

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 486 316**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2009 E 09744418 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2352728**

54 Título: **Moduladores del receptor melanocortina, procesos para prepararlos y uso de los mismos en medicina humana y cosmética**

30 Prioridad:

04.11.2008 US 111169 P

04.11.2008 FR 0857498

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

18.08.2014

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
(100.0%)**

**2400 Route des Colles Les Templiers
06410 Biot, FR**

72 Inventor/es:

**BOUX-PETER, CLAIRE;
SUZUKI, ITARU;
PELISSON, ISABELLE;
COLLETTE, PASCAL;
TABET, SAMUEL y
LAFITTE, GUILLAUME**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 486 316 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

Moduladores del receptor melanocortina, procesos para prepararlos y uso de los mismos en medicina humana y cosmética

5 La invención se refiere a nuevos compuestos como productos que modulan uno o más receptores de la melanocortina. La invención también se refiere a un proceso para prepararlos y a su uso terapéutico.

10 Las melanocortinas forman la familia de péptidos reguladores que se sintetizan por medio de un proceso post-traducciona l de la hormona proopiomelanocortina (POMC – 131 aminoácidos de longitud). La POMC da lugar a la producción de tres clases de hormonas: melanocortinas, hormona adrenocorticotropina y varias endorfinas, por ejemplo la lignotropina (Cone, y col., Recent Prong. Horm. Res., 51: 287-317, (1996); Cone y col., Ann. N.Y. Acad. Sc., 31: 342-363, (1993).

15 Los receptores de la melanocortina (MCR) forman parte de la superfamilia de los GPCR con siete dominios transmembrana. Hasta la fecha, se han identificado en mamíferos cinco subtipos de receptor, MC1-5R. Un grupo endógeno de péptidos se unen a los MCR con efectos agonistas o antagonistas, por ejemplo las hormonas estimulantes de melanocitos (MSH), hormona adrenocorticotropa (ACTH), y las proteínas Agouti y derivados de las mismas. Sin embargo, el receptor MC3R es una excepción, que se une solamente con la ACTH (principal distinción farmacológica del receptor de la ACTH con otros receptores de melanocortina, Schioth y col., Life Sciences (1996), 59 (10), 797-801).

20 Los MCR tienen varios papeles fisiológicos. El MC1R regula la formación de melanina en la piel, y tiene un papel en la regulación del sistema inmunitario. El MC2R regula la producción de corticosteroides en las glándulas adrenales. Los receptores MC3R y MC4R tienen un papel en el control de la ingesta de alimentos y el comportamiento sexual. El MC5R está implicado en la regulación de las glándulas exocrinas (Wikberg, Jarl E.S., Melanocortin receptors: perspectives for novel drugs. European Journal of Pharmacology (1999), 375(1-3), 295-310. Wikberg, Jarl E.S., Melanocortin receptors: new opportunities in drug discovery. Expert Opinion on Therapeutic Patents (2001), 11(1), 61-76).

25 El uso potencial de los MCR como dianas de medicamentos para tratar patologías importantes tales como la obesidad, diabetes, afecciones inflamatorias y disfunción sexual aumenta la necesidad de compuestos que muestren una alta especificidad hacia un subtipo en particular. Sin embargo, producir modelos de medicamentos selectivos para subtipos de receptor con diferencias tan ligeras, es una tarea difícil que debería simplificarse a la luz del conocimiento detallado en cuanto a los determinantes de la interacción entre el ligando y receptor.

30 El solicitante ha descubierto ahora, sorprendente e inesperadamente, que nuevos compuestos de fórmula (I), como se definen de ahora en adelante muestran una actividad muy buena sobre los receptores de melanocortinas, y en particular ciertos compuestos son activos sobre MC1-R y tienen propiedades fisicoquímicas adecuadas para su administración por vía tópic a.

35 Se ha demostrado específicamente que el MC1-R es una de las proteínas clave en la regulación de la síntesis de melanina en los melanocitos.

