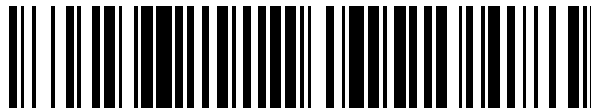


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 640**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/155** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2009** **E 09712764 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014** **EP 2278962**

54 Título: **Métodos para el tratamiento de desordenes dermatológicos**

30 Prioridad:

**21.02.2008 US 30253 P**

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

**08.04.2014**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**EISINGER, MAGDALENA y**  
**ZHANG, FA**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 453 640 T3**

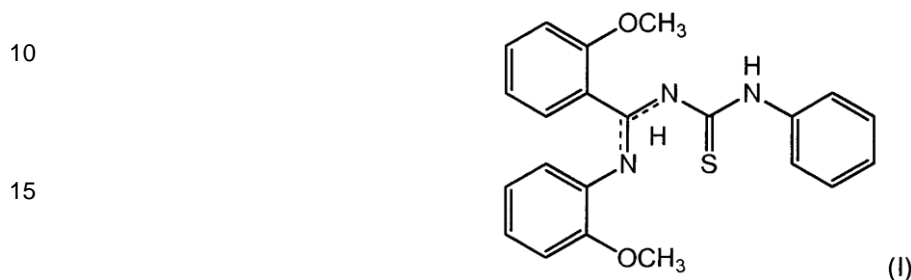
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Métodos para el tratamiento de desordenes dermatológicos

5 CAMPO DE LA INVENCION

**[0001]** La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



20 o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de trastornos dermatológicos mediados por receptor - 5 de melanocortina (MC5) y dirigido a composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

**[0002]** Las melanocortinas son neuropéptidos derivadas de proopiomelanocortina (POMC), que, en su mayoría, se expresa predominantemente en los núcleos arcuados del hipotálamos, de los lóbulos pituitarios y del núcleo del tracto solitario del tronco encefálico. [Gantz, I., et al., *Molecular Cloning, Expression, and Gene Localization of a Fourth Melanocortin Receptor*, J. Biolog. Chem., 1993, 268, 15174 - 15179.] Estos péptidos incluyen ACT,  $\alpha$  - MSH,  $\beta$ -mesh, y 1 - 3 - MSH y análogo sintético de NDP -  $\alpha$ MSH (Wikberg, J E S, *Melanocortin receptors: new opportunities in drug discovery*, Exp. Opin. Ther. Patents, 2000, 11(1), 61 - 76).

**[0003]** Estos péptidos se unen a cinco tipos de receptores de melanocortina (MC1 - MC5), que son receptores acoplados a proteínas G que regulan positivamente la adenilato ciclasa. Los receptores MC4 y MC5 se distribuyen extensamente al cerebro y a la médula espinal, mientras que el receptor MC3 se localiza principalmente en el hipotálamo. [Gantz, I., et al., *supra*]. El receptor MC4 se activa selectivamente por  $\alpha$ MSH y puede inducir la excrecencia de neuritas en células Neuro 2A. (Adan R.A.H, et al., *Molecular Brain Research*, 1996, 36, pág 37 - 44; Mountjoy, K.G., Mortud, M.T., Low, M.J., Simerly, R.B. and Cone, R.D., *Mol. Endocrinol.*, 1994, 8, pág 1298 - 1308). ACTH es un activador menos potente que  $\alpha$  - MSH del receptor MC4. (Adan, R.A.H., Cone, R.D., Burbach, J.P.H. and Gispen, W.H., *mol. pharmacol.*, 1994, 46, pág 1182 - 1190). El receptor MC5 se activa, en orden descendente, por NDP -  $\alpha$  - MSH > ACTH (1 - 24)  $\geq$   $\alpha$  MSH ACHT (1 - 39) =  $\beta$  MSH >>  $\gamma$ MSH (The Melanocortin Receptors, Cone, R.D., Editor, Human Press Inc., Totowa, N. J., 2000, Chen, W., pág 449 - 472).

**[0004]** También se conocen las melanocortinas  $\alpha$ MSH y ACTH por su capacidad pa estimular la pigmentación y la secreción de glucocorticoides adrenales, respectivamente. El papel de las melanocortinas, particularmente la  $\alpha$ -MSH, en la regulación de la actividad de la glándula sebácea (una glándula exocrina con un tipo de secreción holocrina) se mostró inicialmente en ratas. Más particularmente, los estudios mostraron que la extirpación del lóbulo intermedio de la pituitaria (que produce los péptidos POMC) provocaba un descenso de la producción de lípido sebáceo, con una restauración total de los niveles normales después de una terapia de restitución con  $\alpha$ -MSH (Thody, A.J. and Shuster, *Nature*, 237,346-347, 1972). En un estudio de ratas que siguieron hipofisectomía total, el tratamiento con  $\alpha$ -MSH provocó un aumento de la producción de sebo, aunque la restauración completa de la producción de sebo solamente se logró después del tratamiento con una combinación de  $\alpha$ -MSH y testosterona (Thody, A.J., Shuster, S. *J. Endocr.* 64, 503-510, 1975; Eibling, F.J., Eibling, E., Raqndall, V. and Skinner, J. J. *Endocr.* 66, 407-412, 1975). Se observó que los ratones desmayados en los que se eliminó el receptor MC5 mostraron un defecto intenso en la repulsión de agua y la termorregulación, debido al incremento de la producción de lípidos sebáceos (Chen, W., Nelly, M.A., Opitz-Araya, X., Thomas, R.E., Low, M.J. and Cone, R. *Cell*, 91, 788-798, 1997).

**[0005]** Se sabe que el receptor MC5 se expresa en las glándulas sebáceas humanas, y puede estar implicado en la regulación de la síntesis de lípido sebáceo humano. El receptor MC5 se ha clonado y caracterizado (Chhajlani, V., Muceniece, R., Wikberg, J.E.S., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 195, 866-873, 1993). Además, se ha mostrado la presencia de ARNm del receptor MC5 en glándulas sebáceas humanas mediante RT-PCR y se detectó la proteína mediante inmunohistoquímica y análisis Western blot (Thiboutot, D., Sivarajah, Gililand, K., Cong, Z. and Clawson, G., *Invest. Dermatol.* 115(4), 614-619, 2000).

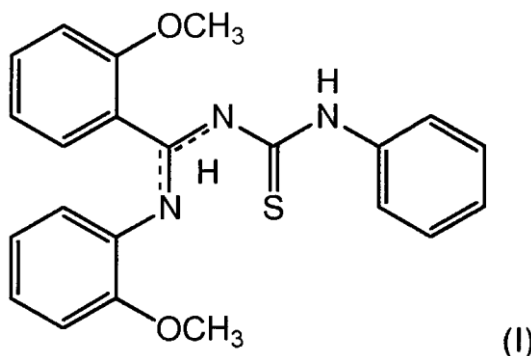
**[0006]** El sebo humano se distingue del de otros mamíferos por su composición. Los principales lípidos del sebo

humano son los triglicéridos, ésteres de ceras y escualeno (Green, R.S., Downing, D.T., Poel, P.E., Strauss, J.S., JID 54, 240 – 247, 1970). El escualeno, por ejemplo, no se encuentra en muchos mamíferos con la excepción de la nutria y el castor. El triglicérido, que es un componente principal del sebo humano, está pobremente representado en otras especies (por ejemplo, el chimpancé) y en muchas parece estar totalmente ausente (Thody, A.J., Shuster, S., Physiolog. Rev. 69, 383 – 415, 1989). Además las melancortinas pueden tener efectos distintos sobre células de diferentes especies. Por ejemplo, la  $\alpha$  – MSH (EC 50 = 3,7 nM) y ACTH (EC 50 = 16,4 nM) son potentes agentes lipolíticos de los adipositos de conejo, mientras que en la rata sólo la ACTH (EC 50 = 1,34 nM) tiene actividad lipolítica potente (Ramachadran, J., Lee, V., 428, 339 – 346, 1987; Richter, W.O., Schwandt, P., Neuropeptides 9, 59 – 74, 1987). A pesar de la actividad lipolítica en roedores y conejos, la ACTH tiene muy poco efecto sobre la lipólisis de adipositos aislados humanos y de primates no humanos, incluso a concentraciones tan elevadas como 1  $\mu$ M (Ng, T.B. Comparative Biochem, 97, 441 – 446, 1990). De esta forma definir el papel de las melanocortinas y sus receptores en sistemas modelo sebáceos de animales no predice necesariamente su papel en una regulación de lípidos sebáceos humanos.

