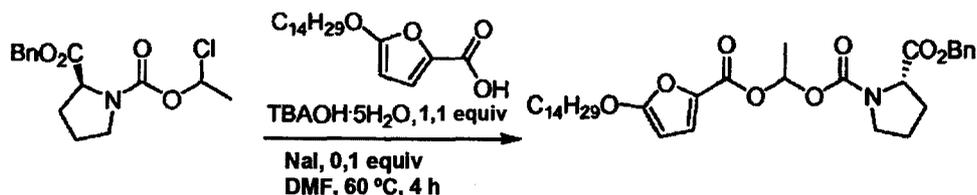
25 Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 1-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)carbamoiloxi)etilo



30 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 8, Etapas 1 y 2, a partir de 0,20 ml (1,8 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo, 0,267 g (1,8 mmoles) de clorhidrato de éster etílico de sarcosina y 4 ml de disolución saturada de NaHCO₃. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,18 (t, 1H), 6,98 (dq, 1H), 5,3 (d, 1H), 4,03-4,23 (m, 5H), 3,8-3,9 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,75 (p, 2H), 1,52-1,6 (m, 3H), 1,2-1,5 (m, 27H), 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 10 sintético

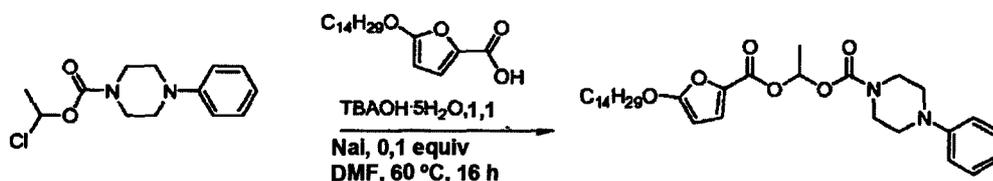
Síntesis de 1-(1-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)etil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2*S*)-2-bencilo



- 5 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 8, Etapas 1 y 2, a partir de 0,20 ml (1,8 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo, 0,435 g (1,8 mmoles) de clorhidrato de L-bencilprolina y 4 ml de disolución saturada de NaHCO₃. El compuesto se aisló como una mezcla de dos diaestereómeros. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,25-7,4 (m, 5H), 6,9-7,2 (m, 2H), 5,0-5,3 (m, 2H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,0-4,18 (m, 2H), 3,4-3,65 (m, 2H), 2,1-2,3 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 2H), 1,65-1,8 (m, 2H), 1,45-1,6 (m, 3H), 1,2-1,5 (m, 24H), 0,9 (t, 3H).

Ejemplo 11 sintético

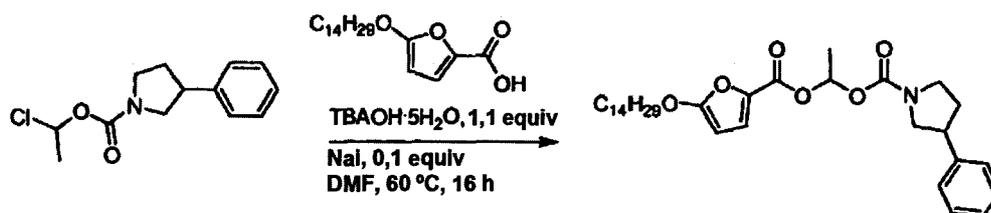
Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 1-(4-fenilciclohexanocarboniloxi)etilo



- 10 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 8, Etapas 1 y 2, a partir de 0,20 ml (1,8 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo, 0,303 g (1,8 mmoles) de 1-fenilpiperazina y 4 ml de disolución saturada de NaHCO₃. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,25-7,35 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,04 (q, 1H, J = 5 Hz), 6,85-6,95 (m, 3H), 5,30 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,15 (t ap, 2H, J = 3,5 Hz), 3,63 (t a, 4H), 3,18 (s a, 4H), 1,8 (p, 2H, J = 8 Hz), 1,60 (d, 3H, J = 6 Hz), 1,20-1,5 (m, 22H), 0,87 (t, 3H, J = 7 Hz).

15 Ejemplo 12 sintético

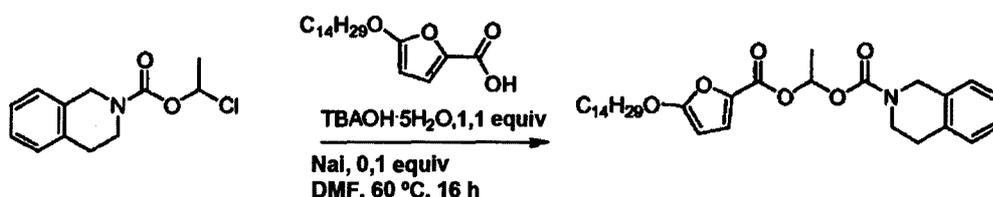
Síntesis de 3-fenilpirrolidin-1-carboxilato de 1-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)etilo



- 20 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 8, Etapas 1 y 2, a partir de 0,20 ml (1,8 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo, 0,167 g (1,8 mmoles) de 3-fenilpirrolidina y 4 ml de disolución saturada de NaHCO₃. El compuesto se aisló como una mezcla de cuatro diaestereómeros. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,18-7,3 (m, 5H), 7,2 (q, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,1-4,0 (m, 5H), 2,2-2,35 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,75 (t, 2H), 1,5-1,65 (m, 3H), 1,2-1,5 (m, 22H), 0,9 (t, 3H).

Ejemplo 13 sintético

Síntesis de 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)etilo



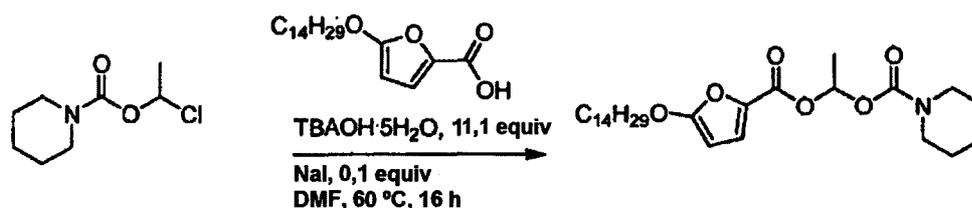
25

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 8, Etapas 1 y 2, a partir de 0,20 ml (1,8 mmoles) de

cloroformiato de 1-cloroetilo, 0,305 g (1,8 mmoles) de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 4 ml de disolución saturada de NaHCO_3 . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,0-7,2 (m, 6H), 5,3 (d, 1H), 4,6 (d, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,6-3,75 (m, 2H), 2,8-2,87 (m, 2H), 1,75 (p, 2H), 1,5-1,62 (m, 3H), 1,2-1,5 (m, 22H), 0,9 (t, 3H).

Ejemplo 14 sintético

5 Síntesis de piperidin-1-carboxilato de 1-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)etilo

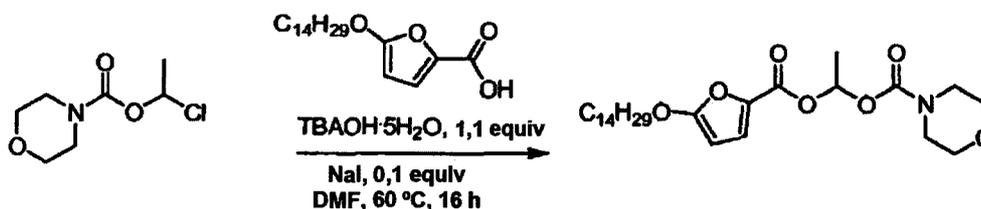


El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 8, Etapas 1 y 2, a partir de 0,20 ml (1,8 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo, 0,178 ml (1,8 mmoles) de piperidina y 4 ml de disolución saturada de NaHCO_3 . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,18 (d, 1H), 6,98 (q, 1H), 5,3 (d, 1H), 4,08-4,18 (m, 2H), 3,38-3,42 (m, 4H), 1,5-1,8 (m, 33H), 0,89 (t, 3H).

10

Ejemplo 15 sintético

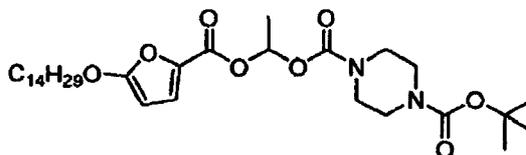
Síntesis de morfolin-4-carboxilato de 1-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)etilo



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 8, Etapas 1 y 2, a partir de 0,20 ml (1,8 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo, 0,157 ml (1,8 mmoles) de morfolina y 4 ml de disolución saturada de NaHCO_3 . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,18 (d, 1H), 7,05 (q, 1H), 5,32 (d, 1H), 4,1 (t, 2H), 3,6-3,6 (m, 4H), 3,45-3,55 (m, 4H), 1,75 (p, 2H), 1,5-1,65 (m, 3H), 1,2-1,5 (m, 22H), 0,85 (t, 3H).

15

Ejemplo 16 sintético

Síntesis de 4-(1-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)etil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo

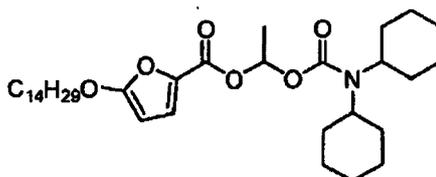
20

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 8, Etapas 1 y 2, a partir de 0,20 ml (1,8 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo, 0,335 mg (1,8 mmoles) de 1-piperazincarboxilato de *tert*-butilo y 4 ml de disolución saturada de NaHCO_3 . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,2 (d, 1H), 6,97 (q, 1H), 5,3 (d, 1H), 4,1 (t, 2H), 3,4 (s a, 8H), 1,75 (p, 2H), 1,5-1,6 (m, 3H), 1,5 (s, 9H), 1,2-1,5 (m, 22H), 0,9 (t, 3H).

25

Ejemplo 17 sintético

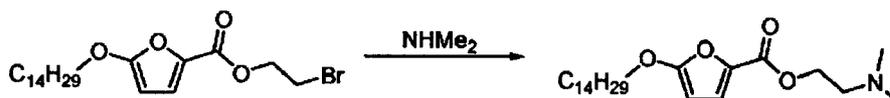
Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 1-(dicrohexilcarbamoiloxi)etilo



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 8, Etapas 1 y 2, a partir de 0,20 ml (1,8 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo, 0,220 mg (1,8 mmoles) de diciclohexilamina y 3 ml de disolución saturada de NaHCO₃. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,1 (d, 1H), 7,0 (q, 1H), 5,3 (d, 1H), 4,05-4,15 (m, 2H), 3,6 (s a, 1H), 3,2 (s a, 1H), 1,65-1,8 (m, 10H), 1,55-1,65 (m, 11H), 1,2-1,5 (m, 24H), 1,0-1,2 (m, 2H), 0,8 (t, 3H).