40 El MC1-R se expresa en los melanocitos y está implicado en la pigmentación de la piel, la coloración del pelo de los animales y las funciones de los melanocitos. Las melanocortinas pueden por tanto utilizarse para tratar trastornos de hiperpigmentación e hipopigmentación. Los datos de polimorfismo del gen MC1-R se han asociado con el fenotipo de pelo rojizo y con cánceres malignos y no malignos de piel (Xu X. y col., Nat. Genet. 1996; 14: 384; Van Der Velden P.A. y col., Am. J. Hum. Genet. 2001; 69: 774-779; Valverde P. y col., Hum. Mol. Genet. 1996; 5: 1663-1666; Schioth H.B., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999; 260: 488-491; Scott M.C. y col., J. Cell Sci. 2002; 115: 2349-2355). Por lo tanto, existe una conexión entre el melanoma y MC1-R, y como resultado el MC1-R puede ser importante en la prevención y el tratamiento de ciertas formas de cáncer de piel (Stockfleth E. y col., Recent Results in Cancer Res. 2002; 160: 259-268; Stander y col., Exp. Dermatol. 2002; 11:42-51). El MC1-R se expresa también en macrófagos y monocitos (Star y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92; 8016-8020; Hartmeyer y col., J. Immunol. 159; 1930-1937), neutrófilos (Catania y col., Peptides 17; 675-679), células endoteliales (Hartmeyer y col., J. Immunol. 159; 1930-1937), células gliales y astrocitos (Wong y col., Neuroimmunomodulation 4, 37-41), fibroblastos (Boston y Cone, Endocrinology 137, 2043-2050) y queratinocitos (Luger y col., J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 2, 87-93). La localización del MC1-R en estas células se asocia con la capacidad de los péptidos basados en MSH para inhibir los procesos inflamatorios. Específicamente, la α -MSH ha mostrado una fuerte inhibición de la inflamación de modelos crónicos de inflamación intestinal, artritis, isquemia, hipersensibilidad por contacto y dermatitis, y también es capaz de inducir tolerancia a haptenos (Ceriana y col., Neuroimmunomodulation, 1, 28-32; Chiao y col., Clin. Invest. 99, 1165-1172; Huh y Lipton, Neurosurgery, 40, 132-139; Luger y col. J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 2, 87-93; Rajora y col., Peptides 18, 381-385; J. Neurosci. 17, 2181-2196; Lipton y col., Neuroimmunomodulation, 5, 178-183). Las melanocortinas por lo tanto se pueden utilizar para tratar trastornos inflamatorios y trastornos inmunes. Se ha sugerido que la ruta de señalización de MC1-R tiene un papel en la percepción del dolor y que las variaciones funcionales de MC1-R están ligadas con la alta tolerancia al dolor (Mogil y col., J. Med. Genet. 2005 Jul; 42(7): 583-7).

Hay una fuerte correlación entre el color del pelo humano y las variantes de MC1-R (Valverde y col., Nat. Genet. 1995 Nov; 11(3): 328-30). Las variaciones funcionales de MC1-R se asocian con el color de pelo rojizo.

5 También se sabe que las glándulas sebáceas expresan tanto MC1-R (Ganceviciene y col., Exp. Dermatol. 2007 Jul; 16(7): 547-52) como MC5-R (Zhang y col., Peptides, 2006 Feb; 27(2):413-20). También se ha informado de que MC1-R se sobre-expresa en las glándulas sebáceas en los casos de acné.

10 Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen aplicaciones en medicina humana, especialmente en dermatología, y en el campo de la cosmética.

Las patentes WO 96/35713, WO 96/38471 y WO 99/58501 desvelan ciertos dipéptidos y su uso para estimular la síntesis de la hormona de crecimiento.