**[0007]** Eisinger, M., et al., en la patente U.S. 7,049,331, publicada el 23 de mayo de 2006, describen derivados de 1, 2, 4 – tiadiazol útiles como moduladores del receptor de melanocortina. Eisinger, M., et al., en la patente U.S. 7,319,107, publicada el 15 de enero de 2008, describen derivados de tiadiazolio útiles como moduladores del receptor de melanocortina.

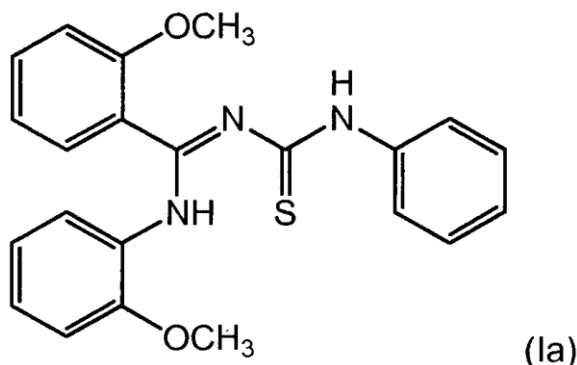
## 20 RESUMEN DE LA INVENCIÓN

**[0008]** La presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo formado por acné, piel envejecida, dermatitis seborreica, rosácea, exceso de cera en el oído, trastorno de la glándula meibomiana, pseudofoliculitis, infección de levaduras, caspa, hidradenitis supurativa, rosácea ocular y trastorno de la glándula ecrina.

**[0009]** La presente invención se dirige, además, a un compuesto de fórmula (Ia)



o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también conocido como 1 – [(2 – metoxi – fenilo) – (2 – metoxi – fenilamino) – metil – ene] – 3 – fenil – tiourea; o su correspondiente forma tautomérica, un compuesto de fórmula (Ib)

5

10

15

20

25

30

35

40

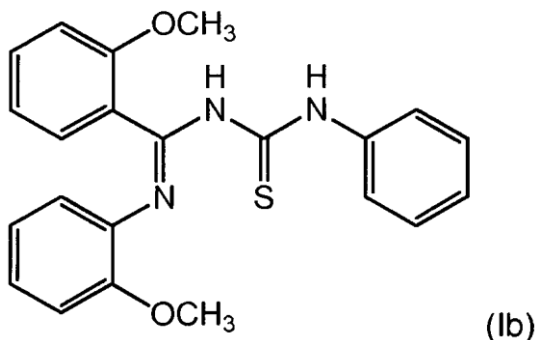
45

50

55

60

65



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también conocido como 1 – [(2 – metoxi – fenilo) – (2 – metoxi – fenilimino) – metil] – 3 – fenil – tiourea, para tratar un trastorno seleccionado del grupo formado por acné, piel envejecida, dermatitis seborreica, rosácea, exceso de cera en el oído, trastorno de la glándula meibomiana, pseudofoliculitis, infección de levaduras, caspa, hidradenitis supurativa, rosácea ocular y trastorno de la glándula ecrina.

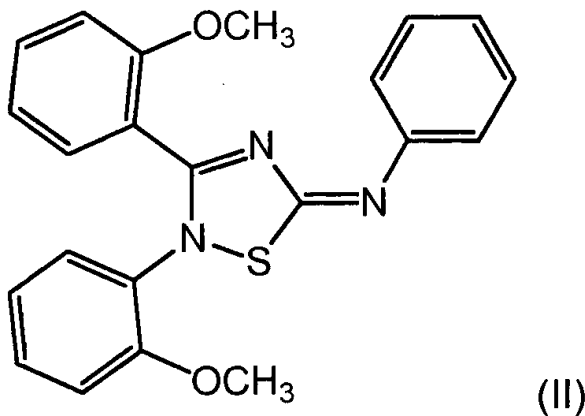
**[0010]** La presente invención se dirige, además, a una composición farmacéutica que incluye un portador aceptable y el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica realizada mezclando el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable. Ilustrar la invención es un proceso para fabricar una composición farmacéutica que incluye la mezcla del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

**[0011]** Una realización de la presente invención es un compuesto o una composición farmacéutica como se describe en la presente para el tratamiento de un trastorno dermatológico, seleccionado entre: (a) acné, (b) piel envejecida, (c) dermatitis seborreica, (d) rosácea, (e) exceso de cera en el oído, (f) trastorno de la glándula meibomiana, (g) pseudofoliculitis, (h) infección de levaduras, (i) caspa, (j) hidradenitis supurativa, (k) rosácea ocular o (l) trastorno de la glándula ecrina.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

**[0012]** La presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (I) y a sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en un método para el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo formado por acné, piel envejecida, dermatitis seborreica, rosácea, exceso de cera en el oído, trastorno de la glándula meibomiana, pseudofoliculitis, infección de levaduras, caspa, hidradenitis supurativa, rosácea ocular y trastorno de la glándula ecrina.

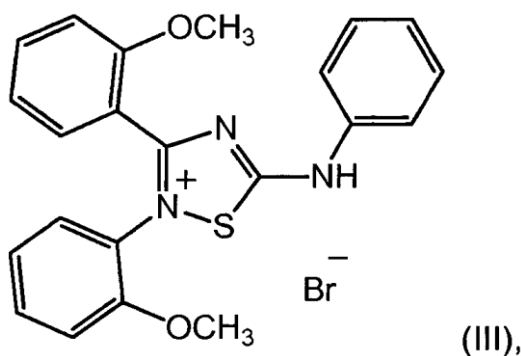
**[0013]** El compuesto de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo son útiles como intermediarios en la síntesis del compuesto de fórmula (II)



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y en la síntesis del compuesto de fórmula (III)

5

10



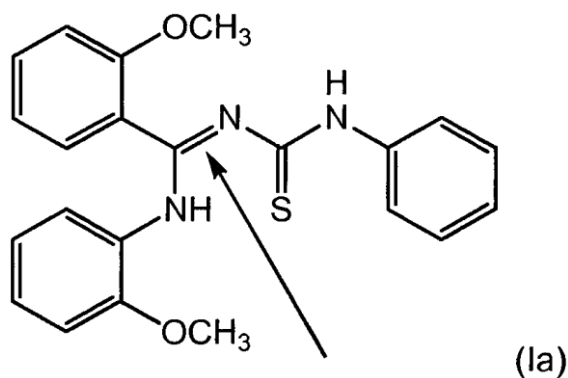
15 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; como se describe en la patente U. S. 7,049,331 de Eisinger, M., et al., publicada el 23 de mayo de 2006 y en la patente U. S. 7,319,107 de Eisinger, M., et al., publicada el 15 de enero de 2008. Sorprendentemente, el compuesto de fórmula (I) también se ha descubierto como un metabolito humano del compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III).