5 Ejemplo 18 sintético

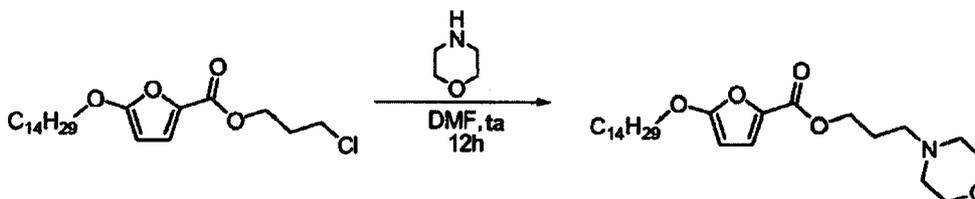
Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo



- 10 A una disolución de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-bromoetilo (0,186 g, 0,43 mmoles) (preparada en el Ejemplo 5) en THF a 0 °C se añadió dimetilamina (1 ml de una disolución 2 M en THF, 2,15 mmoles) con agitación. La disolución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la agitación continuó durante 12 h, momento en el que la reacción se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo en hexanos (5-35%) para dar 0,121 g (71 %) del compuesto del título como un sólido incoloro ceroso. EM (m/z, ES+): 396,29 (M+1, 100%); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,2 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,7 (p, 2H), 1,2-1,5 (m, 22H), 0,85 (t, 3H).

15 Ejemplo 19 sintético

Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 3-morfolinopropilo



A. 5-(Tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 3-cloropropilo

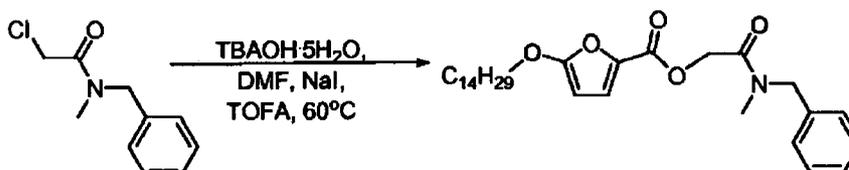
- 20 A una suspensión vigorosamente agitada de ácido 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxílico (0,650 g, 2,0 mmoles) en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadió 3-clorobromopropano (0,618 ml, 6,0 mmoles), hidróxido de tetrabutilamonio pentahidratado (0,734 g, 4,2 mmoles) y yoduro de sodio (~20 mg). La suspensión pareció disolverse brevemente, y luego se observó un precipitado blanco muy finamente disperso. La reacción se dejó agitar durante 12 h. La suspensión se diluyó entonces con EtOAc (100 ml), salmuera (50 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó entonces y se concentró para dar 0,554 g del compuesto del título. Este material se usó en la posterior etapa sin más purificación.

B. 5-(Tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 3-(piperidin-1-il)propilo

- 30 A una disolución del 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 3-cloropropilo anteriormente preparado (0,272 g, 0,68 mmoles) en 6 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadió morfolina (0,535 ml, 6,1 mmoles) y yoduro de sodio (10 mg). La disolución resultante se agitó a 55 °C durante 36 h, momento en el que el análisis de HPLC de la mezcla de reacción indicó consumo próximo a completo del material de partida. La disolución se diluyó con EtOAc (30 ml), salmuera (10 ml) y agua (10 ml) de forma que ambas fases fueron disoluciones transparentes. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y luego se secó y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 5-40% de EtOAc en hexanos para dar 0,217 g del compuesto del título.
- 35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,10 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,7 (t, 4H), 2,40-2,50 (m, 6H), 1,90 (p, 2H), 1,76 (p, 2H), 1,18-1,50 (m, 22H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 20 sintético

Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-(bencil(metil)amino)-2-oxoetilo



A. N-bencil-2-cloro-N-metilacetamida

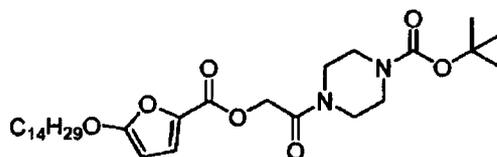
5 A una suspensión vigorosamente agitada de N-metilbencilamina (0,260 ml, 2 mmoles) en EtOAc (3 ml) y 3 ml de disolución saturada de NaHCO₃ se añadió cloruro de cloroacetilo (0,160 ml, 2 mmoles). Se observó efervescencia. Una vez había cesado la producción de gas, la mezcla de reacción se diluyó con hexanos (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó y se concentró para dar ~0,250 g del compuesto del título como un aceite. El material en bruto se usó en la posterior etapa sin más purificación.

B. 5-(Tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-(bencil(metil)amino)-2-oxoetilo

10 La N-bencil-2-cloro-N-metilacetamida anteriormente preparada (0,250 g) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida. A esta disolución se añadieron ácido 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxílico (0,180 g, 0,544 mmoles), hidróxido de tetrabutilamonio pentahidratado (0,209 g, 0,554 mmoles) y yoduro de sodio (~15 mg). La suspensión se calentó a 60 °C con agitación durante 14 h. La reacción se inactivó con salmuera (5 ml), agua (5 ml) y EtOAc (40 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se diluyó adicionalmente con EtOAc (30 ml), se lavó sucesivamente con agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y luego se secó y se concentró. El material resultante en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 5-20% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto deseado como un aceite viscoso. El material se purificó adicionalmente por recristalización en 2-propanol y agua para dar 0,130 g (52%) del compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,20-7,40 (m, 6H), 5,30-5,35 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,50-4,61 (d ap, 2H), 4,10 (m, 2H), 2,90-2,98 (d ap, 3H), 1,79 (p, 2H), 1,18-1,50 (m, 22H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 21 sintético

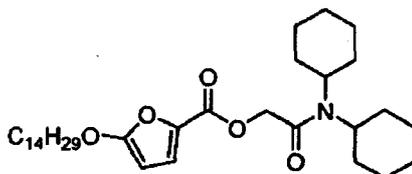
Síntesis de 4-(2-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)acetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



20 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 20, Etapas 1 y 2, a partir de 0,373 g (2,0 mmoles) de 1-piperazincarboxilato de *tert*-butilo y 0,160 ml (2 mmoles) de cloruro de cloroacetilo, excepto que la mezcla de reacción en la Etapa 1 se diluyó en EtOAc en vez de hexanos. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,22 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,4-3,52 (m, 6H), 1,75 (p, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,2-1,5 (m, 22H), 0,8 (t, 3H).

25 Ejemplo 22 sintético

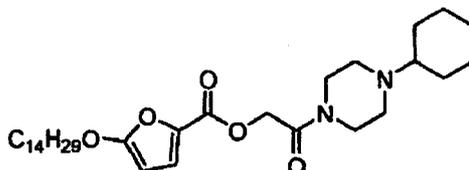
Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-(diclohexilamino)-2-oxoetilo



30 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 20, Etapas 1 y 2, a partir de 0,244 ml (2,0 mmoles) de diclohexilamina y 0,160 ml (2 mmoles) de cloruro de cloroacetilo, excepto que la mezcla de reacción en la Etapa 1 se diluyó en EtOAc en vez de hexanos. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,2 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 4,8 (s, 2H), 4,1-4,18 (m, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,9-3,05 (m, 2H), 2,3-2,5 (m, 2H), 1,1-1,9 (m, 40H), 0,83 (t, 3H).

Ejemplo 23 sintético

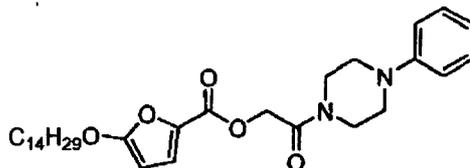
Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-2-oxoetilo



35 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 20, Etapas 1 y 2, a partir de 0,337 g (2,0 mmoles) de 1-ciclohexilpiperazina y 0,160 ml (2 mmoles) de cloruro de cloroacetilo, excepto que la mezcla de reacción en la Etapa 1 se diluyó en EtOAc en vez de hexanos. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,22 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 4,9 (s, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,4 (t, 2H), 2,57 (p, 4H), 2,2-2,35 (m, 1H), 1,5-1,8 (m, 6H), 1,2-1,5 (m, 28H), 0,83 (t, 3H).

Ejemplo 24 sintético

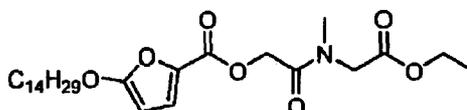
Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-oxo-2-(4-fenilpiperazin-1-il)etilo



- 5 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 20, Etapas 1 y 2, a partir de 0,324 g (2,0 mmoles) de 4-fenilpiperazina y 0,160 ml (2 mmoles) de cloruro de cloroacetilo, excepto que la mezcla de reacción en la Etapa 1 se diluyó en EtOAc en vez de hexanos. El compuesto del título se purificó adicionalmente por recristalización en isopropanol y agua. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,23-7,35 (m, 4H), 6,9 (d, 2H), 5,34 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,78-3,82 (m, 2H), 3,69-3,63 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 4H), 1,75 (p, 2H), 1,2-1,5 (m, 22H), 0,86 (t, 3H).

Ejemplo 25 sintético

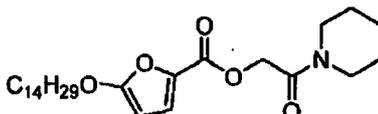
- 10 Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetilo



- 15 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 20, Etapas 1 y 2, a partir de 0,307 g (2,0 mmoles) de clorhidrato de éster etílico de sarcosina y 0,160 ml (2 mmoles) de cloruro de cloroacetilo, excepto que la mezcla de reacción en la Etapa 1 se diluyó en EtOAc en vez de hexanos. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,23 (d, 1H), 5,32 (d, 1H), 4,95 y 4,8 (2s de rotámeros, 2H), 4,05-4,25 (m, 6H), 3,1 y 3,0 (2s de rotámeros, 3H), 1,75 (p, 2H), 1,2-1,5 (m, 25H), 0,9 (t, 3H).

Ejemplo 26 sintético

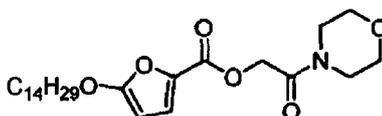
Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-oxo-2-(piperidin-1-il)etilo



- 20 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 20, Etapas 1 y 2, a partir de 0,198 ml (2,0 mmoles) de piperidina y 0,160 ml (2 mmoles) de cloruro de cloroacetilo, excepto que la mezcla de reacción en la Etapa 1 se diluyó en EtOAc en vez de hexanos. El material en bruto aislado en la Etapa 2 se purificó por recristalización en isopropanol. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,22 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,55-3,6 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 2H), 1,75 (p, 2H), 1,5-1,7 (m, 6H), 1,2-1,5 (m, 22H), 0,9 (t, 3H).

Ejemplo 27 sintético

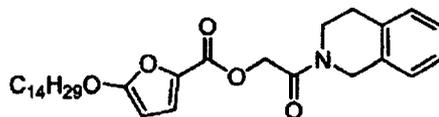
Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-morfolino-2-oxoetilo



- 30 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 20, Etapas 1 y 2, a partir de 0,157 ml (2,0 mmoles) de morfolina y 0,160 ml (2 mmoles) de cloruro de cloroacetilo, excepto que la mezcla de reacción en la Etapa 1 se diluyó en EtOAc en vez de hexanos. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,23 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,68-3,75 (m, 4H), 3,6-3,65 (m, 2H), 3,4-3,45 (m, 2H), 1,75 (p, 2H), 1,2-1,5 (m, 22H), 0,9 (t, 3H).