15 La publicación en el Journal of Medicinal Chemistry (2003), 46,1123-1128 describe el "descubrimiento de una molécula pequeña agonista basada en tirosina, potente y selectiva del receptor MC1-R que tiene propiedades antiinflamatorias".

Las patentes WO 02/070 511, WO 02/079 146 y WO 02/069 905 reivindican el uso de compuestos como moduladores de los receptores de las melanocortinas, más particularmente de MC1-R y MC4-R.

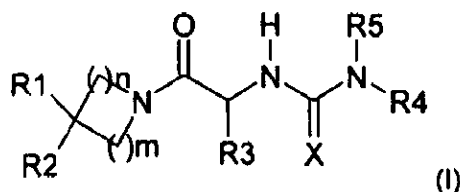
20 La patente WO 05/047 253 describe compuestos y su uso como agonistas del receptor de la melanocortina.

La patente US2004/006067 describe compuestos de piperidina sustituidos como moduladores de los receptores de la melanocortina que no comprenden un grupo de ácido úrico.

25 Ahora, el solicitante ha descubierto sorprendente e inesperadamente, que ciertos compuestos de estructura (I), que son el sujeto de la presente invención, son moduladores de uno o más receptores de la melanocortina, y en particular ciertos compuestos son activos sobre el MC1-R y tienen propiedades fisicoquímicas adecuadas para la administración por vía tópica.

30 Específicamente, los compuestos de acuerdo con la invención ventajosamente tienen varias ventajas producidas por sus propiedades fisicoquímicas, permitiendo la administración tópica y especialmente haciendo posible el acceso a la diana rápidamente y de manera directa, reducir las cantidades de agente activo que se necesitan para la actividad sobre la diana, reducir la exposición sistémica y también que tenga menos efectos secundarios.

35 Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) siguiente:



donde:

40 R1 representa un átomo de hidrógeno, un arilo, un arilo sustituido, un alquilo, un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo o un cicloalquilalquilalquilo,

45 R2 representa un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un alquilo inferior, un alquilo inferior sustituido, un alquilo superior, un alquilo superior sustituido, un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo, un alcoxi inferior, un alcoxi inferior sustituido, un alcoxi superior, un alcoxi superior sustituido, un cicloalquilalcoxi, un aciloxi, un acilo, un alcoxicarbonilo, una carboxamida, un ácido carboxílico, un ciano, o un amino disustituido con un acilo y un arilo o alquilo,

R3 representa un aralquilo o un aralquilo sustituido,

R4 representa a heteroaralquilo o un heteroaralquilo sustituido,

R5 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo,

50 X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

n, m pueden ser iguales a 1 o 2;

y también las sales y enantiómeros correspondientes.

55 Entre las sales de adición de los compuestos de la fórmula general (I) con ácido farmacéuticamente aceptable, preferiblemente puede hacerse mención de las sales con un ácido orgánico o con un ácido mineral.

Los ácidos minerales adecuados son, por ejemplo, ácidos hidrohálicos, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico.

Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido oxálico y ácido tartárico.

5 Los compuestos de fórmula general (I) también pueden existir en forma de hidratos o solvatos con agua o con un disolvente.

Los disolventes adecuados para la formación de solvatos o hidratos son, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo etanol o iso-propanol, o agua.

10 De acuerdo con la presente invención, el término "arilo" representa un fenilo o naftilo sin sustituir.

De acuerdo con la presente invención, el término "arilo sustituido" representa un fenilo o un naftilo sustituido con uno o más grupos de átomos elegidos entre un alquilo, un alcoxi, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro.

15 De acuerdo con la presente invención, el término "cicloalquilo" representa una cadena basada en hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono.

De acuerdo con la presente invención, el término "hidroxilo" se refiere al grupo OH.

20 De acuerdo con la presente invención, el término "amino" se refiere al grupo NH₂.

De acuerdo con la presente invención, el término "ciano" representa el grupo CN.