20 **[0014]** Cualquier experto en la disciplina reconocerá que el compuesto de fórmula (I) puede prepararse alternativamente como una de las dos estructuras tautoméricas alternativas, más particularmente, como el compuesto de fórmula (Ia)

25

30

35

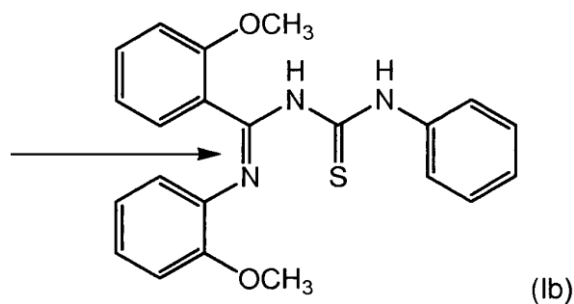


o el compuesto de fórmula (Ib)

40

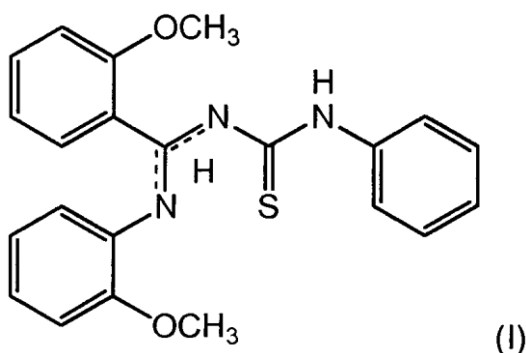
45

50



55 en la que el doble enlace señalado por una flecha (en la estructura representada arriba) se desplaza en dos posiciones. Cualquier experto en la disciplina reconocerá, además, que no es posible determinar exactamente en qué orientación se prepara y / aísla el compuesto de fórmula (I), y, además, que el compuesto de fórmula (I) puede prepararse y / o aislarse como una mezcla de dos estructuras tautoméricas. Cualquier experto en la disciplina reconocerá que las estructuras tautoméricas como las descritas en el compuesto de fórmula (Ia) y en el compuesto de fórmula (Ib) pueden designarse alternativamente por el uso de una línea discontinua en ambas posiciones bicatenarias, como se representa en el compuesto de fórmula (I). Por lo tanto, la presencia de las dos estructuras tautoméricas – el compuesto de fórmula (Ia) y el compuesto de fórmula (Ib) – pueden designar la estructura única, un compuesto de fórmula (I)

65



**[0015]** Más preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es para su uso en un método para el tratamiento del acné.

**[0016]** El término “**trastornos dermatológicos**” utilizado en la presente, a menos que se especifique lo contrario, incluye de manera no limitante acné, piel envejecida, dermatitis seborreica, rosácea, exceso de cera en el oído, trastorno de la glándula meibomiana, pseudofoliculitis, infección de levaduras, caspa, hidradenitis supurativa, rosácea ocular y trastorno de la glándula ecrina. Preferiblemente, el trastorno dermatológico es acné.

**[0017]** El término “**forma aislada**” utilizado en la presente, a menos que se especifique lo contrario, significa que el compuesto está presente en una forma en la que se separa de cualquier mezcla sólida con otro (s) componente (s), sistema disolvente o entorno biológico. En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable es una forma aislada.

**[0018]** El término “**compuesto sustancialmente puro**” utilizado en la presente, a menos que se especifique lo contrario, significa que el porcentaje molar de impurezas en el compuesto aislado o en la sal farmacéuticamente aceptable es menor al 5 por ciento molar, preferiblemente menor al 2 por ciento molar, más preferiblemente, menor del 0,5 por ciento molar, más preferiblemente, menor del 0,1 por ciento molar. En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable es sustancialmente puro.

**[0019]** El término “**sustancialmente libre de una correspondiente forma de sal**” utilizado en la presente, a menos que se especifique lo contrario, significa, cuando se emplea para describir el compuesto de fórmula (I), que el porcentaje molar de la forma de sal correspondiente en la base aislada de fórmula (I) es menor al 5 por ciento molar, preferiblemente menor al 2 por ciento molar, más preferiblemente, menor al 0,5 por ciento molar, más preferiblemente menor al 0,1 por ciento molar. En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) es sustancialmente libre de una correspondiente forma de sal.

**[0020]** Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a “**sales farmacéuticamente aceptables**” no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos según la presente invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables útiles de los compuestos incluyen la adición de sales ácidas que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido hidrocórico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

**[0021]** Los ácidos representativos que pueden emplearse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de manera no limitante, los siguientes: ácidos incluyendo ácido acético, ácido 2, 2 – dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido arcórbico, ácido L – aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4 – acetamidobenzoico, ácido (+) – canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+) – (1S) – canfor – 1 – sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano – 1, 2 – disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2 – hidrox – etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D – glucónico, ácido D – glucorónico, ácido L – glutámico, ácido a – oxo – glutámico, ácido glucólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+) – L – táctico, ácido (±) – DL – mandélico, ácido metanosulfónico, naftalen – 2 – sulfónico, ácido naftale – 1, 5 – disulfónico, ácido 1 – hidrox – 2 – naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L – piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4 – amino – salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+) – L – tartárico, ácido tiocianico, ácido p – toluenosulfónico y ácido undecilénico.

**[0022]** El término “**sujeto**” utilizado en la presente se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y / o mostrado, al menos, uno de los síntomas de la enfermedad o trastorno que hay que tratar y / o prevenir.

5 [0023] El término “**cantidad terapéuticamente eficaz**” utilizado en la presente se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que mejora la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, que está siendo examinado por un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado.

[0024] El término “**composición**” utilizado en la presente pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto con resultados, directa o indirectamente, procedente de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

10 [0025] La presente invención comprende, además, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo como se describen en la presente, con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en la presente como principio activo pueden prepararse mezclando el compuesto o los compuestos con un portador farmacéutico según las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El portador puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos útiles incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, como polvos, cápsulas y tabletas, los portadores y aditivos útiles incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, agentes ligantes, desintegrantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden cubrirse con sustancias como azúcares o ser queratinizadas para modular el sitio de absorción principal. Para la administración parenteral, el portador útil consistirá, normalmente, en agua estéril y pueden añadirse otros ingredientes para aumentar la solubilidad o la preservación. También pueden prepararse suspensiones o soluciones inyectables utilizando portadores acuosos con los aditivos apropiados.

25 [0026] Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se mezclan íntimamente uno o más compuestos de la presente invención como principio activo con un portador farmacéutico según las técnicas convencionales de composición farmacéutica que puede tener una amplia variedad de formas dependiente de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral, como intramuscular. Al preparar la composición en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos útiles incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, como polvos, cápsulas y tabletas, los portadores y aditivos útiles incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, agentes ligantes, desintegrantes y similares. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se utilizan, obviamente, portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden cubrirse con azúcar o queratinizarse mediante técnicas estándar. Para la administración parenteral, el portador comprenderá, normalmente, agua estéril, además de otros ingredientes para, por ejemplo, aumentar la solubilidad o la preservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portadores acuosos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del principio activo necesaria para distribuir una dosis eficaz como se describe anteriormente. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente contendrá, por unidad de dosificación, por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de 0,1 – 1000 mg o cualquier cantidad en ese rango, y pueden darse en una dosis de 0,01 – 300 mg / kg / día, o en cualquier cantidad en ese rango, preferiblemente de 0,5 – 50 mg / kg / día o en cualquier cantidad en ese rango. Las dosis, sin embargo, pueden variar dependiendo de las necesidades del paciente, la severidad de las condiciones que se van a tratar y el compuesto empleado. También puede emplearse el uso de administración de dosis diaria o post - periódica.