Ejemplo 28 sintético

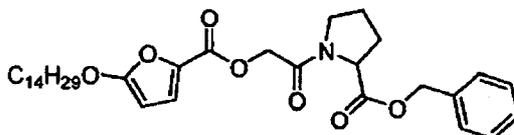
Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetilo



- 5 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 20, Etapas 1 y 2, a partir de 0,339 g (2,0 mmoles) de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 0,160 ml (2 mmoles) de cloruro de cloroacetilo, excepto que la mezcla de reacción en la Etapa 1 se diluyó en una mezcla 1:1 de hexanos:EtOAc en vez de hexanos. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,05-7,25 (m, 5H), 5,32 (d, 1H), 4,95 (2s de rotámeros, 2H), 4,65 y 4,7 (2s de rotámeros, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,83 y 3,63 (2t de rotámeros, 2H), 2,92 y 2,85 (2t de rotámeros, 2H), 1,78 (p, 2H), 1,2-1,5 (m, 22H), 0,9 (t, 3H).

Ejemplo 29 sintético

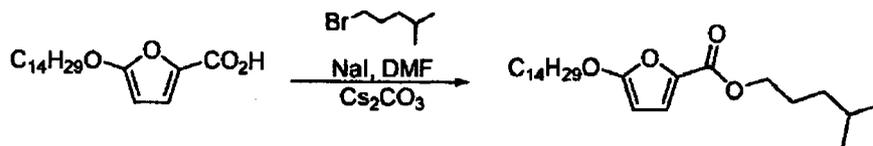
Síntesis de 1-(2-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxiloxi)acetil)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-bencilo



- 10 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 20, Etapas 1 y 2, a partir de 0,483 g (2,0 mmoles) de clorhidrato de éster bencílico de L-prolina y 0,160 ml (2 mmoles) de cloruro de cloroacetilo, excepto que la mezcla de reacción en la Etapa 1 se diluyó en EtOAc en vez de hexanos. El material en bruto aislado en la Etapa 2 se purificó por recristalización en isopropanol. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,23-7,25 (m, 5H), 7,2 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 5,15 (d, 2H), 4,2-5,0 (m, 3H), 4,13 (t, 2H), 3,5-3,7 (m, 2H), 1,95-2,3 (m, 4H), 1,75 (p, 2H), 1,2-1,5 (m, 22H), 0,83 (t, 3H).

15 Ejemplo 30 de referencia

Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 4-metilpentilo



A una suspensión vigorosamente agitada de ácido 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxílico (0,162 g, 0,5 mmoles) en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadió 1-bromo-4-metilpentano (0,247 g, 1,5 mmoles), carbonato de cesio (0,243 g,

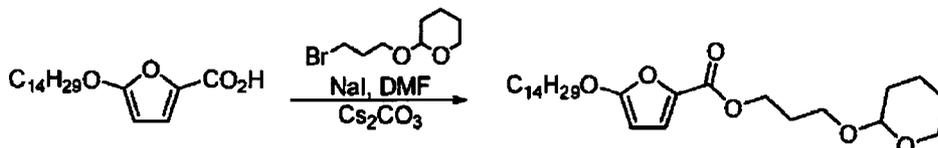
- 20 0,75 mmoles) y yoduro de sodio (~20 mg). La suspensión pareció disolverse brevemente, y entonces se observó un

precipitado blanco muy finamente disperso. La reacción se dejó agitar durante 12 h, momento en el que el análisis por HPLC de la disolución de reacción indicó conversión completa de TOFA en un producto menos polar. La suspensión se diluyó con EtOAc (40 ml), salmuera (20 ml) y agua (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y luego se secó y se concentró. El material resultante en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 0-20% de EtOAc en hexanos para dar 0,127 g (62%) del compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,15 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,22 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 1,18-1,80 (m, 29H), 0,89 (t, 9H).

- 25

Ejemplo 31 sintético

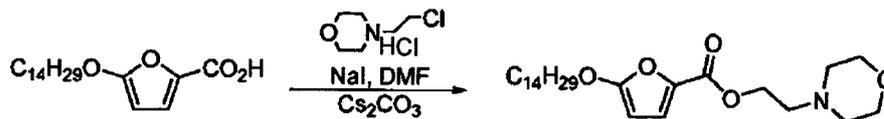
Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propilo



- 30 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 30 a partir de 0,335 g (1,5 mmoles) de 2-(3-bromopropoxi)tetrahydro-2H-pirano y 0,162 g (0,5 mmoles) de ácido 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxílico. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,15 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,59-4,62 (m, 1H), 4,40 (t ap, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 2H), 2,05 (p, 2H), 1,20-1,85 (m, 30H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 32 sintético

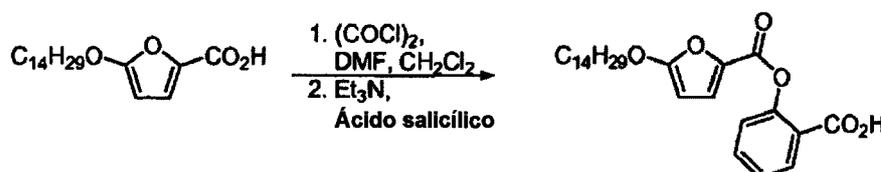
Síntesis de 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-morfolinoetilo



- 5 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 30 a partir de 0,224 g (1,2 mmoles) de clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina y 0,162 g (0,5 mmoles) de ácido 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxílico con la excepción de que se añadió un total de 0,730 g de carbonato de cesio para neutralizar el clorhidrato. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,15 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,70 (t ap, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,55 (t ap, 4H), 1,80 (p, 2H), 1,18-1,55 (m, 22H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 33 sintético

- 10 Síntesis de ácido 2-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)benzoico



- 15 A una suspensión enfriada (0 °C) y con agitación de ácido 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxílico (0,324 g, 1 mmoles) en 10 ml de CH₂Cl₂ se añadió cloruro de oxalilo (0,135 ml, 1,5 mmoles) y 2 gotas de *N,N*-dimetilformamida. Se observó efervescencia inmediata. La disolución se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación continuada hasta tal momento en el que cesó el desprendimiento de gas y se habían disuelto todos los sólidos suspensos. La disolución se enfrió entonces una vez más a 0 °C y se añadieron ácido salicílico (0,180 g, 1,3 mmoles) y Et₃N (3 ml) a la reacción rápidamente agitada. Después de agitar durante 2 h, la reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y luego se secó y se concentró para dar un residuo sólido blanco. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 5-40% de EtOAc en hexanos con 1% de AcOH. El material resultante se purificó adicionalmente por recristalización en CH₂Cl₂ y hexanos para dar 0,225 g (57%) del compuesto del título como un material cristalino blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,08 (dd, 1H), 7,62 (dt, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,18 (t, 2H), 1,80 (p, 2H), 1,2-1,5 (m, 22H), 0,88 (t, 3H).

Prueba de los compuestos de la invención

- 25 El estudio de la función de sebocitos humanos se ha restringido relativamente debido a la falta de líneas celulares adecuadas. Recientemente, sebocitos SZ95 se prepararon usando células de las glándulas sebáceas faciales humanas transfectadas con un plásmido que contiene la región codificante para el antígeno T grande del virus 40 simio (véase, Zouboulis, C.C. y col., J. Invest. Dermatol. (1999), vol. 113, pág. 1011-1020). Células SZ95 expresan varias moléculas normalmente asociadas a sebocitos humanos. Estudios funcionales mostraron la síntesis de los
- 30 lípidos sebáceos escualeno y ésteres de cera, además de triglicéridos y ácidos grasos libres (véase, Zouboulis CC, Seltmann H, Neitzel H, Orfanos CE. Establishment and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line (SZ95). J. Invest Dermatol. (1999) 113:1011-1020).

Así, células SZ95 pueden recapitular muchos aspectos del crecimiento y diferenciación de sebocitos (véase, Wrobel, A. y col., "Differentiation and apoptosis in human immortalized sebocytes", J. Invest Dermatol. (2003) 120:175-181).

- 35 El tratamiento con ácido araquidónico (AA) aumentó reproduciblemente los elevados niveles de lípidos de sebocitos SZ95 aproximadamente 5 veces usando un formato de placa de microtitulación de 96 pocillos. Las células SZ95 pueden usarse para identificar compuestos con potencial inhibidor del sebo, tales como Accutane® e inhibidores de la síntesis del colesterol (estatinas), ambos de los cuales demostraron la capacidad para reducir la producción de lípidos por estas células (véase, Tsukada, M. y col., "13-cis retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors", J. Invest. Dermatol. (2000) 115:321-327).

- 45 La administración de compuestos de la invención también puede inhibir varios parámetros relacionados con la activación de linfocitos T que incluye proliferación y secreción de citocinas inmunoreguladoras/reguladoras de inflamación. Por consiguiente, los análogos de TOFA serían agentes útiles en el tratamiento de trastornos o afecciones dermatológicas caracterizados por inflamación, reduciendo la proliferación de linfocitos T y la secreción de citocinas, por ejemplo, en el tratamiento de acné inflamatorio.

La prueba *in vivo* para evaluar el posible tratamiento para el acné puede realizarse usando los siguientes ensayos en hámster debido a que las glándulas sebáceas de las orejas de hámster tiene un gran parecido con aquellas de seres humanos en términos de estructura, bioquímica y fisiología.

