

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 398**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2010 PCT/FR2010/052872**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2011 WO11077044**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2010 E 10808916 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2516399**

54 Título: **Derivados fenólicos, y su uso farmacéutico o cosmético**

30 Prioridad:

23.12.2009 US 282152 P
23.12.2009 FR 0959476

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

POINSARD, CÉDRIC;
COLLETTE, PASCAL;
MAUVAIS, PASCALE;
LINGET, JEAN-MICHEL y
RETHORE, SANDRINE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

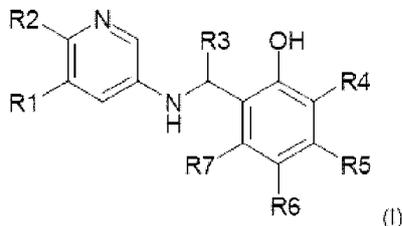
ES 2 674 398 T3

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

Derivados fenólicos, y su uso farmacéutico o cosmético

La presente invención tiene por objeto nuevos compuestos de la fórmula general:



5 y su uso farmacéutico o cosmético.

La presente invención se propone proporcionar nuevos derivados fenólicos, que sean poderosos moduladores del receptor de andrógenos.

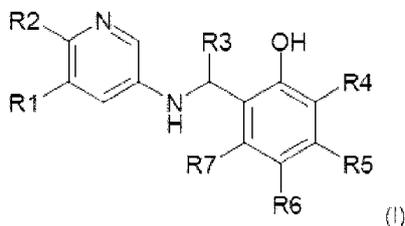
10 Entre los documentos de la técnica anterior que describen moléculas que modulan la actividad del receptor de andrógenos, se pueden citar, por ejemplo, las fenilimidazolinas descritas en la solicitud de patente EP580459, o en la solicitud WO200542464.

El documento WO 2006/010637 describe piridinilaminas inhibitoras de cinasas que se pueden utilizar en el tratamiento de diversas enfermedades, especialmente la alopecia y el acné.

El documento US 4,578,390 describe derivados de hidroxibencilamino como agentes antiinflamatorios, y especialmente derivados de 1-amino-piridilo cuya función amino está sustituida por un grupo 2-hidroxibencilo.

15 La presente invención tiene por objeto las reivindicaciones 1 a 9.

La presente divulgación describe derivados fenólicos que responden a la fórmula general (I) siguiente:



en la que:

20 – R₁ representa un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, -S(O)_m-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalquiloxi C₁₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₉, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₉, alquil C₂₋₆-OH, -(CH₂)_n-alquiloxi C₁₋₆, -(CH₂)_n-fluoroalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_p-O-fluoroalquilo C₁₋₆, COR_a, CN, NO₂, NR₈R₉, un halógeno, o un grupo fenilo o heteroarilo que contiene o bien a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno o bien b) un átomo de oxígeno o de azufre y 1 o 2 átomos de nitrógeno. Estos grupos fenilo y heteroarilo pueden estar eventualmente sustituidos con uno a tres grupos R_b idénticos o diferentes

25 – R₂ representa un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, -S(O)_v-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalquiloxi C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₉, -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₉, alquil C₂₋₆-OH, -(CH₂)_q-alquiloxi C₁₋₆, -(CH₂)_q-fluoroalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-O-fluoroalquilo C₁₋₆, COR_d, CN, NO₂, NR₈'R₉', un átomo de hidrógeno, un halógeno, o un grupo fenilo o heteroarilo que contiene o bien a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno o bien b) un átomo de oxígeno o de azufre y 1 o 2 átomos de nitrógeno. Estos grupos fenilos y heteroarilos pueden estar eventualmente sustituidos con uno a tres grupos R_e idénticos o diferentes

30

– R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₉, cicloalquilo C₃₋₉, fluoroalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_i-cicloalquilo C₃₋₉, -alquil C₂₋₆-OH, -(CH₂)_u-alquiloxi C₁₋₆, -(CH₂)_t-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_t-fluoroalquilo C₁₋₆, o -(CH₂)_u-O-fluoroalquilo C₁₋₆