50 [0027] Preferiblemente, estas condiciones están en formas de dosificación como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles dosificados o líquidos, gotas, ampollas, dispositivos de autoinyección o supositorios; para su administración oral parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para su administración por inhalación o insuflación. De manera alternativa, la composición puede presentarse en forma de administración semanal o mensual; por ejemplo una sal insoluble del compuesto activo, como la sal decanoato, puede adaptarse para proporcionar preparados depot para su inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas como tabletas, el principio activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de tableteo convencionales, como almidón de maíz, lactosa, sucrosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estereato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones preformulación como homogéneas, significa que el principio activo está disperso de manera uniforme en la composición, de manera que la composición puede subdividirse en formas de dosificación eficaces iguales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide a continuación en formas de dosificación única del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a 1000 mg del principio activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras de la nueva composición pueden cubrirse o prepararse de cualquier otra

manera para proporcionar una forma de dosificación que permita la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora pueden incluir un componente de dosis interior y uno de dosis exterior, estando este último en forma de envoltura del primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interior pase intacto al duodeno o se libere de manera retrasada. Pueden utilizarse numerosos materiales para tales capas o envolturas, incluyendo diversos ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico o acetato de celulosa.

**[0028]** Las formas líquidas en las que pueden incorporarse las nuevas composiciones de la presente invención para su administración oral o por inyección incluye soluciones acuosas, jarabes aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o de cacahuete, así como elixires y portadores farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión apropiados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales como la goma tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil – pirrolidona o gelatina.

**[0029]** El método de tratamiento de trastornos descrito en la presente también puede llevarse a cabo utilizando una composición farmacéutica que comprenda cualquiera de los compuestos definidos en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre 0,01 mg y 1000 mg del compuesto, o cualquier cantidad que oscile en ese rango; preferiblemente de 10 a 500 mg del compuesto, y puede constituirse en cualquier forma apropiada para el modo de administración seleccionado. Los portadores incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, que incluyen de manera no limitante agentes ligantes, de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y envolturas. Las composiciones apropiadas para la administración oral incluyen formas sólidas como píldoras, tabletas, comprimidos, cápsulas (cada uno incluyendo formulaciones de liberación inmediata, de liberación retardada y de liberación controlada), gránulos y polvos, y formas líquidas como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas apropiadas para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

**[0030]** Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse como una única dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces diarias. Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse de manera intranasal mediante el uso tópico de portadores intranasales apropiados, o mediante parches cutáneos transdérmicos ya conocidos por los expertos en la disciplina. Para su administración en forma de sistema de liberación transdérmica, la administración de la dosis será, evidentemente, continua en lugar de intermitente durante el régimen de dosificación.

**[0031]** Por ejemplo, para la administración oral en forma de tableta o cápsula, el fármaco activo puede combinarse con un portador inerte oral farmacéuticamente aceptable no tóxico como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla agentes ligantes apropiados, lubricantes, agentes desintegrantes y agente colorantes. Los agentes ligantes apropiados incluyen, de manera no limitante, almidón, gelatina, azúcar natural como glucosa o beta – lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales o sintéticas como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estereato de sodio, estereato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro de sodio y similares. Los agentes desintegrantes incluyen, de manera no limitante, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

**[0032]** Las formas líquidas en agentes de suspensión o de dispersión aromatizadas apropiados como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para la administración parenteral, son preferibles las suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas incluirán, generalmente, conservantes apropiados cuando se prefiera la administración intravenosa.

**[0033]** Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) como principio activo se mezcla íntimamente con un portador farmacéutico según las técnicas de composición farmacéutica convencionales, que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente aceptables apropiados son bien conocidos en la disciplina. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en el Manual de excipientes farmacéuticos, publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

**[0034]** Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones como en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded*, volúmenes 1 – 3, editados por Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Volúmenes 1 – 2, editado por Avis et al; y *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, volúmenes 1 – 2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

**[0035]** Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquiera de la siguientes composiciones y según los regímenes de dosificación establecidos en la disciplina sea cual sea el tratamiento de los trastornos descritos en la presente.



**[0036]** La dosis diaria de los productos puede oscilar de 0,01 mg a 1000 mg por humano adulto por día, 0,01, 0,05, 0,1, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos de principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se va a tratar. Se proporciona una cantidad eficaz del fármaco a una dosis de 0,01 mg / kg a 300 mg / kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad en ese rango. Preferiblemente, el rango oscila entre 0,5 y 250 mg / kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad en ese rango. Preferiblemente, el rango oscila entre 0,5 y 100 mg / kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad en ese rango. Más preferiblemente, el rango oscila entre 0,5 y 50 mg / kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad en ese rango. Más preferiblemente, el rango oscila entre 1 y 5 mg / kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad en ese rango. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

**[0037]** Para administración tópica, las dosis diarias pueden oscilar entre el 0,05 % y el 10 % (p / p), o cualquier cantidad en ese rango. Se puede proporcionar una cantidad eficaz del fármaco en una formulación en crema con una dosis del, por ejemplo, 0,05 % al 10 % (p / p), o cualquier cantidad en ese rango; preferiblemente del 0,1 % al 5 % (p / p), o cualquier cantidad en ese rango; más preferiblemente del 0,5 % al 2,5 % (p / p), o cualquier cantidad en ese rango; más preferiblemente del 1,0 % al 2,0 % (p / p), o cualquier cantidad en ese rango; por ejemplo de 1,0 a 50 mg / m<sup>2</sup> / día, o cualquier cantidad en ese rango, preferiblemente de 5,0 a 25 mg / m<sup>2</sup> / día, o cualquier cantidad en ese rango, más preferiblemente de 7,5 a 20 mg / m<sup>2</sup> / día, o cualquiera cantidad en ese rango. El compuesto puede administrarse, además, en un régimen de 1 a 4 veces al día.

**[0038]** La dosis óptima de administración puede determinarse por los expertos en la disciplina, y variará según el compuesto particular empleado, el modo de administración, la fuerza de la preparación y el avance de las condiciones de la enfermedad. Además, será necesario ajustar la dosis dependiendo de los factores asociados al paciente en particular, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración.

**[0039]** Un experto en la disciplina reconocerá que, tanto los ensayos *in vivo* e *in vitro* que utilizan modelos celulares y / o animales apropiados, conocidos y aceptados, generalmente son predictivos de la capacidad de una mezcla de ensayo para tratar o prevenir un trastorno dado.

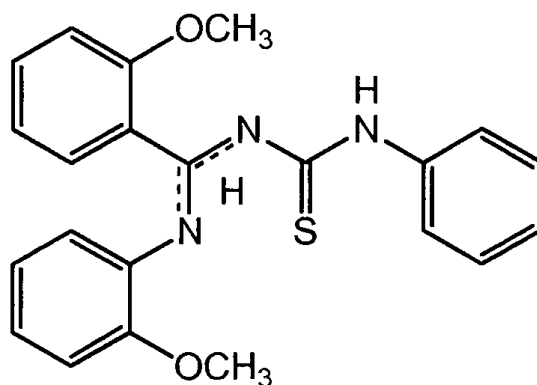
**[0040]** Un experto en la disciplina reconocerá que los ensayos clínicos humanos, que incluyen ensayos de eficacia y de dosificación en humanos por primera vez, en pacientes sanos y / o que padecen un trastorno dado, puede completarse según métodos bien conocidos en las disciplinas clínica y médica.