Prueba de actividad anti-glándulas sebáceas *in vivo*

- 5 Se usó el modelo de glándulas sebáceas de las orejas de hámster dorado sirio (*Oryctolagus cuniculus*) para evaluar el efecto de la administración repetida de TOFA y análogos de TOFA. Se emplearon animales macho ya que tienen glándulas sebáceas mayores que las hembras a consecuencia de sus mayores niveles endógenos de hormonas andrógenas. Para definir los efectos del compuesto, secciones transversales preparadas de orejas de hámster se trataron con la tinción específica para lípidos neutros Oil Red O. Los resultados de la tinción se compararon con la oreja sin tratar del mismo animal con el fin de explicar cualquier cambio en el estado fisiológico global del animal, además de posibles efectos sistémicos que surgen de la administración del fármaco local.
- 10

Tratamiento y monitorización de animales

- 15 Normalmente, los compuestos se prepararon y se aplicaron en 40% de dimetilacetamida (DMA)/30% de acetona/30% de etanol (vehículo). Los animales tuvieron normalmente 10-12 semanas de edad y 100-150 g de peso corporal al inicio del experimento. Los grupos de tratamiento consistieron en 5-8 animales. Hámsteres no anestesiados se administraron con el material de prueba sobre la superficie ventral de la oreja derecha usando una pipeta a un volumen de 20 µl por oreja. Los materiales se masajearon suavemente en el sitio de tratamiento con un dedo con guante durante aproximadamente 15 s. Los hámsteres recibieron tratamiento una vez al día durante 15-28 días consecutivos. La aplicación de los artículos de prueba se produjo en el plazo del mismo periodo de 4 horas en cada día de administración. La oreja izquierda permaneció sin tratar y sirvió de sitio de control interno. Los animales se evaluaron diariamente para el aspecto general y posibles signos clínicos relacionados con el tratamiento tales como edema, eritema, cambio de color u otros cambios en las orejas. Los hámsteres también se evaluaron para salud general por aspecto del pelaje, comportamiento y nivel de actividad.
- 20

Preparación de muestras para histología

- 25 Los animales se sacrificaron por asfixia con CO₂ aproximadamente 16-20 h tras la aplicación final (21^a). Las muestras de tejido para el análisis de glándulas sebáceas se tomaron posteriormente por personal de histología. Las orejas derecha (tratada) e izquierda (sin tratar) se extirparon cuidadosamente de los hámsteres sacrificados. Se marcó una biopsia en sacabocados de 3,5 mm de la oreja tratada con un colorante marcador sobre la superficie ventral. Una biopsia en sacabocados de la oreja sin tratar se marcó con un colorante marcador de tejido separado sobre la superficie ventral. Los tejidos se incorporaron en un molde etiquetado lleno de medio de incorporación criogénica "Neg 50" y se congelaron sobre nitrógeno líquido. Estos bloques se envolvieron secuencialmente en Parafilm®, luego lámina de aluminio para el almacenamiento a -70°C hasta que se requiriera.
- 30

Análisis de las glándulas sebáceas

- 35 Para evaluar el estado de las glándulas sebáceas, secciones transversales de las orejas se cortaron inicialmente a un espesor de aproximadamente 8 µm sobre portaobjetos de vidrio y se fijaron inmediatamente con 10% de formalina tamponada. Las secciones se tiñeron con el colorante Oil Red O específico para lípidos mediante procedimientos convencionales, se cubrieron con medio de montaje acrílico Faramount (DakoCytomation, Ca), se cubrieron con cubreobjetos y luego se dejó que se fijaran. Las secciones de tejido teñidas con Oil Red O se visualizaron con una cámara digital Spot RT montada sobre un microscopio Olympus BX60. Las secciones de tejido teñidas con Oil Red O se visualizaron con una cámara digital Spot RT montada sobre un microscopio Olympus BX60. Se tomó una imagen de la sección usando el microscopio con objetivo de 4x. La imagen se guardó usando el número de identificación del animal único, número de portaobjetos y aumento. Las áreas relativas de las glándulas sebáceas (áreas de tinción rojas) se determinaron usando el software Imagen-Pro (Media Cybernetics Inc., Silver Spring, MD). El área de análisis de las imágenes fue la dermis que incluyó la región desde la intersección epidérmica-dérmica hasta la línea central del tejido delimitado por la línea de cartilago central. Los datos se expresaron como porcentaje del área de la sección transversal de tejido que era de color rojo, representativo de estructuras que contienen lípidos, en comparación con el área total analizada.
- 40
- 45

- 50 Los siguientes ejemplos biológicos pueden usarse por un experto en la materia para determinar la eficacia de los compuestos de la invención en el tratamiento de un ser humano que tiene un trastorno o afección dermatológica caracterizado por hiperactividad de las glándulas sebáceas en inhibir la actividad de las glándulas sebáceas en un ser humano o en reducir la proliferación de linfocitos T y secreción de citocinas.

Ejemplo 1 biológico

Inhibición de la síntesis de lípidos en sebocitos SZ95

- 55 La línea celular de sebocitos humana inmortalizada, SZ95, se mantuvo en cultivo como se describe en Zouboulis, C.C. y col., J. Invest. Dermatol. (1999), vol. 113, pág. 1011-1020. La síntesis de lípidos se estimuló tratando células SZ95 con ácido araquidónico (AA). Para la medición de la producción de lípidos y los estudios de la inhibición de

lípidos, los compuestos de prueba se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y se añadieron a la concentración deseada en placas de microtitulación de 96 pocillos. Las células se cultivaron entonces durante hasta 72 horas antes de que las placas se lavaran 3 veces con PBS y se añadió un volumen final de 200 μ l de PBS / pocillo. Para tefir lípidos neutros de células, 5 μ l de disolución de rojo Nilo (0,2 mg/ml disuelta en DMSO) se añadieron a cada pocillo y se incubaron durante un mínimo de 60 minutos. Entonces se cuantificó la fluorescencia en placas usando un lector de placas fluorométrico (longitud de onda de excitación: 490 nm; longitud de onda de emisión: 590 nm). La inhibición de los niveles de lípidos por el compuesto de prueba se expresó como el % de reducción de la fluorescencia de células estimuladas con AA en presencia del compuesto de prueba con respecto a los valores obtenidos para las células de control sin estimular. La viabilidad celular se midió utilizando la conversión de un reactivo de tetrazolio (MTS) con un producto de formazano coloreado para células vivas. Para estos ensayos, el compuesto de prueba se disolvió en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y se añadió a la concentración deseada a células sembradas en placas de 96 pocillos. Las células se cultivaron durante 48 horas en presencia del compuesto de prueba antes de que las placas se lavaran 3 veces con PBS. Se añadió un volumen final de 100 μ l de medio de cultivo por pocillo. Se añadieron veinte μ l de disolución de MTS (0,2 mg/ml en PBS estéril) a cada pocillo y se incubaron durante un mínimo de 60 minutos hasta que se alcanzó la densidad óptica deseada. El revelado de color de los pocillos se midió usando un lector de placas a una absorbancia de 590 nm. El efecto sobre la viabilidad celular por el compuesto de prueba se expresó como el % de reducción de la absorbancia para células estimuladas con AA en presencia del compuesto de prueba con respecto a los valores obtenidos para las células de control sin tratar.

Los compuestos de la invención, cuando se probaron en este ensayo, mostraron una inhibición de la síntesis de lípidos dependiente de la dosis.

Ejemplo 2 biológico

Efecto de un compuesto de la invención sobre la acumulación de lípidos por células LNCaP. La línea celular de adenocarcinoma LNCaP de próstata humano puede obtenerse de la Colección americana de cultivos tipo. Las células se mantienen en medio RPMI 1640 que contiene 10% de suero bovino fetal (SBF), Glutamax 4 mM, piruvato de sodio 1 mM, HEPES 1 mM, penicilina (100 U/ml) y estreptomycin (100 μ g/ml). Para los experimentos, aproximadamente 10.000 células/pocillo se siembran en placas de cultivo de tejido de 6 pocillos en RPMI 1640 con 10% de SBF durante 72 horas. Para minimizar los posibles efectos de andrógenos del suero se añade medio que contiene 5% de carbón vegetal/SBF tratado con dextrano durante 72 horas. La síntesis de lípidos se estimula entonces mediante la adición del andrógeno dihidrotestosterona (DHT) a 50 nM. Un compuesto de la invención se solubiliza en DMSO y se añade a diversas concentraciones en RPMI 1640 que contiene 5% de carbón vegetal/tratado con dextrano. Las células se incuban en presencia de estos factores durante 96 horas a 37 °C. La acumulación de lípidos se cuantifica posteriormente por tinción con rojo Nilo y análisis de citometría de flujo. El nivel de lípidos de los pocillos tratados con compuesto de prueba se compara con el resultado obtenido para las células tratadas con vehículo.

Ejemplo 3 biológico

Efecto de compuestos de la invención sobre la diferenciación de adipocitos 3T3-L1 y acumulación de lípidos

Preadipocitos 3T3-L1 de ratón (Colección americana de cultivos tipo) se someten a pases y se mantienen en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) complementado con 10% de suero bovino fetal (SBF), piruvato de sodio 1 mM, penicilina (100 U/ml)/estreptomycin (100 μ g/ml) y Glutamax 4 mM (Gibco/Life Technologies). Parar iniciar la diferenciación de adipocitos, células 3T3-L1 se siembran a confluencia en placas de cultivo o cápsulas y se cultivan en DMEM complementado durante dos días después de la confluencia. El medio de iniciación consiste en DMEM con 3-isobutil-1-metilxantina 0,5 mM, dexametasona 1 μ M e insulina humana a 10 μ g/ml. El medio de progresión contiene insulina (10 μ g/ml) que sustituye el medio de iniciación después de 48-72 horas. El lípido celular se somete a obtención de imágenes por tinción con Oil Red O.

Ejemplo 4 biológico

Efecto de un compuesto de la invención sobre la proliferación y producción de citocinas por células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas activadas

Se aíslan PBMC de diferentes donantes por centrifugación en gradiente de densidad. Se añaden diferentes cantidades de un compuesto de la invención a cultivos de PBMC en presencia de dos conjuntos de estímulos diferentes. Un estímulo activante es fitohemaglutinina (PHA), un mitógeno derivado de planta que estimula la proliferación y síntesis de citocinas por linfocitos T. Estas preparaciones de células también se activan usando una combinación de interferón- γ (IFN- γ) y lipopolisacárido (LPS) para estimular la producción de citocinas por la fracción de monocitos dentro de preparaciones de PBMC. Tras un periodo de cultivo de 48 horas, los sobrenadantes de células se obtienen para la determinación simultánea de niveles de citocinas usando un procedimiento de cuantificación basado en citometría de flujo. Los niveles de citocinas se interpolan de una curva patrón generada en paralelo. La viabilidad celular se evalúa usando un ensayo colorimétrico basado en la conversión de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio, sal interna (MTS), en un producto de formazano soluble por deshidrogenasa mitocondrial de células viables. La proliferación celular se determina

añadiendo ^3H -timidina a los cultivos y determinando su nivel de incorporación en ADN usando recuento por centelleo.

Ejemplo 5 biológico

Determinación de la solubilidad en sebo sintético

- 5 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden probarse para evaluar su solubilidad en lípidos. Para determinar la solubilidad se usó una mezcla de sebo sintético. Más específicamente, aproximadamente 5 mg de un compuesto se añadieron a 1,5 ml de tubos Eppendorf, que luego se combinaron con 0,1 ml de sebo sintético y luego se agitaron brevemente con vórtex. Las mezclas fueron mezclas dispuestas en un agitador previamente calentado a 32 °C y luego se agitaron durante la noche. Antes del muestreo para análisis por HPLC, los tubos se colocaron en una centrifuga Eppendorf y se centrifugaron a 13000 rpm durante 5 min para sedimentar la porción de fármaco insoluble. Tras la centrifugación, 20 ul de la porción superior de la fracción soluble se muestrearon, por triplicado, en un vial de HPLC de 2 ml para análisis y la masa se registró. Un ml de THF se añadió entonces a cada vial para solubilizar el sebo. Para determinar sus concentraciones, el análisis de HPLC de todos los compuestos se llevó a cabo bajo las mismas condiciones de ejecución.
- 10
- 15 Los siguientes compuestos de la invención se probaron en este ensayo:
- 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo (Compuesto A);
- 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de isopropilo (Compuesto B) (Ejemplo de referencia)
- 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (Compuesto C) (Ejemplo de referencia).
- 20 La Tabla 1 muestra que los Compuestos A, B y C presentaron puntos de fusión considerablemente menores y solubilidad mucho mayor en sebo sintético líquido que TOFA, propiedades que podrían promover sus asociaciones con la piel y administración al entorno rico en lípidos de las glándulas sebáceas.