35 – R₄, R₅, R₆, R₇ son idénticos o diferentes y representan o bien un átomo de hidrógeno o bien un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, -S(O)_i-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalquiloxi C₁₋₆, -(CH₂)_j-cicloalquilo C₃₋₉, -(CH₂)_j-cicloalquilo C₃₋₉, -alquil C₁₋₆-OH, -(CH₂)_l-alquiloxi C₁₋₆, -(CH₂)_l-fluoroalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_l-O-fluoroalquilo C₁₋₆, COR_a, CN, NR₁₀R₁₁, o un halógeno o un grupo fenilo o heteroarilo que contiene o bien a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno o bien b) un átomo de oxígeno o de azufre y 1 o 2 átomos de

nitrógeno. Estos grupos fenilo y heteroarilo pueden estar eventualmente sustituidos con uno a tres grupos R_c idénticos o diferentes

- R_a , R_d y R_f son idénticos o diferentes y representan un grupo alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} o $NR_{12}R_{13}$
- 5 – R_b , R_c y R_e son idénticos o diferentes y representan un halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquiloxi C_{1-6} , $-S(O)_k$ -alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-6} , fluoroalquiloxi C_{1-6} , $-(CH_2)_g$ -cicloalquilo C_{3-7} , OH, $-(CH_2)_g$ -cicloalquilo C_{3-7} , alquil C_{1-6} -OH, $-(CH_2)_g$ -alquiloxi C_{1-6} , $-(CH_2)_g$ -fluoroalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_w$ -O-fluoroalquilo C_{1-6} , COR_f , CN, o $NR_{14}R_{15}$
- 10 – R_8 , R_8' , R_9 , R_9' , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} y R_{15} son idénticos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , $-(CH_2)_h$ -cicloalquilo C_{3-7} o $-(CH_2)_h$ -fluoroalquilo C_{1-6} .
- 10 Eventualmente los grupos R_8 y R_9 pueden formar con el átomo de nitrógeno que los lleva un heterociclo tal como: azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, morfolina o piperazina. Eventualmente los grupos R_8' y R_9' pueden formar con el átomo de nitrógeno que los lleva un heterociclo tal como: azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, morfolina o piperazina. Eventualmente los grupos R_{10} y R_{11} pueden formar con el átomo de nitrógeno que los lleva un heterociclo tal como: azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, morfolina o piperazina.
- 15 Eventualmente los grupos R_{12} y R_{13} pueden formar con el átomo de nitrógeno que los lleva un heterociclo tal como: azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, morfolina o piperazina. Eventualmente los grupos R_{14} y R_{15} pueden formar con el átomo de nitrógeno que los lleva un heterociclo tal como: azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, morfolina o piperazina
- g, h, i, n, q y t son diferentes o idénticos y son iguales a 1, 2 o 3
- 20 – k, l, m y v son diferentes o idénticos y son iguales a 0, 1 o 2
- j, p, r, u y w son diferentes o idénticos y son iguales a 2, 3 o 4

así como sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos y sus confórmeros o rotámeros.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por tanto en la forma de mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas e incluidas las mezclas racémicas forman parte de la invención.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en estado de base o de sales de adición a los ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención. Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de la fórmula (I) forman también parte de la invención. Estos ácidos pueden ser por ejemplo el ácido pícrico, el ácido oxálico o un ácido ópticamente activo, por ejemplo, un ácido tartárico, un ácido dibenzoiltartárico, un ácido mandélico o un ácido canfosulfónico, y los que forman sales fisiológicamente aceptables, tales como el hidrocioruro, el hidrobromuro, el sulfato, el hidrogenosulfato, el dihidrogenofosfato, el maleato, el fumarato, el 2-naftalenosulfonato, el paratoluenosulfonato. Para una revisión de las sales fisiológicamente aceptables véase el Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Los solvatos o hidratos se podrán obtener directamente al final del procedimiento de síntesis, siendo aislado el compuesto (I) en forma de un hidrato, por ejemplo, un mono o hemi-hidrato o de un solvato del disolvente de reacción o de purificación.