**[0041]** Los siguientes Ejemplos se establecen para ayudar en la comprensión de la invención.

**[0042]** En los Ejemplos siguientes, se enumeran algunos productos que se han aislado como residuo. Cualquier experto en la disciplina comprenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en el que el producto se aisló y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y similares.

#### **Ejemplo 1: Preparación del compuesto de la fórmula (I)**

**[0043]**



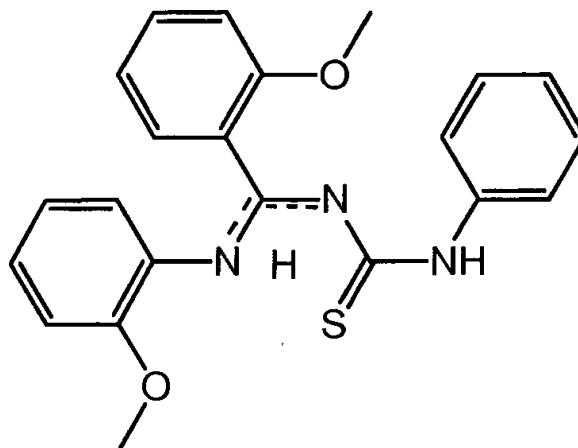
**PASO A:** Se agitó una mezcla de o – anisidina (13,5 g, 110,0 mmol) y amida sódica (50 % en peso de suspensión en tolueno) (9,40 g, 120,0 mmol) en tolueno anhidro (200 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió 2 – metoxibenzonitrilo (16 ml, 131, 0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió HCl 1,0 N (150 ml) para enfriar la reacción. Se añadió carbón activado y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El pH de la mezcla se ajustó hasta 14 por adición de NaOH 1,0 N (200 ml). La capa acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó y se evaporó en MgSO<sub>4</sub> anhidro. El sólido resultante se lavó con hexano y se secó al vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco pálido. MS (APCl, MH<sup>+</sup>) 257.

**PASO B:** Se calentó una mezcla de sólido blanco pálido preparada como en el anterior PASO A (15,5 g, 60,6 mmol) y fenilisotiocianato (8,70 mL, 72,7 mmol) en cloroformo anhidro (30 ml) a 45 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el solvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash con una fase

móvil de hexano al 25 % en diclorometano. Las fracciones combinadas se evaporaron y el sólido resultante se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (ESI, MH<sup>+</sup>) 391,50.

### Ejemplo 2: Preparación del compuesto de la fórmula (I)

5  
[0044] El compuesto de la fórmula (I) se preparó alternativamente según el proceso descrito a continuación en el Paso A y Paso B.



#### Paso A:

30 [0045] En un recipiente de 4 cuellos de reacción de doble camisa de 500 ml se suspendió NaNH<sub>2</sub> (41,60 g, 1,07 mol) en una atmósfera de nitrógeno en tolueno (200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se enfrió a 20 °C. Se añadió mediante una jeringa, una mezcla de 2 – metoxi – benzotrinitilo (64,04 g, 0,52 mol) y o – anisidina gota a gota (77,68 g, 0,58 mol) durante 40 minutos. Durante la adición, el color de la mezcla se volvió de color gris oscuro. Se observó un desarrollo de gas y un aumento en la temperatura (aproximadamente 5 °C). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 20 °C. A continuación, la mezcla resultante se enfrió a – 6 °C. Se añadió mediante una jeringa la mezcla enfriada al HCl concentrado (32 %, 58,76 g) diluido en agua gota a gota (117,52 g) durante 45 minutos. Se observó un precipitado marrón durante la adición y la temperatura interna aumentó aproximadamente 12 °C. El precipitado se separó y se trituro a temperatura ambiente con EtOH / H<sub>2</sub>O (1:1, 300 g) seguido por ciclohexano (300 g) para proporcionar un sólido beige. El sólido se secó a 45 °C / 50 mbar durante 15 horas.

#### PASO B:

45 [0046] Se cargó en un recipiente de 4 cuellos de doble camisa de 100 ml N – (2 – metoxifenil) – 2 – metoxibenzamidina (el sólido beige se preparó como en el PASO A anterior; 12,82 g, 0,05 mol), en tolueno (26,01 g). Para la suspensión beige pálido resultante se añadió fenilisotiocianato (6,75 g, 0,05 mol) durante 2 minutos mientras se agitaba para mantener la temperatura interna a 30 °C. La mezcla amarilla resultante se agitó durante 24 horas para proporcionar el compuesto del título en solución tal como se determina por el análisis de HPLC.

### Ejemplo 3 – Ejemplo profético

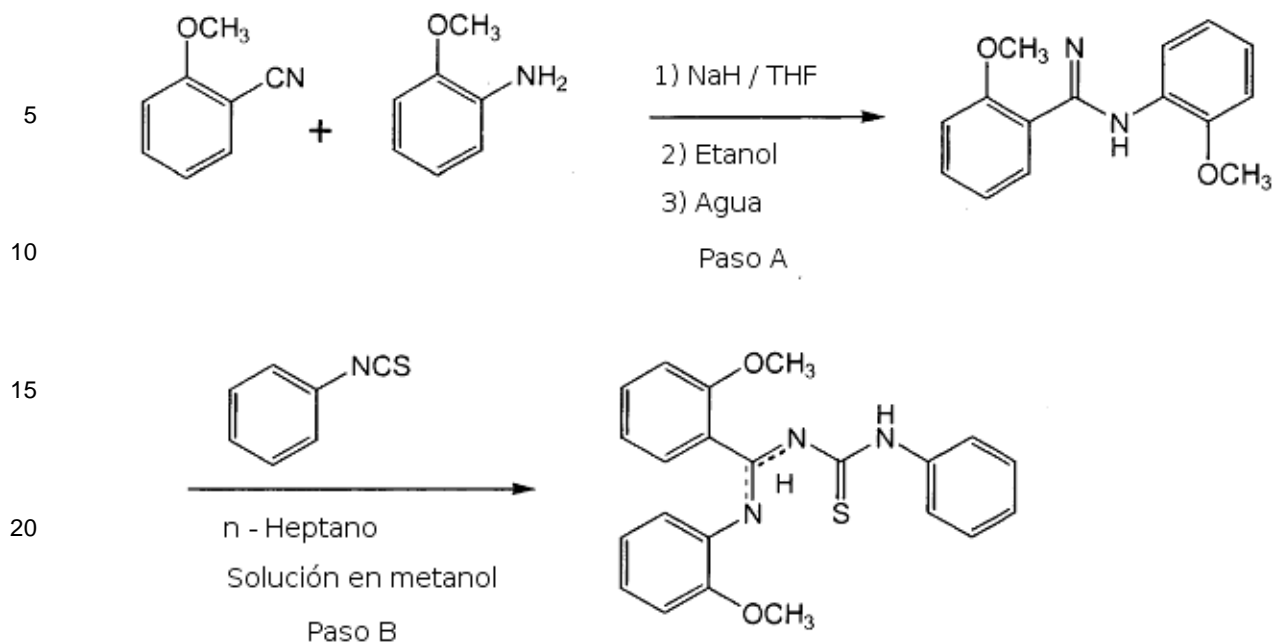
#### Síntesis alternativa del compuesto de la fórmula (I)

55 [0047] El compuesto de la fórmula (I) puede prepararse de manera alternativa según el proceso descrito a continuación en el Esquema.