TABLA 1

Compuesto	Peso molecular (Dalton)	Punto de fusión (°C)	Solubilidad en sebo sintético líquido (mg/ml)
TOFA	324,5	119	1,5 ± 0,4
Compuesto A	406,5	37	28,9 ± 9,2
Compuesto B	366,5	<22	43,0 ± 0,5
Compuesto C	436,5	35	13,6 ± 1,9

Ejemplo 6 biológico

Ensayos *in vivo*

- 25 Se realizaron una serie de experimentos en hámster que prueban la posible actividad anti-glándulas sebáceas de los compuestos de la invención en comparación con TOFA. En todos los experimentos, administraciones tópicas repetidas de TOFA y los compuestos de la invención fueron bien tolerados. No se observaron ni eritema, edema, inflamación ni necrosis de tejido para las orejas tratadas, además de sin tratar, de estos animales. Los hámsteres presentaron comportamiento normal y aumento de peso durante la duración de todos los experimentos.
- 30 En estos experimentos, el compuesto de la invención, TOFA y vehículo se administraron sobre orejas de hámster macho. Al final del tratamiento, los hámsteres se sacrificaron y se determinó el área de las glándulas sebáceas en el área tratada. La oreja sin tratar en este sistema de prueba sirvió de control interno de ensayo, además de un medio para detectar posibles efectos del tratamiento sistémico.
- 35 Este ensayo en hámster evaluó el efecto de la administración tópica de TOFA en paralelo con tres compuestos de la invención (Compuestos A, B y C) sobre glándulas sebáceas de orejas de hámster. Los compuestos de prueba se administraron tópicamente diariamente a 75 mM durante 21 días en 40% de DMA/30% de acetona/30% de etanol.
- Como se muestra en la Figura 1, el Compuesto A, cuando se probó en este ensayo, demostró capacidad para reducir el área de glándulas sebáceas cuando se comparó con TOFA y cuando se comparó con vehículo.

Ejemplo 7 biológico

- 40 Ensayos *in vivo* - Efectos inhibidores sostenidos

Este ejemplo evaluó el tamaño de las glándulas sebáceas de hámster después de 21 días de administración del Compuesto A, además de una y dos semanas tras el cese del tratamiento. El compuesto A se aplicó en una mezcla

de 40% de DMA/30% de acetona /30% de etanol. Se incluyeron tiempos de muestreo de seguimiento de una semana y dos semanas para evaluar las características de recuperación de las glándulas sebáceas tras el tratamiento. Se produjo de nuevo una reducción significativa en el tamaño de las glándulas con 21 días de tratamiento con Compuesto A (mostrado en la Figura 2). En comparación con los animales tratados con vehículo, el área de las glándulas promedio fue 63,5% inferior para hámsteres tratados con Compuesto A. Para muestras preparadas, dos semanas después de completarse el tratamiento, los recuentos de glándulas sebáceas para orejas expuestas al Compuesto A fueron significativamente menores que los valores de control. Este hallazgo sugiere un efecto inhibitor relativamente sostenido sobre la actividad de las glándulas tras el tratamiento de los análogos de TOFA descritos en la presente memoria. Además, el hallazgo sugiere que un efecto de rebrote exagerado puede no producirse después del cese de una pauta de tratamiento.

Ejemplo 8 biológico

Ensayos *in vivo* - Glándula sebácea reducida

La Figura 3 muestra el aspecto histológico de secciones transversales de oreja preparadas en un estudio en el que animales se trataron durante 21 días consecutivos con vehículo de control (40% de DMA/30% de acetona/30% de etanol), TOFA y Compuesto A a una concentración de 75 mM en una mezcla. No hay presencia de células inflamatorias apreciable evidente para secciones de piel preparadas a partir de las orejas de hámsteres tratados con control, TOFA y el Compuesto A.

Las secciones se trataron con Oil Red O para detectar lípidos neutros y se contratiñeron con hematoxilina. Las imágenes se orientan con la superficie de la oreja ventral posicionada hacia arriba. El área de glándulas sebáceas reducida es evidente en la sección preparada a partir de un hámster tratado con Compuesto A. En comparación con controles tratados con vehículo, el espesor epidérmico es mayor para muestras obtenidas de hámsteres tratados con TOFA o Compuesto A.

Composiciones farmacéuticas de la invención y administración

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, son un aspecto de la presente invención. Estas composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma que permita que el principio activo, es decir, un compuesto de fórmula (I), se administre a un ser humano en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede estar en forma de un semi-sólido (gel), sólido, líquido o gas (aerosol). Vías de administración típicas incluyen, sin limitación, administración sistémica (que incluye oral y parenteral), tópica, bucal, transdérmica, sublingual, nasal, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral como se usa en la presente memoria incluye inyecciones subcutáneas, inyecciones sin aguja, técnicas de inyección o infusión intravenosa, intramuscular, epidural, intraesternal. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan de forma que se permita que los principios activos contenidos en su interior estén biodisponibles tras la administración de la composición a un ser humano. Composiciones farmacéuticas de la invención que se administrarán a un ser humano pueden tomar la forma de una o más unidades de dosificación en las que, por ejemplo, un comprimido, cápsula, sello o parche puede ser una unidad de dosificación única, y un recipiente de una composición farmacéutica de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación.

En el tratamiento de trastornos dermatológicos caracterizados por hiperactividad de las glándulas sebáceas, el compuesto de fórmula (I) se administra preferentemente a la piel (es decir, tópicamente) del ser humano en necesidad del mismo en composiciones dermatológicamente aceptables, como se describe en más detalle más adelante. Si tales composiciones están en uso (por ejemplo, si una composición dermatológica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un excipiente dermatológicamente aceptable se dispone sobre la piel del ser humano en necesidad del mismo), el compuesto de fórmula (I) está en contacto continuo con la piel del paciente, efectuando así el tratamiento.

Cualquier cantidad adecuada de un compuesto de fórmula (I) puede emplearse en tales composiciones dermatológicas, siempre que la cantidad empleada inhiba eficazmente la producción de sebo de sebocitos y siga estable en la composición durante un periodo de tiempo prolongado. Preferentemente, la estabilidad es durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, hasta aproximadamente 3 años, hasta 1 año o hasta aproximadamente 6 meses, que es típica en la fabricación, envasado, transporte y/o almacenamiento de composiciones dermatológicamente aceptables. Un compuesto de fórmula (I) puede estar en disolución, parcialmente en disolución con una porción sin disolver o suspensión completamente sin disolver. Un compuesto de fórmula (I) puede estar presente en una composición dermatológica de la invención en un intervalo de concentración de aproximadamente el 0,001% en peso a aproximadamente el 80% en peso, de aproximadamente el 0,001% en peso a aproximadamente el 50% en peso, de aproximadamente el 0,001% en peso a aproximadamente el 25% en peso, o de aproximadamente el 0,001% en peso a aproximadamente el 6% en peso de la composición dermatológica. En una realización, un compuesto de fórmula (I) puede estar presente en un intervalo de concentración de aproximadamente el 0,001% en peso a aproximadamente el 10% en peso, de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 10% en peso o de aproximadamente el 1,0% en peso a aproximadamente el 5,0% en peso de la composición dermatológica. En otra realización de la invención, una formulación dermatológica de un compuesto

de fórmula (I) que va a administrarse tópicamente contiene (en peso) aproximadamente 3% de TOFA en aproximadamente 40% de dimetilacetamida (DMA) / 30% de acetona / 30% de etanol.

Una composición dermatológica de la invención puede estar en forma de una disolución, loción, espuma, gel, crema y/o pomada. Preferentemente, la composición dermatológica será una formulación tópica, por ejemplo, un gel, espuma, crema o pomada.

Una composición dermatológica de la invención puede contener uno o más "disolventes lipófilos" que sirven de vehículo en la unidad pilosebácea. Un disolvente lipófilo útil en la invención puede ser miscible con agua y/o alcoholes de cadena inferior y tener una presión inferior a la del agua a 25 °C (- 23,8 mm de Hg). Un disolvente lipófilo útil en la invención puede ser un glicol, específicamente propilenglicol. En particular, el propilenglicol puede ser de la clase de polietilenglicoles, específicamente polietilenglicoles, que oscilan en peso molecular de 200 a 20000. Preferentemente, el disolvente sería parte de una clase de éteres de glicol. Más específicamente, un disolvente lipófilo de la invención sería éter monoetílico de dietilenglicol (transcutol). Como se usa en la presente memoria, "éter monoetílico de dietilenglicol" ("DGME") o "transcutol" se refiere a 2-(2-etoxietoxi)etanol {CAS nº 001893} o etioxidiglicol.

Una composición dermatológica de la invención también puede contener una o más "cargas" que tienen una presión de vapor superior a o igual a 23,8 mm de Hg a 25 °C. La carga debe tener una presión de vapor superior a o igual a la del disolvente lipófilo de forma que el compuesto de fórmula (I) se concentre sobre la piel. El intervalo de concentración preferido de una única carga o el total de una combinación de cargas puede ser de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 10% en peso, más preferentemente de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 50% en peso, más específicamente de aproximadamente el 50% en peso a aproximadamente el 95% en peso de la composición dermatológica. Ejemplos no limitantes para su uso en la presente memoria incluyen agua y alcoholes inferiores, que incluyen etanol, 2-propanol y n-propanol. Más preferentemente, la carga es agua, etanol y/o 2-propanol. Específicamente, la carga sería etanol y/o agua.

Una composición dermatológica de la invención también puede contener uno o más "humectantes" usados para proporcionar un efecto de humedecimiento. Preferentemente, el humectante sigue estable en la composición. Puede emplearse cualquier concentración adecuada de un único humectante o una combinación de humectantes, a condición de que la concentración resultante proporcione el efecto de humedecimiento deseado. Normalmente, la cantidad adecuada de humectante dependerá del humectante o humectantes específicos empleados. El intervalo de concentración preferido de un único humectante o el total de una combinación de humectantes pueden ser de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 70% en peso, más preferentemente de aproximadamente el 5,0% en peso a aproximadamente el 30% en peso, más específicamente de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 25% en peso de la composición dermatológica. Ejemplos no limitantes para su uso en la presente memoria incluyen glicerina, alcoholes polihidroxilados y aceites de silicona. Más preferentemente, el humectante es glicerina, propilenglicol y/o ciclometicona. Específicamente, la carga sería glicerina y/o ciclometicona.