En el marco de la presente divulgación se entiende por:

- 40 – C_{b-c} donde b y c pueden tomar valores de 1 a 9, una cadena carbonada de b a c átomos de carbono, por ejemplo, C_{1-6} una cadena carbonada que puede tener 1 a 6 átomos de carbono
- alquilo, un grupo alifático saturado lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} representa una cadena carbonada de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificada, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terbutilo, pentilo, hexilo
- 45 – cicloalquilo, una cadena carbonada saturada cíclica eventualmente ramificada, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. A título de ejemplo un grupo cicloalquilo C_{3-7} representa una cadena carbonada de 3 a 7 átomos de carbono por ejemplo un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo
- heterociclo, una cadena hidrocarbonada cíclica o bicíclica, saturada o insaturada, que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados entre O, S y N
- 50 – heteroarilo, un heterociclo aromático, por ejemplo, un grupo piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, pirazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, o imidazolilo

- halógeno, un átomo de fluoro, de cloro o de bromo
- alquiloxi, un grupo -O-alquilo
- alquiltio, un grupo -S-alquilo
- 5 – fluoroalquilo, un grupo alquilo en el cual uno o varios átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de flúor
- fluoroalquiloxi, un grupo alquiloxi en el cual uno o varios átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de flúor

10 Es preferido el grupo (A) de los compuestos de la fórmula (I) definidos anteriormente, en los cuales el grupo R₁ representa un halógeno, un grupo metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, nitrilo, nitro, metoxi, etoxi, isopropoxi, tiometilo, tioetilo, tioisopropilo y más particularmente aquellos en que R₁ representa un halógeno, un grupo metoxi, etoxi, tiometilo, tioetilo o trifluorometilo.

El grupo (B) de los compuestos de la fórmula (I) en los que el sustituyente R₁ es como se ha definido anteriormente o en el grupo preferido (A) y aquellos en que el grupo R₂ es un átomo de hidrógeno.

15 Es particularmente preferido el grupo (C) de los compuestos de la fórmula (I) en el que los sustituyentes R₁ y R₂ se han definido anteriormente o en los grupos preferidos (A) o (B) y aquellos en que el grupo R₃ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆.

Los compuestos que siguen, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos e hidratos y sus confórmeros o rotámeros son particularmente preferidos:

- 20 2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-fenol
- 2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-3-fluoro-fenol
- 2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-4-fluoro-fenol
- 2-[(5-Metil-piridin-3-ilamino)-metil]-fenol
- 2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-5-fluoro-fenol
- 2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-3,5-dicloro-fenol
- 25 2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-4-cloro-fenol
- 2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-4,6-difluoro-fenol
- 2-[1-(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-propil]-fenol
- 2-[1-(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-etil]-4-fluoro-fenol
- 2-[(5-Metoxi-piridin-3-ilamino)-metil]-fenol
- 30 2-[1-(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-etil]-fenol
- 2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-3,4-difluoro-fenol
- 5-(2-Hidroxi-bencilamino)-nicotinonitrilo
- 2-[(5-Cloro-piridin-3-ilamino)-metil]-fenol
- 2-[1-(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-butil]-fenol
- 35 2-[1-(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-pentil]-fenol
- 2-[(5-Bromo-6-metil-piridin-3-ilamino)-metil]-fenol
- 2-[(5-Bromo-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-metil]-fenol
- 5-(2-Hidroxi-bencilamino)-3-metil-piridina-2-carbonitrilo
- 2-[(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-ilamino)-metil]-fenol
- 40 2-[(6-Cloro-5-metil-piridin-3-ilamino)-metil]-fenol