60

65

70



#### Ejemplo 4: Ensayo *in vitro*

##### Medición de la regulación de la síntesis de lípidos sebáceos

##### PASO A: Preparación de una capa alimentadora

30

**[0048]** Los cultivos semiconfluentes de los fibroblastos de ratón 3T3 (ratón albino suizo, ATCC CCL – 92) se trataron con mitomicina C (4  $\mu\text{g}$  / ml) durante 3 horas, se tripnizaron y se sembraron en una placa de cultivo tisular en medio mínimo esencial de Dulbecco (DMEM) con una densidad de  $2,5 \times 10^5$  /  $9,5 \text{ cm}^2$  que contiene un 10 % de suero de ternera de Colorado, penicilina (100 U / ml), estreptomocina (100  $\mu\text{g}$  / ml), L – glutamina (0,3 mg / ml), piruvato sódico (1mM) y aminoácidos no esenciales (100  $\mu\text{M}$ ). Las células se incubaron a 37 °C durante 24 horas antes de su utilización como capa alimentadora para sebocitos.

##### PASO B: Aislamiento de sebocitos humanos

40

**[0049]** Se aislaron sebocitos humanos a partir de raspados de un dermatoma de restos postoperatorios de piel humana a profundidades de 0,4 – 0,8 mm (previamente se mostró que esta parte de la piel está enriquecida en glándulas sebáceas). Los raspados así obtenidos se trataron con dispasa al 1 % en medio Iscove que contiene suero al 10 % durante 20 min a 37 °C. Después se colocó el tejido en tripsina al 0,3 % / EDTA al 1 % en tampón fosfato salino (PBS) durante 10 minutos a 37 °C. Tras esta incubación, las células se rasparon cuidadosamente desde el tejido en medio de crecimiento que contiene mezcla de medios DMEM / F12 (3:1), suplementada con FBS al 8 % inactivado por calor, suero humano al 2 % inactivado por calor (HS), piruvato sódico 1 mM, factor de crecimiento epidérmico (10 ng / ml), insulina (10  $\mu\text{g}$  / ml), hidrocortisona (0,4  $\mu\text{g}$  / ml), L – glutamina, antibióticos y + / – toxina del cólera (1,2 nM). Las células así obtenidas se filtraron a través de una malla de nailon (100  $\mu\text{m}$  de tamaño de poro), se centrifugaron a 750 rpm, se resuspendieron en GM y se contaron.

##### PASO C: Cultivos de sebocitos humanos

55

**[0050]** Las células resultantes del procedimiento de aislamiento anterior se colocaron en placas sobre las capas alimentadoras 3T3 en  $2 \times 10^5$  /  $9,5 \text{ cm}^2$  en medio de crecimiento y se mantuvieron a 37 °C y en  $\text{CO}_2$  al 5 % durante 3 días (Fase I). Tras el periodo de crecimiento inicial, se transfirieron a un medio de transición (TM) que se componía de medio DMEM / F12 suplementado con piruvato sódico 1 mM, insulina (10  $\mu\text{g}$  / ml), transferrina (6,7 ng / ml) y selenio (5,5  $\mu\text{g}$  / ml) (ITS), FBS al 2% inactivado por calor y suero humano al 2% inactivado por calor, L– glutamina, antibióticos y + / – toxina del cólera (1,2 nM) (Fase II). Tres días después, se cambiaron las células a medio de diferenciación (DM), DMEM / F12 suplementado con ITS, 3, 3', 5–triyodo – L – tironina de sodio (3 nM), mezcla de elemento traza al 1 % (v / v) y la elección del agente de diferenciación, es decir, extracto de pituitaria bovina (10  $\mu\text{g}$  / ml) o toxina del cólera (1,2 nM). Este medio se cambió cada 3 días (Fase III).

60

Paso D: Prueba de estimuladores o inhibidores de la diferenciación del sebocito y producción de lípidos

[0051] Se añadieron hormonas, mezclas de hormonas (es decir; extracto de pituitaria bovina) o compuestos para ser probados en el cultivo al inicio de la fase III. Se usaron dos criterios para evaluar el efecto de estos materiales sobre cultivos sebáceos: 1) observaciones visuales y 2) evaluación de la acumulación y síntesis de lípidos sebáceos. La evaluación de la acumulación de lípido utiliza el procedimiento rojo Nilo, un colorante fluorescente. Este procedimiento se fundamenta en la visualización de lípidos neutrales mediante el rojo Nilo y la cuantificación mediante la lectura de fluorescencia a 535 nm de excitación, 580 nm de emisión utilizando un lector de placas. La síntesis de lípidos se evaluó mediante un marcador radiactivo utilizando acetato de <sup>14</sup>C y se cuantificó mediante un Bio Rad Phosphorimager (Molecular Imagen, FX) utilizando el software Quantity One 4,1.

Paso E: Observaciones visuales y evaluación de la acumulación de lípidos por el rojo Nilo

[0052] La evaluación morfológica de la acumulación de lípidos se reconoció fácilmente ya que las células aumentaron de tamaño y mostraron gránulos lipídicos que, en microscopia óptica de campo brillante aparecieron como círculos amarillentos en las células. La cuantificación de la acumulación / inhibición de lípidos neutrales en los sebocitos se consiguió mediante el ensayo de unión de rojo Nilo. En resumen, tras la exposición de los sebocitos a los compuestos de ensayo, se dejó que las células interaccionaran con 1 μM de rojo Nilo en solución salina tamponada de Hank que contenía DMSO y Plurónico F127. Tras 4 horas de incubación, se lavó y se incubó durante toda la noche, se leyó la fluorescencia a 535 de excitación y 580 de emisión utilizando un lector de placas de fluorescencia. Para determinar si los compuestos tuvieron un efecto inhibitor en el crecimiento celular, se realizaron recuentos celulares.

Paso F: Evaluación de la síntesis de lípido sebáceo por células sebáceas

[0053] En el día 11 de cultivo, se marcaron sebocitos con acetato <sup>14</sup>C a una concentración final de 2 μCi / ml durante 24 horas en medio de cultivo sin suero. Después se rasparon las células de las placas y se congelaron a – 80 °C en viales de vidrio. La extracción de lípido se completó utilizando el procedimiento de Bligh–Dyer (Bligh, E.G. and Dyer, W.J., Can. J. Biochem. Physiol., 1959, 37, pp 91–916) con una ligera modificación como se detalla en la presente. Resumiendo, las células se homogeneizaron en una mezcla 2:1 de cloroformo–metanol en presencia de KCl. La fase orgánica se eliminó de la muestra, los lípidos separados se secaron en atmósfera de argón y se mancharon en placas de cromatografía de capa fina de alto rendimiento (HPTLC). Las placas se desarrollaron mediante tres fases móviles distintas. La primera era hexano (en la parte superior de la placa), seguida de tolueno (en la parte superior) y finalmente una mezcla 70:30:1 de hexano: éter: ácido acético (a medio camino de la placa – 10 cm). Para cuantificar la cantidad de radioactividad en cada fracción de lípidos, se utilizó un Bio – Rad Phosphorimager (Molecular Imager FX) con un software Quantity One 4.1. Para la visualización de lípidos no marcados, las placas se rociaron con ácido cúprico al 8% y se carbonizaron en una placa caliente. La cuantificación de los resultados se hizo mediante Image Pro Plus 3.0 (Media Cybernetics, Silver Springs, MD).