Una composición dermatológica de la invención también puede contener un agente gelificante que aumenta la viscosidad de la disolución final. El agente gelificante también puede actuar de agente emulsionante. Las presentes composiciones dermatológicas pueden formar geles claros y geles suaves que tras la aplicación a la piel pueden romperse y deteriorarse, para dar geles que no se secan sobre la piel. Normalmente, la concentración y combinación de agentes gelificantes dependerá de la estabilidad física del producto acabado. El intervalo de concentración preferido de un agente gelificante puede ser de aproximadamente el 0,01% en peso a aproximadamente el 20% en peso, más preferentemente de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 10% en peso, más específicamente de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 5% en peso de la composición dermatológica. Ejemplos no limitantes para su uso en la presente memoria incluyen clases de celulosas, polímeros de acrilato y polímeros reticulados de acrilato. Preferentemente, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polímero Pluronic PF127, carbómero 980, carbómero 1342 y carbómero 940, más preferentemente hidroxipropilcelulosa, Pluronic PF127, carbómero 980 y carbómero 1342, más específicamente hidroxipropilcelulosa (Klucel® EF, GF y/o HF), Pluronic PF127, carbómero 980 y/o carbómero 1342 (Pemulen® TR-1, TR-2 y/o Carbopol® ETD 2020).

Una composición dermatológica de la invención puede contener uno o más antioxidantes, secuestrantes de radicales y/o agentes estabilizantes, intervalo de concentración preferido de aproximadamente el 0,001% en peso a aproximadamente el 0,1% en peso, más preferentemente de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 5% en peso de la composición dermatológica. Ejemplos no limitantes para su uso en la presente memoria incluyen hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, palmitato de ascorbilo, ácido cítrico, vitamina E, acetato de vitamina E, vitamina E-TPGS, ácido ascórbico, tocofersolano y galato de propilo. Más específicamente, el antioxidante puede ser palmitato de ascorbilo, acetato de vitamina E, vitamina E-TPGS, vitamina E o hidroxitolueno butilado.

Una composición dermatológica de la invención también puede contener conservantes que presentan propiedades antibacterianas y/o antifúngicas. Los conservantes pueden estar presentes en una composición dermatológica gelificada de la invención para minimizar su estabilidad bacteriana y/o fúngica con respecto a su estabilidad en almacén. El intervalo de concentración preferido de conservantes en una composición dermatológica de la invención puede ser de aproximadamente el 0,001% en peso a aproximadamente el 0,01% en peso, más preferentemente de

aproximadamente el 0,01% en peso a aproximadamente el 0,5% en peso de la composición dermatológica. Ejemplos no limitantes para su uso en la presente memoria incluyen diazolidinilurea, metilparabeno, propilparabeno, EDTA de tetrasodio y etilparabeno. Más específicamente, el conservante sería una combinación de metilparabeno y propilparabeno.

- 5 Una composición dermatológica puede incluir opcionalmente uno o más agentes quelantes. Como se usa en la presente memoria, el término "agente quelante" o "quelador" se refiere a aquellos agentes de beneficio para la piel que pueden eliminar un ión metálico de un sistema formando un complejo de manera que el ión metálico no pueda participar fácilmente en o catalizar reacciones químicas. Los agentes quelantes para su uso en la presente memoria se formulan preferentemente a concentraciones que oscilan de aproximadamente el 0,001% en peso a
- 10 aproximadamente el 0% en peso, más preferentemente de aproximadamente el 0,05% en peso a aproximadamente el 5,0% en peso de la composición dermatológica. Ejemplos no limitantes para su uso en la presente memoria incluyen EDTA, edetato de disodio, edetato de dipotasio, ciclodextrina, edetato de trisodio, edetato de tetrasodio, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido glucónico y gluconato de potasio. Específicamente, el agente quelante puede ser EDTA, edetato de disodio, edetato de dipotasio, edetato de trisodio o gluconato de potasio.
- 15 Las composiciones dermatológicas de la presente invención pueden proporcionarse en cualquier forma cosméticamente adecuada, preferentemente como una loción o una crema, pero también en una base de pomada o aceite, además de una forma líquida pulverizable (por ejemplo, un spray que incluye TOFA en una base, vehículo o soporte que se seca de una forma cosméticamente aceptable sin el aspecto graso que tendría una loción o pomada cuando se aplicara a la piel).
- 20 Además, las composiciones dermatológicas de la invención pueden incluir uno o más adyuvantes cosméticamente aceptables compatibles comúnmente usados tales como colorantes, fragancias, emolientes, humectantes y similares, además de agentes botánicos tales como aloe, camomila y similares.

En la administración tópica de las composiciones dermatológicas de la invención, la piel del ser humano que va a tratarse puede pretratarse opcionalmente (tal como lavando la piel con jabón y agua o limpiando la piel con un

25 limpiador basado en alcohol) antes de la administración de la composición dermatológica de la invención.

En el tratamiento de trastornos o afecciones dermatológicas caracterizados por hiperactividad de las glándulas sebáceas, un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) también puede administrarse sistémicamente, preferentemente por vía oral, al ser humano en necesidad del mismo en composiciones farmacéuticamente aceptables, como se describe en más detalle más adelante.

30 Una composición farmacéutica de la invención que va a administrarse por vía oral puede prepararse combinando un compuesto de fórmula (I) con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado mediante procedimientos convencionales conocidos para un experto en la materia. Composiciones farmacéuticas de la invención se formulan de forma que se permita que el compuesto de fórmula (I) contenido en su interior esté biodisponible tras la administración de la composición a un ser humano.

35 Una composición farmacéutica de la invención que va a administrarse por vía oral puede formularse en un polvo, gránulo, comprimido, píldora, cápsula, chicle, oblea o forma similar. Una composición sólida tal contendrá normalmente uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. Además, puede estar presente uno o más de los siguientes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma tragacanto o

40 gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes de disgregación tales como ácido alginico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aromatizante de naranja; y un agente colorante.

Si una composición farmacéutica de la invención está en forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o

45 aceite.

Una composición farmacéutica de la invención que va a administrarse por vía oral también puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, disolución, emulsión o suspensión. La composición farmacéutica también puede contener opcionalmente uno o más de un edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del aroma.

50 Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención también pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: agua estéril, solución salina (preferentemente solución salina fisiológica), disolución de Ringer, cloruro sódico isotónico, aceites no volátiles tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir de disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencilico o metilparabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes

55 para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa.

Una composición farmacéutica líquida de la invención contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un ser humano en necesidad del mismo. Normalmente, esta

cantidad es al menos el 0,01% de un compuesto de fórmula (I) en la composición. Esta cantidad puede variarse para estar entre aproximadamente el 0,1% en peso y aproximadamente el 70% del peso total de la composición. Composiciones farmacéuticas orales preferidas contienen un compuesto de fórmula (I) a un intervalo de concentración de entre aproximadamente el 1,0% en peso y aproximadamente el 50% en peso de la composición oral.

5

Una composición farmacéutica de la invención puede incluir diversos materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una vaina de recubrimiento alrededor del principio activo. Los materiales que forman la vaina de recubrimiento son normalmente inertes y pueden seleccionarse de, por ejemplo, azúcar, shellac, y otros agentes de recubrimiento entérico. Alternativamente, el principio activo puede estar encerrado en una cápsula de gelatina.

10

Una composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida también puede incluir un agente que se une a un compuesto de fórmula (I) y así ayuda en la administración sistémica del compuesto de fórmula (I). Agentes adecuados que pueden actuar en esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

15

La administración sistémica de las composiciones farmacéuticas de la invención también incluye administración mediante inyección, por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, además de administración transdérmica, transmucosa o pulmonar y administración por inyección sin aguja.

Composiciones farmacéuticas inyectables útiles incluyen suspensiones, disoluciones o emulsiones estériles del (de los) compuesto(s) activo(s) en vehículos acuosos o aceitosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación tales como agente de suspensión, estabilizante y/o dispersante. Las composiciones farmacéuticas para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de multidosis, y pueden contener conservantes añadidos.

20

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas inyectables pueden proporcionarse en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado que incluyen, pero no se limitan a, agua libre de pirógenos estéril, tampón, disolución de dextrosa, etc., antes de uso. Para este fin, el compuesto activo, es decir, un compuesto de fórmula (I), puede secarse por cualquier técnica conocida en la técnica tal como liofilización, y reconstituirse antes de uso.

25

Para administración transmucosa, penetrantes apropiados a la barrera que va a atravesarse se usan en la formulación. Tales penetrantes se conocen en la técnica.

Para administración prolongada, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede formularse como una preparación de liberación prolongada para administración por implantación o inyección intramuscular. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble. Alternativamente pueden usarse sistemas de administración transdérmica fabricados como disco o parche adhesivo que libera lentamente un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para absorción percutánea. Para este fin pueden usarse promotores de la permeación o penetración para facilitar la penetración transdérmica del (de los) compuesto(s) activo(s). Parches transdérmicos adecuados se describen en, por ejemplo, la patente US 5.407.713; la patente US 5.352.456; la patente US 5.332.213; la patente US 5.336.168; la patente US 5.290.561; la patente US 5.254.346; la patente US 5.164.189; la patente US 5.163.899; la patente US 5.088.977; la patente US 5.087.240; la patente US 5.008.110; y la patente US 4.921.475.

30

35

40

La administración de las composiciones farmacéuticas de la invención por inyección sin aguja puede emplearse usando las técnicas desveladas en la patente US 6.756.053.

Alternativamente pueden emplearse otros sistemas de administración farmacéutica para las composiciones farmacéuticas de la invención. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos muy conocidos de vehículos de administración que pueden usarse para administrar compuesto(s) activo(s) o profármaco(s). También pueden emplearse ciertos disolventes orgánicos tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO), aunque normalmente a costa de mayor toxicidad.

45

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden presentarse, si se desea, en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el (los) compuesto(s) activo(s). El envase puede comprender, por ejemplo, lámina de metal o de plástico tal como un envase alveolado. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para administración.

50

Las composiciones farmacéuticas de la invención como se exponen anteriormente pueden prepararse por metodología muy conocida en la ciencia farmacéutica o mediante el procedimiento descrito en la presente memoria. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1990).

55

Las composiciones farmacéuticas de la invención se administran a un ser humano en una cantidad terapéuticamente

eficaz, que variará dependiendo de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto de fórmula (I); la estabilidad metabólica y duración de la acción del compuesto de fórmula (I); la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del ser humano; el modo y momento de administración; la tasa de secreción; la combinación de fármacos; y la gravedad del trastorno o afección particular. Generalmente, una dosis diaria terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,001 mg/kg (es decir, 0,07 mg) a aproximadamente 100 mg/kg (es decir, 7,0 g); preferentemente una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,01 mg/kg (es decir, 0,7 mg) a aproximadamente 50 mg/kg (es decir, 3,5 g); más preferentemente una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 1 mg/kg (es decir, 70 mg) a aproximadamente 25 mg/kg (es decir, 1,75 g).

- 5
- 10 Los siguientes Ejemplos 1-5 de formulación proporcionan composiciones dermatológicas de la invención que comprenden un compuesto representativo de fórmula (I) y uno o más excipientes dermatológicamente aceptables.

Ejemplo 1 de formulación

Formulación en gel alcohólica dermatológica

El producto de la siguiente formulación es un gel transparente semi-sólido.