2-[(6-Bromo-5-metil-piridin-3-ilamino)-metil]-fenol

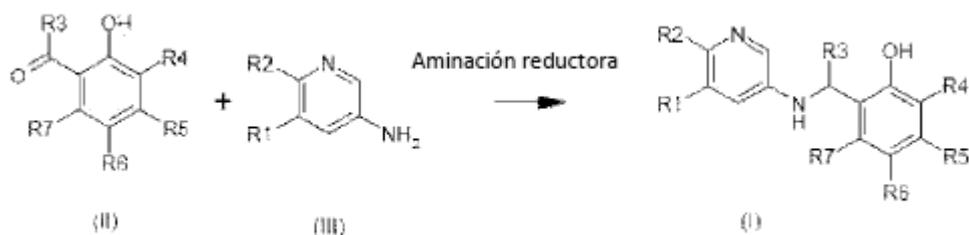
2-[(5,6-Dimetil-piridin-3-ilamino)-metil]-fenol

2-[(5-Metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-metil]-fenol

5 La presente divulgación describe también un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula general (I).

Según la invención se pueden preparar los compuestos de la fórmula (I) por el procedimiento general descrito en el esquema 1 a continuación.

Esquema 1



10 Los compuestos fenólicos de la fórmula (I) en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son como se han definido anteriormente, se pueden preparar por reacción de aminación reductora entre un aldehído o una cetona bencílica (II) y una amina (III) en presencia de un agente reductor, tal como por ejemplo y de forma no limitante, el triacetoxiborohidruro de sodio por ejemplo en un disolvente tal como el diclorometano, según el esquema 1 y por analogía con las reacciones descritas, por ejemplo, en Org. Pro. R. & D. (2006) 971 - 1031.

15 Los grupos funcionales eventualmente presentes en los intermedios de la reacción utilizados en el procedimiento pueden ser protegidos, bien de forma permanente, o bien de forma temporal, por grupos protectores que aseguren una síntesis unívoca de los compuestos esperados. Las reacciones de protección y desprotección se efectúan según métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por grupo protector temporal de las aminas, de los alcoholes o de los ácidos carboxílicos se entienden grupos protectores tales como los descritos en « Protective Groups in Organic Chemistry », ed McOmie J. W. F., Plenum Press, 1973, en « Protective Groups in Organic Synthesis », 2nd edition, Greene T.W. and Wuts P.G.M., ed John Wiley and Sons, 1991 y en « Protecting Groups », Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.

20 Los productos objetos de la presente invención están dotados de propiedades farmacológicas interesantes; se ha constatado especialmente que modulan la actividad del receptor de andrógenos.

25 Los ensayos dados en la parte experimental ilustran esta actividad moduladora del receptor de andrógenos. Los productos objetos de la presente invención presentan actividades de antagonismo o de agonismo parcial o total. Debido a esta actividad, los productos de la invención se pueden utilizar como medicamentos en el hombre o en los animales. Estas propiedades hacen que los productos de la fórmula general (I) de la presente invención sean utilizables como medicamentos para el tratamiento de los cánceres hormonodependientes tales como el cáncer de próstata o el cáncer de mama, así como para luchar contra la hiperplasia benigna de la próstata, la pubertad precoz, la virilización, el síndrome de ovarios poliquísticos, síndrome de Stein-Leventhal, la pérdida de la libido, la endometriosis. Los compuestos que presentan una actividad de agonismo parcial o total pueden ser utilizados en particular para tratar trastornos tales como la pérdida de masa muscular (sarcopenia), la atrofia muscular, la impotencia y la esterilidad masculina, la diferenciación masculina anormal (hermafroditismo), el hipogonadismo, la osteoporosis.

30 Los productos de la fórmula general (I) de la invención se utilizan también en cosmética para la higiene corporal o capilar.

35 Los productos de la fórmula general (I) de la invención también se utilizan en el tratamiento del hirsutismo, del acné, de la seborrea, de la piel grasa, de la alopecia androgénica, de la hiperpilosidad o hirsutismo, y se pueden utilizar para la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar el hirsutismo, la alopecia androgénica, la hiperpilosidad, la dermatitis atópica, los trastornos de las glándulas sebáceas tales como la hiperseborrea, el acné, la piel grasa o la dermatitis seborreica. Los productos de la fórmula (I) se pueden utilizar por lo tanto en dermatología: se pueden utilizar solos o en asociación. Se pueden asociar especialmente con un producto antibiótico tal como los derivados del ácido azelaico, fusídico, la eritromicina o con un derivado de los retinoides tal como la tretinoína para el tratamiento del acné, o con un inhibidor de la 5 α-reductasa tal como la (5alfa,17beta)-N-1,1-dimetiletíl-3-oxo-4-aza-androst-1-eno-17-carboxamida (o Finasterida Merck, 13ª edición) o el ácido azelaico o un agente bloqueante de los receptores de andrógenos para el tratamiento del acné, de la alopecia o del hirsutismo, o con un producto estimulante del crecimiento de los cabellos tal como el Minoxidil para el tratamiento de la alopecia.