[0054] El compuesto de la fórmula (I) se analizó según el procedimiento descrito anteriormente, utilizando células sebáceas y toxina del cólera como inductores de la síntesis de lípidos. Los tres resultados representativos del porcentaje de inhibición se muestran a continuación en la Tabla 1 y en la Tabla 2.

**Tabla 1: Evaluación de rojo Nilo de la acumulación de lípidos**

Concentración del compuesto (I) (μM)	Porcentaje de inhibición (Fluorescencia de rojo Nilo)
–	0 %
0,4	24 %
0,6	25 %
0,8	39 %
1,0	45 %
1,2	43 %

**Tabla 2: Porcentaje de inhibición de la síntesis de lípidos sebáceos**

Lípidos	Estudio 1 del porcentaje de inhibición				
	@ 0,4 μM	@ 0,8 μM	@ 1,2 μM	@ 1,6 μM	@ 3,2 μM
Escualeno	NT	50 %	55 %	62 %	76 %
Ester de colesterol	NT	30 %	35 %	45 %	60 %
Triglicéridos	NT	0 %	10 %	8 %	2 %

Estudio 2 del porcentaje de inhibición					
Escualeno	64 %	88 %	92 %	94 %	96 %
Ester de colesterol	44 %	64 %	72 %	74 %	86 %
Triglicéridos	22 %	20 %	16 %	14 %	6 %
NT = no testado					

**Ejemplo 5: Ensayo *in vitro*:**

**Ensayos de unión del receptor de melanocortina – 5 (MC – 5)**

**[0055]** Se midió en dos ensayos la unión al receptor MC – 5 realizado por CEREP y MDS – PANLABS.

Ensayo de CEREP:

**[0056]** El ensayo se llevó a cabo con CEREP (Ref. catálogo. #889–5h) utilizado en células CHO recombinantes humanas, <sup>[125]</sup>NDP – α – MSH como ligando (concentración 0,05 nM), NDP – α – MSH como no específico (1 μM), se incubó a 37 °C durante 60 minutos y se detectó la unión a través del contador de centelleo. La unión específica del ligando a los receptores se define como la diferencia entre la unión total y la unión no específica determinada en presencia de un exceso de ligando no marcado. Los valores de IC<sub>50</sub> (concentración que produce una inhibición semimáxima del control de unión específica) y los coeficientes de Hill se determinaron por el análisis de regresión no lineal de las curvas de competición generadas con los valores medios de replicación utilizando una correcta curva de ecuación de Hill ( $Y = D + [(A - D) / (1 + (C / C_{50})^{nH})]$ ), en el que Y = unión específica, D = unión mínima específica, A = unión máxima específica, C = concentración del compuesto, C<sub>50</sub> = IC<sub>50</sub>, y nH = factor de pendiente). Este análisis se realizó utilizando un software desarrollado en CEREP (software Hill) y validado comparando datos generados por el software comercial Sigma Plot ® 4.0 para Windows ® (@ 1997 por SPSS Inc.). Las constantes de inhibición (k<sub>i</sub>) se calcularon utilizando la ecuación de Cheng Prusoff ( $k_i = IC_{50} / (1 + (L / K_D))$ ), en el que L = concentración del radioligando en el ensayo y K<sub>D</sub> = afinidad del radioligando para el receptor).

Ensayo de MDS – PANLABS:

**[0057]** El ensayo se llevó a cabo con MDS – PANLABS (Ref. catálogo. #251400) utilizado en células HEK – 293 recombinantes humanas, <sup>[125]</sup>NDP – α – MSH como ligando (0,035 nM), varias concentraciones del compuesto de la fórmula (I), se incubó a 37 °C durante 60 minutos y se detectó la unión a través del contador de centelleo. La unión específica del ligando a los receptores se definió como la diferencia entre la unión total y la unión no específica determinada en presencia de un exceso (3 μM) de NDP – α – MSH no marcado. Los valores de C<sub>50</sub> se determinaron por un análisis de regresión no lineal mínimos cuadrados utilizando Data Analysis Toolbox. Las constantes de inhibición (k<sub>i</sub>) se calcularon utilizando la ecuación de Cheng Prusoff (Biochem. Pharmacol. 22:3099, 1973) utilizando el IC<sub>50</sub> observado del compuesto testado, la concentración del radioligando empleado en el ensayo y los valores históricos para el K<sub>d</sub> del ligando (obtenidos experimentalmente en MDS Pharma Services).

Resultados:

**[0058]** El compuesto de la fórmula (I) se testó por la unión al receptor MC – 5 tanto en los ensayos de CEREP como en los ensayos de MDS – PANLABS con resultados que se muestran a continuación en la Tabla 3.

**Tabla 3: Unión de MC – 5**

ID ensayo	IC <sub>50</sub> (μM)	k <sub>i</sub> (μM)
CEREP	57	53
MDS – PANLABS	1,17	1,10
MDS – PANLABS	3,53	3,31
MDS – PANLABS ± SD	2.35 ± 1.67	2.20 ± 1.56

**Ejemplo 6 – Ejemplo profético**

**Formulaciones tópicas**

A: microemulsión

**[0059]** Se prepara una composición de microemulsión mezclando los siguientes componentes, con calor cuando se

necesite:

Polisorbato 60 (por ejemplo, Tween 60 a partir de surfactantes ICI)	20 partes
Isopropilo palmitato	20 partes
Oleato de sorbitán	13 partes
2 – etilhexanediol – 1, 3	4 partes
Butil hidroxitolueno	0,05 partes
Compuesto de la fórmula (I)	0,1 partes

**[0060]** A la mezcla se añade agua lentamente (42,9 partes por peso), mezclando cuando sea necesario, para producir la emulsión.

#### B: Gel hidroalcohólico

**[0061]** Como forma de realización específica de una composición de gel hidroalcohólico se mezclan polipropilenglicol (10 partes en peso), butilenglicol (10 partes en peso), alcohol bencílico (2 partes por peso), ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (0,5 partes por peso), y BHT (0,05 partes por peso), con agua (74,85 partes por peso total). La mezcla se combina hasta que todos los compuestos se hayan disuelto. Después, se añade lentamente carbómero (por ejemplo, Carbopol 934P de Goodrich) (3 partes por peso) dándole vueltas constantemente para producir un gel. El compuesto de la fórmula (I) (0,05 partes por peso) se dispersa en el gel con la mezcla. El pH del gel se ajustó a un pH 3 – 4.

#### C: Gel anhidro

**[0062]** Como una segunda forma de realización específica de un gel isopropanol anhidro (20 partes por peso) se añade a butilenglicol (20 partes por peso). Después se añade BHT (0,05 partes por peso) y alcohol bencílico (1,0 partes por peso) a la mezcla de isopropanol / butilenglicol. La mezcla resultante se añade a ciclotetrasiloxano (D4) y organopolixilosano – 11 (por ejemplo, Gel Gransil GSM de Grant Industries) (58,85 partes por peso) mezclando continuamente. El compuesto de la fórmula (I) se microniza y dispersa en el gel mezclando continuamente hasta que se distribuye uniformemente.

#### D: Crema

**[0063]** Como otra forma de realización específica de una crema a / a (aceite / agua), se mezclan los siguientes componentes en las cantidades (partes por peso) que se indican. La mezcla final se ajusta con ácido clorhídrico hasta aproximadamente un pH de 2.