Componente	Porcentaje en peso/peso
Compuesto de fórmula (I)	1,0
Éter monoetílico de dietilenglicol, NF	32,0
Tocofersolano, NF	1,0
Hidroxipropilcelulosa, NF (Klucel® GF)	4,0
Edetato de disodio	0,05
Alcohol, deshidratado, NF	61,95

- 15 La formulación anterior puede prepararse del siguiente modo. Se combinan el alcohol y el éter monoetílico de dietilenglicol. Se disuelven tocofersolano, edetato de disodio y el compuesto de fórmula (I) con mezcla. Se añade la hidroxipropilcelulosa y se dispersa rápidamente y uniformemente con mezcla a alta velocidad. El producto se saca de la mezcla después de la dispersión uniforme.

Ejemplo 2 de formulación

- 20 Formulación en gel acuosa dermatológica

El producto de la siguiente formulación es un gel suave transparente semi-sólido.

Componente	Porcentaje en peso/peso
Compuesto de fórmula (I)	1,0
Éter monoetílico de dietilenglicol, NF	30,0
Glicerina, USP	5,0
Tocofersolano, NF	1,0
Metilparabeno, NF	0,1
Propilparabeno, NF	0,02
Edetato de disodio	0,05
Acrilatos/polímero reticulado de acrilato de alquilo C10-C30, NF	2,0
Polisorbato 80, NF	0,1
Trolamina, NF	a pH 6,75
Agua, USP	hasta 100,0

La formulación anterior puede prepararse del siguiente modo. Se mezclan los líquidos, éter monoetílico de dietilenglicol, glicerina y agua. Se añaden polisorbato 80 y tocofersolano y se mezclan hasta que se disuelven. Se añade el compuesto de fórmula (I) y se mezcla hasta que se disuelve. Se añaden edetato de disodio, metilparabeno y propilparabeno y se mezclan hasta que se disuelven. Los acrilatos/polímero reticulado de acrilato de alquilo C10-C30 se dispersan rápidamente con mezcla a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla uniforme. Se añade

25

trolamina con mezcla constante para obtener un gel viscoso a un pH de aproximadamente 6,75 (cuando se diluye 1:9 con agua).

Ejemplo 3 de formulación

Formulación en gel hidroalcohólica dermatológica

- 5 El producto de la siguiente formulación es un gel suave transparente semi-sólido.

Componente	Porcentaje en peso/peso
Compuesto de fórmula (I)	1,0
Éter monoetílico de dietilenglicol, NF	30,0
Alcohol, NF	25,0
Glicerina, USP	5,0
Tocofersolano, NF	1,0
Metilparabeno, NF	0,1
Propilparabeno, NF	0,02
Edetato de disodio	0,05
Hidroxipropilcelulosa, NF (Klucel® EF)	2,0
Acrilatos/polímero reticulado de acrilato de alquilo C10-C30, NF	1,0
Polisorbato 80, NF	0,05
Trolamina, NF	a pH 6,75
Agua, USP	hasta 100,0

- 10 La formulación anterior puede prepararse del siguiente modo. Se mezclan los líquidos, éter monoetílico de dietilenglicol, alcohol de glicerina y agua. Se añaden polisorbato 80 y tocofersolano y se mezclan hasta que se disuelven. Se añade el compuesto de fórmula (I) y se mezcla hasta que se disuelve. Se añaden edetato de disodio, metilparabeno y propilparabeno y se mezclan hasta que se disuelven. Se dispersan rápidamente los acrilatos/polímero reticulado de acrilato de alquilo C10-C30 e hidroxipropilcelulosa con mezcla a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla uniforme. Se añade trolamina con mezcla constante para obtener un gel viscoso a un pH de aproximadamente 6,75 (cuando se diluye 1:9 con agua).

Ejemplo 4 de formulación

Formulación en crema dermatológica

- 15 Un compuesto de fórmula (I) también puede formularse como una crema, un ejemplo de la cual es del siguiente modo:

Componente	Porcentaje en peso/peso
Compuesto de fórmula (I)	1,0
Éter monoetílico de dietilenglicol, NF	20,0
Vaselina filante	5,0
Miristato de isopropilo	5,0
Alcohol cetosteárico	5,0
Fosfato de trilauriléter 4	1,0
Tocofersolano, NF	1,0
Ciclometicona, NF	5,0
Metilparabeno, NF	0,2
Propilparabeno, NF	0,04
Edetato de disodio	0,05

Componente	Porcentaje en peso/peso
Carbómero 940	0,15
Acrilatos/polímero reticulado de acrilato de alquilo C10-C30, NF	0,15
Trolamina, NF	a pH 6,75
Agua, USP	hasta 100,0

La formulación anterior puede prepararse del siguiente modo:

A. Fase acuosa

- 5 Se mezclan juntos el agua y el éter monoetílico de dietilenglicol. Se añade tocofersolano y se mezclan hasta que se disuelve. Se añade el compuesto de fórmula (I) y se mezcla hasta que se disuelve. Se añaden fosfato de trilauriléter 4, edetato de disodio, metilparabeno y propilparabeno y se mezclan hasta que se disuelven. Se dispersan rápidamente acrilatos/polímero reticulado de acrilato de alquilo C10-C30 y carbómero 940 con mezcla a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla uniforme. La mezcla resultante se calienta, mientras se agita, a una temperatura de entre aproximadamente 65 °C y aproximadamente 75 °C para formar una disolución.

B. Fase aceitosa

- 10 Se combinan vaselina filante, ciclometicona, miristato de isopropilo y alcohol cetosteárico en un recipiente separado y se funden completamente a una temperatura de entre aproximadamente 65 °C y aproximadamente 75 °C y se agitan.

- 15 C. Mientras se agita la fase acuosa, la fase aceitosa se añade lentamente hasta que se obtiene una emulsión uniforme. Se añade lentamente trolamina a la emulsión resultante para obtener una crema a un pH de aproximadamente 6,75. El producto se enfría a 25 °C con mezcla continua.

Ejemplo 5 de formulación

Formulación de espuma dermatológica

También puede formularse un compuesto de fórmula (I) como espuma, un ejemplo de la cual es del siguiente modo:

Componente	Porcentaje en peso/peso*
Compuesto de fórmula (I)	1,0
Éter monoetílico de dietilenglicol, NF	25,0
Alcohol estearílico, NF	8,0
Lauriléter 23	0,5
Estearato de PEG-100	1,0
Tocofersolano, NF	1,0
Propilparabeno, NF	0,3
Edetato de disodio	0,05
Acrilatos/polímero reticulado de acrilato de alquilo C10-C30, NF	0,2
Trolamina, NF	a pH 6,75
Agua, USP	hasta 100,0
*El propulsor es 4,0% en peso de la formulación final. El propulsor es un único gas o una mezcla de gases. Gases adecuados incluyen butano, isobutano, propano, isopropano e isopentano.	

La formulación anterior puede prepararse del siguiente modo:

20 A. Fase acuosa

- 25 Se mezclan agua y éter monoetílico de dietilenglicol. Se añade tocofersolano y se mezcla hasta que se disuelve. Se añade TOFA y se mezcla hasta que se disuelve. Se añaden edetato de disodio y propilparabeno y se mezclan hasta que se disuelven. Los acrilatos/polímero reticulado de acrilato de alquilo C10-C30 se dispersan rápidamente con mezcla a alta velocidad hasta que se obtiene una mezcla uniforme. La mezcla resultante se calienta, mientras se agita, para dar la disolución a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 70 °C.

B. Fase aceitosa

Se combinan alcohol estearílico, lauriléter 23 y estearato de PEG-100 en un recipiente separado y se funden completamente mientras se agitan a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 70 °C.

- 5 C. Mientras se agita la fase acuosa, la fase aceitosa se añade hasta que se obtiene una emulsión uniforme. Se añade trolamina para proporcionar el pH deseado. La formulación resultante se enfría a 25 °C con mezcla continua. La formulación se envasa en un recipiente estanco al aire apropiado a presión con propulsor.

Terapia de combinación

- 10 Los compuestos de la invención pueden combinarse útilmente con uno o varios de otros agentes terapéuticos en el tratamiento de trastornos o afecciones dermatológicas caracterizados por hiperactividad de las glándulas sebáceas. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con otros agentes terapéuticos que incluyen, pero no se limitan a:

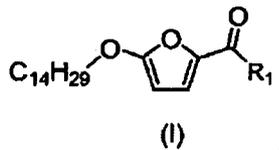
- antibióticos tópicos/orales, por ejemplo, clindamicina, tetraciclina, minociclina, doxiciclina, eritromicina, trimetoprim y azitromicina;
- retinoides, por ejemplo, Accutane®, tretinoína, tazaroteno y adapaleno;
- 15 • peróxido de benzóilo;
- luz azul/roja;
- terapia fotodinámica (PDT);
- compuestos antiandrogénicos, por ejemplo, PSK 3841;
- inhibidores tipo I de 5-alfa reductasa;
- 20 • comedolíticos, por ejemplo, ácido salicílico, ácido azelaico, azufre y resorcinol.

- 25 Como se usa en la presente memoria, "combinación" se refiere a cualquier mezcla o permutación de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles en el tratamiento de trastornos o afecciones dermatológicas. A menos que el contexto lo aclare de otro modo, "combinación" puede incluir administración simultánea o secuencialmente de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos. A menos que el contexto lo aclare de otro modo, "combinación" puede incluir formas de dosificación de un compuesto de la invención (por ejemplo, composiciones dermatológicas o farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un excipiente aceptable dermatológico) con otro agente terapéutico. A menos que el contexto lo aclare de otro modo, "combinación" puede incluir vías de administración de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto lo aclare de otro modo, "combinación" puede incluir composiciones que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. Formas de dosificación, vías de administración y composiciones dermatológicas y farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en la presente memoria.
- 30

- 35 Aunque la anterior invención se ha descrito en algún detalle para facilitar el entendimiento, será evidente que ciertos cambios y modificaciones pueden ponerse en práctica dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por consiguiente, las realizaciones descritas deben considerarse ilustrativas y no restrictivas, y la invención no debe limitarse a los detalles facilitados en la presente memoria, pero puede modificarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

5 R^1 es $-O-R^2$ en la que R^2 es haloalquilo o arilo sustituido; o

R^1 es $-O-R^3-OR^2$ en la que R^2 es heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y R^3 es una cadena de alquileo opcionalmente sustituida; o

R^1 es $-O-R^3-OC(O)-N(R^5)R^6$, $-O-R^3-N(R^5)R^6$, $-O-R^3-N(R^4)C(O)OR^5$, $-O-R^3-C(O)OR^5$, $-O-R^3-C(O)N(R^5)R^6$ o $-N(R^5)S(O)_2-R^4$; en las que cada R^3 es independientemente una cadena de alquileo opcionalmente sustituida; y

10 R^4 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; y

cada R^6 es alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o $-R^3-C(O)OR^4$;

15 o cualquier R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están ambos unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido;

como un estereoisómero individual o como una mezcla de los mismos;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