La presente invención tiene también por objeto a título de medicamento los compuestos de la fórmula (I) tales como los descritos anteriormente, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables y/o hidratos.

Modos operatorios

5 Ejemplo 1: 2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-fenol

Se añaden 295 mg (1,4 mmol, 1,4 eq) de triacetoxiborohidruro de sodio a una solución de 173 mg (1 mmol, 1 eq) de 5-bromo-piridin-3-ilamina (producto de partida 1) y 122 mg (1 mmol, 1 eq) de 2-hidroxi-benzaldehido (producto de partida 2) en 20 ml de diclorometano. Se agita la solución a temperatura ambiente durante 24 h. Se vierte el medio en agua y se agita durante 2 h. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con agua y después se secan sobre sulfato de sodio. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (heptano / acetato de etilo 80/20). Se obtiene 2-[(5-bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-fenol en forma de un sólido beige.

Punto de fusión = 184 °C

RMN 1H (DMSO) 4,19 (d, 2H, J= 5,8 Hz); 6,62- 6,65 (m, 1H); 6,74 (t, 1H, J= 7,4 Hz); 6,82-6,84 (d, 1H, J= 9,0 Hz); 7,05- 7,09 (m, 2H); 7,15- 7,17 (d, 1H, J= 8,8 Hz); 7,77 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 9,62 (s, 1H).

15 Ejemplo 2 a 15

Los ejemplos 2 a 15 están descritos en la tabla 1 a continuación. Los compuestos se sintetizan según los modos operatorios anteriores, reemplazando los productos de partida 1 y 2 indicados en el ejemplo 1 por los productos que se mencionan en la tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo nº	Nombre de IUPAC	Producto de partida 1	Producto de partida 2	Punto de fusión (°C)	RMN 1H-400Mhz (s= singlete, d= doblete, t=tripleto, m=multiplote, q=cuadrupleto, J= constante de acoplamiento en Hz)
2	2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-3-fluoro-fenol	5-Bromo-piridin-3-ilamina	2-Fluoro-6-hidroxi-benzaldehido	193-195	(DMSO) 4,17-4,19 (d, 2H, J= 4,8 Hz); 6,43- 6,46 (m, 1H); 6,64 (t, 1H, J= 8,6 Hz); 6,7 (d, 1H, J= 8,2 Hz); 7,10-7,16 (m, 1H);
3	2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-4-fluoro-fenol	5-Bromo-piridin-3-ilamina	5-Fluoro-2-hidroxi-benzaldehido	192-194	7,24 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 10,24 (s, 1H) (DMSO) 4,2 (d, 2H, J= 6,0 Hz); 6,67- 6,7 (m, 1H); 6,80-6,83 (m, 1H); 6,87- 6,92 (m, 1H); 6,95-6,98 (m, 1H); 7,07- 7,11 (m, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 9,67 (s, 1H)
4	5-(2-Hidroxibencilamino)-nicotinonitrilo	5-Amino-nicotinonitrilo	2-Hidroxi-benzaldehido	No determinado	(DMSO) 4,22 (d, 2H, J= 4,8 Hz); 6,82 (t, 1H, J= 7,4 Hz); 6,83-6,85 (m, 2H); 7,08 (t, 1H, J= 7,7); 7,17 (d, 1H, J= 7,4 Hz); 7,23 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 9,68 (s, 1H)
5	2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-5-fluoro-fenol	5-Bromo-piridin-3-ilamina	4-Fluoro-2-hidroxi-benzaldehido	172	(CD3OD) 4,27 (s, 2H); 6,50-6,58 (m, 2H); 7,16-7,25 (m, 2H); 7,77 (s, 1H); 7,88 (s, 1H)
6	2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-3,5-dicloro-fenol	5-Bromo-piridin-3-ilamina	2,4-Dicloro-6-hidroxi-benzaldehido	182	(DMSO) 4,22 (d, 2H, J= 4,8 Hz); 6,36-6,38 (m, 1H); 6,88 (s, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 10,83 (s, 1H)
7	2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-4-cloro-fenol	5-Bromo-piridin-3-ilamina	5-Cloro-2-hidroxi-benzaldehido	226-228	(CD3OD) 4,29 (s, 2H); 6,79 (d, 1H, J=8,6Hz); 7,07 (m, 1H); 7,16-7,24 (m, 2H); 7,80 (s, 1H); 7,88 (s, 1H)