Alcohol cetosteárico	4,3 partes
Cera microcristalina	9,0 partes
Surfactante Ceteth – 20 (por ejemplo, Brij 58 a partir de surfactantes ICI))	1,1 partes
Triglicéridos cáprico / caprílico (por ejemplo, Tegosoft CT a partir de GoldSchmidt)	3,6 partes
Glicina	0,6 partes
Compuesto de la fórmula (I)	0,1 partes
BHT	0,05 partes
Agua	81,25 partes

### **Ejemplo 7: Ejemplo profético**

#### **Formulación oral**

**[0064]** Como forma de realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg del compuesto de la fórmula (I) con suficiente lactosa dividida con precisión para proporcionar una cantidad total entre 580 y 590 mg para llenar una cápsula de gel duro de tamaño O.

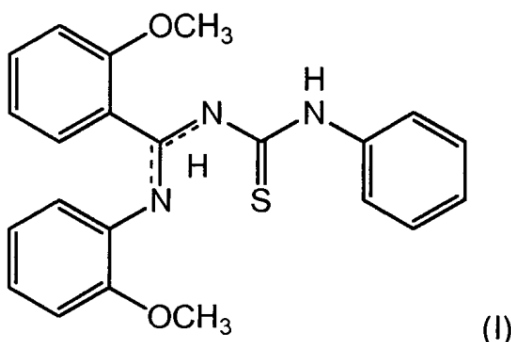
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)

5

10

15



o sus sales farmacéuticamente aceptables de las mismas para su utilización en un procedimiento para tratar un trastorno dermatológico seleccionado del grupo de acné, piel envejecida, dermatitis seborreica, rosácea, exceso de cera en el oído, trastorno de la glándula meibomiana, pseudofoliculitis, infecciones por levaduras, caspa, hidradenitis supurativa, rosácea ocular y trastorno de la glándula ecrina.

20

2. Un compuesto para su utilización como se reivindica en la reivindicación 1, en la que el trastorno dermatológico es el acné.

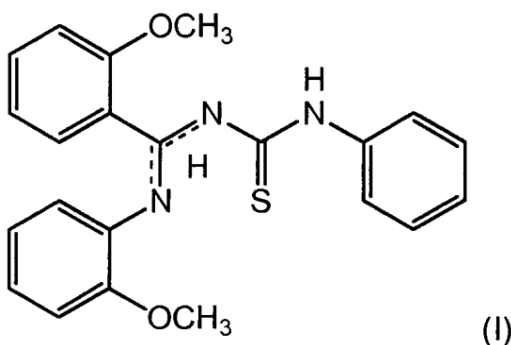
25

3. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (I)

30

35

40



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

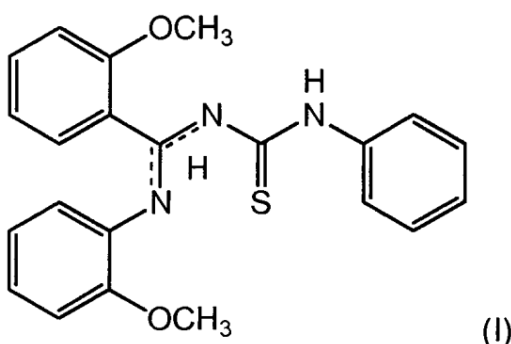
4. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende la mezcla de un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (I)

45

50

55

60



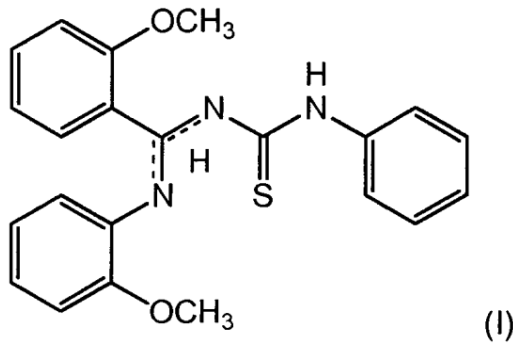
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un producto preparado mediante la mezcla de un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (I)

65

5

10



15

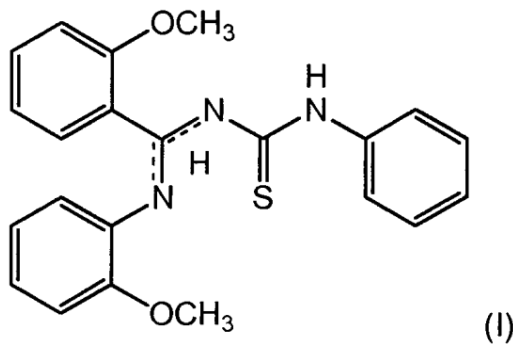
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. La utilización de un compuesto como un compuesto de la fórmula (I)

20

25

30



35

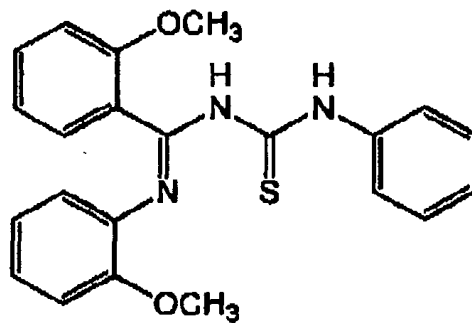
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar: (a) acné, (b) piel envejecida, (c) dermatitis seborreica, (d) rosácea, (e) exceso de cera en el oído, (f) trastorno de la glándula meibomiana, (g) pseudofoliculitis, (h) infecciones por levaduras, (i) caspa, (j) hidradenitis supurativa, (k) rosácea ocular o (l) trastorno de la glándula ecrina, en un sujeto en necesidad de los mismos.

40

7. El compuesto para su utilización como se reivindica en la reivindicación 1, en la que el compuesto tiene la fórmula:

45

50



55

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

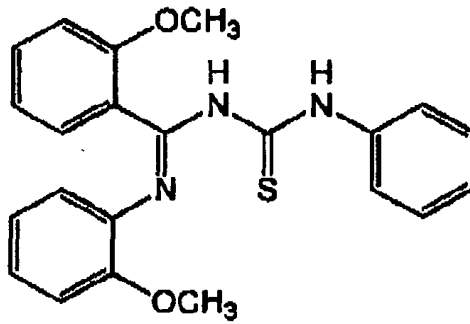
8. El compuesto para su utilización como se reivindica en la reivindicación 1, en la que el compuesto tiene la fórmula:

60

65



5



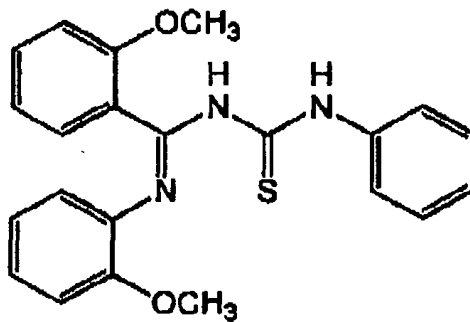
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

9. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el compuesto tiene la fórmula:

20



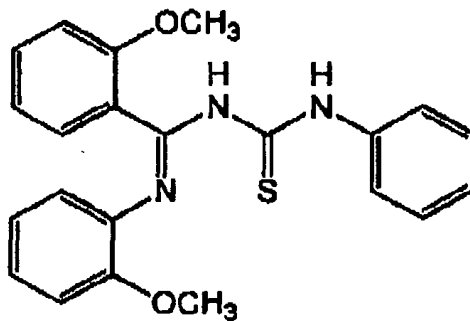
25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

10. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el compuesto tiene la fórmula:

35



40

45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.