20 R^1 es $-O-R^2$; y

R^2 es haloalquilo o arilo sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 2 seleccionado de:

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo;

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo;

25 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-bromoetilo; y

ácido 2-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)benzoico.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

R^1 es $-O-R^3-OR^2$;

R^2 es heterociclilalquilo opcionalmente sustituido; y

30 R^3 es una cadena de alquileo opcionalmente sustituida.

5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

R^1 es $-O-R^3-OC(O)-N(R^5)R^6$;

R^3 es una cadena de alquileo opcionalmente sustituida; y

35 R^5 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; y

R^6 es alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o $-R^3-C(O)OR^3$; y

o cualquier R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están ambos unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente

sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propilo;

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo;

5 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-morfolinoetilo;

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 3-morfolinopropilo;

5-(tetradeciloxi)-*N*-tosilfuran-2-carboxamida;

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 1-(bencil(metil)carbamoiloxi)etilo;

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 1-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)carbamoiloxi)etilo;

10 1-(1-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)etil)piperidín-1,2-dicarboxilato de 4 (2*S*)-2-bencilo;

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 1-(4-fenilciclohexanocarboniloxi)etilo;

3-fenilpiperidín-1-carboxilato de 1-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)etilo;

3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de 1-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)etilo;

piperidín-1-carboxilato de 1-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)etilo;

15 morfolin-4-carboxilato de 1-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)etilo;

4-(1-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)etil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo; y

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 1-(díciclohexilcarbamoiloxi)etilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

R^1 es $-O-R^3-N(R^5)R^6$;

20 R^3 es una cadena de alquileo opcionalmente sustituida; y

R^5 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; y

R^6 es alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o $-R^3-C(O)OR^4$; y

25 o cualquier R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están ambos unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

R^1 es $-O-R^3-C(O)N(R^5)R^6$;

R^3 es una cadena de alquileo opcionalmente sustituida; y

30 R^5 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; y

R^6 es alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o $-R^3-C(O)OR^4$;

o R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están ambos unidos, forman un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido.

9. El compuesto de la reivindicación 8 seleccionado de:

35 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-(bencil(metil)amino)-2-oxoetilo;

4-(2-(5-tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)acetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo;

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-(díciclohexilamino)-2-oxoetilo;

5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-2-oxoetilo;

- 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-oxo-2-(4-fenilpiperazin-1-il)etilo;
- 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetilo;
- 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-oxo-2-(piperidin-1-il)etilo;
- 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-morfolino-2-oxoetilo;
- 5 5-(tetradeciloxi)furan-2-carboxilato de 2-(3,4-dihidroisoquino)in-2(1*H*)-il)-2-oxoetilo; y
1-(2-(5-(tetradeciloxi)furan-2-carboniloxi)acetil)pirrolidin-2-carboxilato de (*S*)-bencilo.
10. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:
R¹ es -N(R⁵)S(O)₂-R⁴;
- 10 R⁴ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y
R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido.
11. Una composición farmacéutica que comprende:
- 15 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
un excipiente farmacéuticamente o dermatológicamente aceptable.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que la composición farmacéutica es una composición dermatológica para su uso en el tratamiento de un ser humano que tiene un trastorno o afección dermatológica caracterizado por hiperactividad de las glándulas sebáceas.
- 20 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que el trastorno o afección dermatológica está seleccionado del grupo que consiste en acné vulgar, acné conglobata, cloracné, rosácea, rosácea de tipo rinofima, seborrea, dermatitis seborreica, hiperplasia de las glándulas sebáceas, disfunción de las glándulas de Meibornio de rosácea facial, alopecia mitogénica y piel grasa.
- 25 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 para su uso en inhibir la actividad de las glándulas sebáceas en un ser humano.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de un ser humano que tiene un trastorno o afección caracterizado por inflamación.

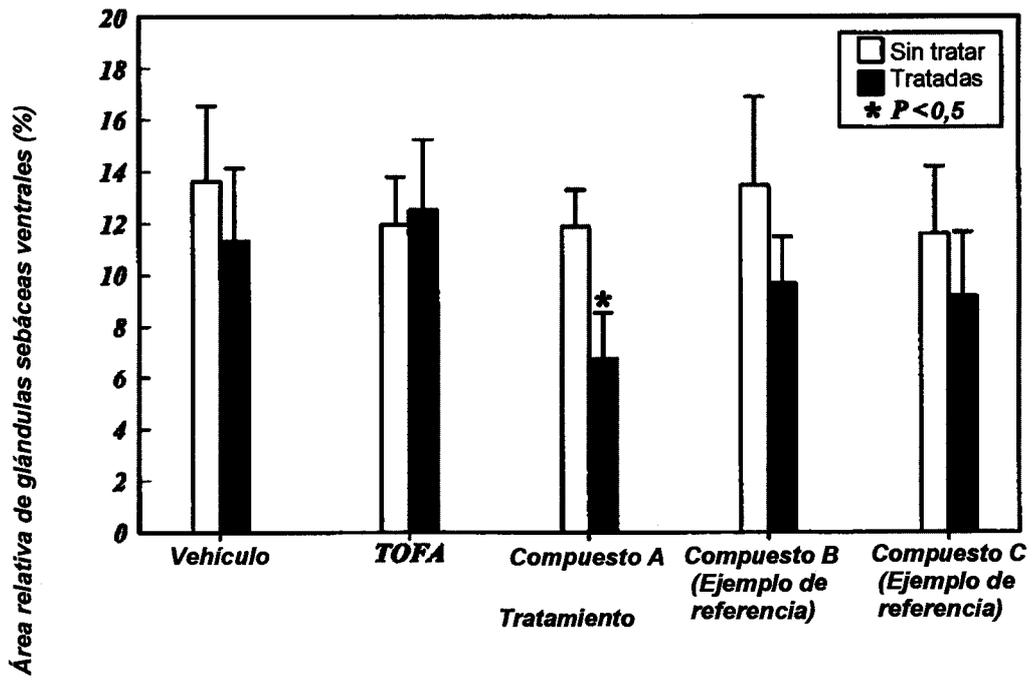


FIG.1

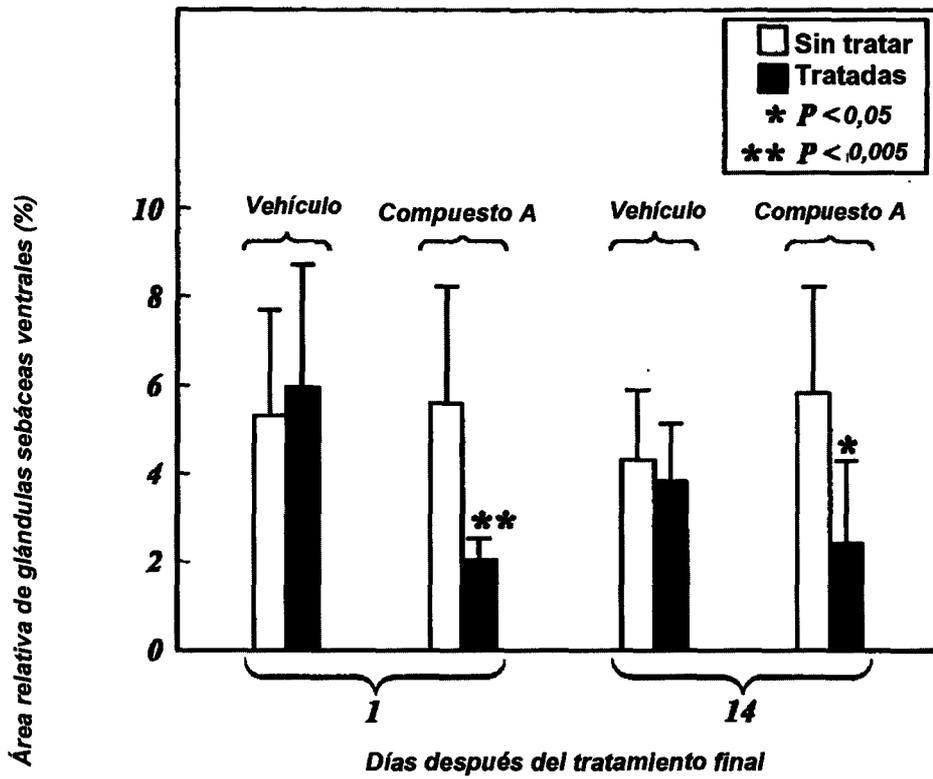


FIG.2

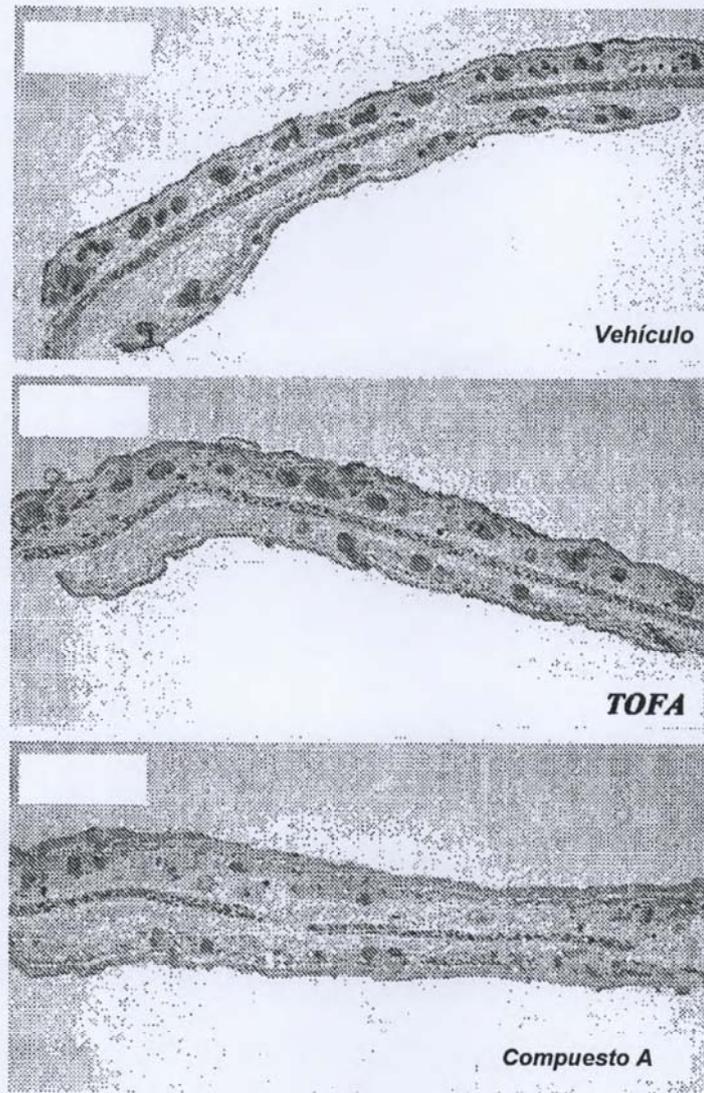


FIG.3