Ejemplo nº	Nombre de IUPAC	Producto de partida 1	Producto de partida 2	Punto de fusión (°C)	RMN 1H-400Mhz (s= singlete, d= doblete, t=tripleto, m=multiplote, q=cuadrupleto, J= constante de acoplamiento en Hz)
8	2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-4,6-difluoro-fenol	5-Bromo-piridin-3-ilamina	3,5-Difluoro-2-hidroxi-benzaldehido	No determinado	(DMSO) 4,27 (s, 2H); 6,73 (m, 1H); 6,86 (d, 1H, J= 9,2 Hz); 7,06-7,12 (m, 2H); 7,81 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 9,81 (s, 1H)
9	2-[1-(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-propil]-	5-Bromo-piridin-3-ilamina	1-(2-Hidroxi-fenil)-propan-1-ona	215-217	(CH3OD) 0,97 (t, 3H); 1,84 (m, 2H); 4,6 (t, 1H); 6,75 (m, 2H); 7-7,2 (m, 3H); 7,67 (s, 1H); 7,81 (s, 1H)
10	2-[1-(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-etil]-4-fluoro-fenol	5-Bromo-piridin-3-ilamina	1-(5-Fluoro-2-hidroxi-fenil)-etanona	175-177	(DMSO) 1,38 (d, 3H, J= 6,7 Hz); 4,67-4,73 (m, 1H); 6,74- 6,96 (m, 5H); 7,76 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 9,72 (s, 1H)
11	2-[(5-Metoxi -piridin-3-ilamino)-metil]-fenol	5-Metoxi-piridin-3-ilamina	2-Hidroxi-benzaldehido	188-190	(DMSO) 3,70 (s, 3H); 4,18 (d, 2H, J= 5,4 Hz); 6,30-6,33 (m, 1H); 6,46 (d, 1H, J= 4,6 Hz); 6,73 (t, 1H, J= 7,4 Hz); 6,82 (d, 1H, J= 7,4 Hz); 7,03-7,07 (m, 1H); 7,17 (d, 1H, J= 7,4 Hz); 7,46 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 9,59 (s, 1H)
12	2-[1-(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-etil]-fenol	5-Bromo-piridin-3-ilamina	2'-hidroxiacetofenona	178-180	(DMSO) 1,38 (d, 3H, J= 6,7 Hz); 4,68-4,75 (m, 1H); 6,70- 6,76 (m, 2H); 6,81 (d, 1H, J= 8,0 Hz); 6,87 (d, 1H, J= 4,2 Hz); 7,02 (t, 1H, J= 7,9 Hz); 7,15 (d, 1H, J= 9,0 Hz); 7,72 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 9,63 (s, 1H)
13	2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-3,4-difluoro-fenol	5-Bromo-piridin-3-ilamina	5-6-Difluoro-2-hidroxi-benzaldehido	194-196	(CD3OD) 4,37 (s, 2H); 6,57-6,61 (m, 1H); 6,97-7,03 (m, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,96 (s, 1H)
14	2-[(5-Metil-piridin-3-ilamino)-metil]-fenol	5-Metil-piridin-3-ilamina	2-Hidroxi-benzaldehido	183-185	(DMSO) 2,13 (s, 3H); 4,18 (d, 2H, J=5,8Hz); 6,15-6,18 (m, 1H); 6,70-6,75 (m, 2H); 6,82 (d, 1H, J=8Hz); 7,05 (t, 1H, J=7,7Hz); 7,16 (d, 1H, J=7,4Hz); 7,57 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 9,55 (s, 1H)
15	2-[(5-Cloro-piridin-3-metil)-fenol	5-Cloro-piridin-3-ilamina	2-Hidroxi-benzaldehido	231-213	(DMSO) 4,36 (d, 2H, J=5,8Hz); 6,55 (d, 1H, J=5,5Hz); 6,60 (s, 1H); 6,74 (t, 1H, J=7,4Hz); 7,15 (d, 1H, J=7,3Hz); 7,22-7,24 (m, 1H); 7,92 (d, 1H, J=5,5Hz); 9,82 (s, 1H)

Todos los espectros de RMN (resonancia magnética nuclear) están de acuerdo con las estructuras propuestas. los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón. La referencia interna es el tetrametilsilano. Se utilizan las siguientes abreviaturas: CDCl3 = cloroformo deuterado, DMSO = dimetilsulfóxido deuterado, CD3OD = metanol deuterado.

5

Ejemplo 16: Ensayos biológicos

Los compuestos según la invención presentan propiedades inhibitoras de los receptores de tipo AR (receptor androgénico). Esta actividad inhibitora de los receptores AR se mide en un test de transactivación por las constantes de disociación KdR (reposo), KdA (activo) y Kdapp (aparente) según el método expuesto en J. Molecular Biology (1965), 12(1), 88-118, Monod J. et al.

10

Por inhibidor de los receptores de tipo AR, se entiende según la invención todo compuesto que presenta una constante de disociación Kdapp inferior o igual a 1 µM, y una relación KdR / KdA ≤ 10, en un test de transactivación.

Los compuestos preferidos de la presente invención presentan una constante de disociación inferior o igual a 500 nM, y ventajosamente inferior o igual a 100 nM.

El test de transactivación se realiza en la línea celular PALM (PC3 Receptor de andrógenos Luciferasa MMTV) que es un transfectante estable que contiene los plásmidos PMMTV-neo-Luc (gen reportero) y pSG5puro-AR.

5 En este estudio, se determina la afinidad de cada producto para los 2 estados de los receptores (KdR y KdA) así como una Kd aparente (KdApp). Esta constante es una resultante de las 2 Kd pero depende también del equilibrio inicial del receptor entre el estado activo y el estado de reposo (L₀) y de su tasa de expresión. Su determinación se hace por la fórmula siguiente:

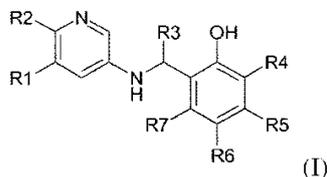
$$1/KdApp=(L_0/(1+L_0))\times(1/KdR) +(1/(1+L_0))\times(1/KdA)$$

10 Para determinar estas constantes, se realizan « curvas cruzadas » del producto a ensayar contra un agonista de referencia, la metiltrienolona, en placa de 96 pocillos. El producto a ensayar se utiliza a 10 concentraciones y el agonista de referencia a 7 concentraciones.

A título ilustrativo, se obtiene una Kdapp de 6 nM para el compuesto (1), se obtiene una Kdapp de 5nM para el compuesto (2), se obtiene una Kdapp de 200 nM para el compuesto (4), se obtiene una Kdapp de 60 nM para el compuesto (9), se obtiene una Kdapp de 15 nM para el compuesto (14).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (1):



5 en la que:

- R₁ representa un halógeno, un grupo metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, nitrilo, nitro, metoxi, etoxi, isopropoxi, tiometilo, tioetilo o tioisopropilo;
 - R₂ representa un átomo de hidrógeno;
 - R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;
 - 10 - R₄, R₅, R₆, R₇ son idénticos o diferentes y representan o bien un átomo de hidrógeno o bien un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, -S(O)₁-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalquiloxi C₁₋₆, -(CH₂)_i-cicloalquilo C₃₋₉, -alquil C₁₋₆-OH, -(CH₂)_i-alquiloxi C₁₋₆, -(CH₂)_i-fluoroalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_i-O-fluoroalquilo C₁₋₆, COR_a, CN, NR₁₀R₁₁, o un halógeno o un grupo fenilo o heteroarilo que contiene o bien a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno o bien b) un átomo de oxígeno o de azufre y 1 o 2 átomos de nitrógeno, pudiendo estar los grupos fenilo y heteroarilo eventualmente sustituidos con uno a tres grupos R_c idénticos o diferentes,
 - 15 - R_a y R_f son idénticos o diferentes y representan un grupo alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ o NR₁₂R₁₃,
 - R_c representa un halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, -S(O)_k-alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalquiloxi C₁₋₆, -(CH₂)_g-cicloalquilo C₃₋₇, OH, -(CH₂)_g-cicloalquilo C₃₋₇, -alquil C₁₋₆-OH, -(CH₂)_g-alquiloxi C₁₋₆, -(CH₂)_g-fluoroalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_w-O-fluoroalquilo C₁₋₆, COR_f, CN, o NR₁₄R₁₅,
 - 20 - R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son idénticos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_h-cicloalquilo C₃₋₇ o -(CH₂)_h-fluoroalquilo C₁₋₆,
- eventualmente los grupos R₁₀ y R₁₁ pueden formar con el átomo de nitrógeno que los lleva un heterociclo tal como: azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, morfolina o piperazina, eventualmente los grupos R₁₂ y R₁₃ pueden formar con el átomo de nitrógeno que los lleva un heterociclo, tal como: azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, morfolina o piperazina, eventualmente los grupos R₁₄ y R₁₅ pueden formar con el átomo de nitrógeno que los lleva un heterociclo, tal como: azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, morfolina o piperazina,
- 25 - g, h, e i son diferentes o idénticos y son iguales a 1, 2 o 3,
 - k y l son diferentes o idénticos y son iguales a 0, 1 o 2,
 - 30 - w es igual a 2, 3 o 4,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos y sus confórmeros o rotámeros.

2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque el grupo R₁ representa un halógeno, un grupo metoxi, etoxi, tiometilo, tioetilo o trifluorometilo.

35 3. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados entre los compuestos que siguen, sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, confórmeros y rotámeros:

- 2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-fenol
- 2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-3-fluoro-fenol
- 2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-4-fluoro-fenol
- 2-[(5-Metil-piridin-3-ilamino)-metil]-fenol
- 40 2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-5-fluoro-fenol

- 2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-3,5-dicloro-fenol
2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-4-cloro-fenol
2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-4,6-difluoro-fenol
2-[1-(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-propil]-fenol
5 2-[1-(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-etil]-4-fluoro-fenol
2-[(5-Metoxi-piridin-3-ilamino)-metil]-fenol
2-[1-(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-etil]-fenol
2-[(5-Bromo-piridin-3-ilamino)-metil]-3,4-difluoro-fenol
5-(2-Hidroxi-bencilamino)-nicotinonitrilo
10 2-[(5-Cloro-piridin-3-ilamino)-metil]-fenol.
4. Compuestos según una de las reivindicaciones precedentes, como medicamentos.
5. Utilización cosmética de un compuesto definido según una de las reivindicaciones 1 a 3, para la higiene corporal o capilar.
- 15 6. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar el hirsutismo, la alopecia androgénica, la hiperpilosidad, la dermatitis atópica, los trastornos de las glándulas sebáceas tales como la hiperseborrea, el acné, la piel grasa o la dermatitis seborreica.
7. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la fabricación de un medicamento para tratar el acné.
- 20 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para utilización en la prevención y/o el tratamiento del hirsutismo, la alopecia androgénica, la hiperpilosidad, la dermatitis atópica, los trastornos de las glándulas sebáceas tales como la hiperseborrea, el acné, la piel grasa o la dermatitis seborreica.
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para utilización en el tratamiento del acné.
- 25