25 De acuerdo con la presente invención, el término "ácido carboxílico" representa el grupo CO₂H.

De acuerdo con la presente invención, el término "acilo" representa un formilo o un carbonilo sustituido con un alquilo, un cicloalquilo o un cicloalquilalquilo.

30 De acuerdo con la presente invención, el término "alquilo" representa un alquilo superior o inferior sustituido o sin sustituir.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "alquilo inferior" representa una cadena basada en hidrocarburo saturado o insaturado, lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o una cadena insaturada que contiene de 2 a 4 átomos de carbono y especialmente, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo.

35 De acuerdo con la presente invención, la expresión "alquilo inferior sustituido" se refiere a una cadena basada en hidrocarburo saturado o insaturado, lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y está sustituido con uno o más átomos de halógeno o con un hidroxilo, o una cadena basada en hidrocarburo insaturado que contiene de 2 a 4 átomos de carbono y está sustituida con uno o más átomos de halógeno o con un hidroxilo.

40 De acuerdo con la presente invención, la expresión "alquilo superior" representa una cadena basada en hidrocarburo saturado o insaturado, lineal o ramificada que contiene de 5 a 10 átomos de carbono.

45 De acuerdo con la presente invención, la expresión "alquilo superior sustituido" representa una cadena basada en hidrocarburo saturado o insaturado, lineal o ramificada que contiene de 5 a 10 átomos de carbono y está sustituida con uno o más átomos de halógeno o con un hidroxilo.

50 De acuerdo con la presente invención, la expresión "átomo de halógeno" representa átomos de cloro, flúor, yodo y bromo.

De acuerdo con la presente invención, el término "cicloalquilalquilo" representa un alquilo sustituido con un cicloalquilo.

55 De acuerdo con la presente invención, la expresión "alcoxi inferior" representa un átomo de oxígeno sustituido con un alquilo inferior y especialmente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o butoxi.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "alcoxi inferior sustituido" representa un átomo de oxígeno sustituido con un alquilo inferior sustituido.

60 De acuerdo con la presente invención, la expresión "alcoxi inferior" representa un átomo de oxígeno sustituido con un alquilo superior.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "alcoxi superior sustituido" representa un átomo de oxígeno sustituido con un alquilo superior sustituido.

65

De acuerdo con la presente invención, el término "cicloalquilalcoxi" representa un átomo de oxígeno sustituido con un cicloalquilalquilo.

De acuerdo con la presente invención, el término "aciloxi" representa un átomo de oxígeno sustituido con un acilo.

De acuerdo con la presente invención, el término "alcoxicarbonilo" representa a carbonilo sustituido con un alcoxi, cicloalcoxi o a cicloalquilalcoxi.

De acuerdo con la presente invención, el término "carboxamida" representa un carbonilo sustituido con un monoalquilamino o un dialquilamino.

De acuerdo con la presente invención, el término "aralquilo" representa u alquilo sustituido con un arilo.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "aralquilo sustituido" representa un alquilo sustituido con un arilo sustituido.

De acuerdo con la presente invención, el término "heterociclo" representa una cadena basada en hidrocarburo, cíclica o bicíclica, saturada o insaturada, que comprende uno o más heteroátomos seleccionados ente O, S y N.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "heterociclo sustituido" representa una cadena basada en hidrocarburo, cíclica o bicíclica, saturada o insaturada, que comprende uno o más heteroátomos seleccionados ente O, S y N sustituida con uno o más grupos alquilo.

De acuerdo con la presente invención, el término "heteroarilo" representa un heterociclo aromático.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "heteroarilo sustituido" representa un heterociclo aromático sustituido con uno o más grupos alquilo.

De acuerdo con la presente invención, el término "heteroaralquilo" representa un alquilo sustituido con un heteroarilo.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "heteroaralquilo sustituido" representa un alquilo sustituido con un heteroarilo sustituido.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) incluidos en el contexto de la presente invención, puede hacerse mención especialmente de los siguientes:

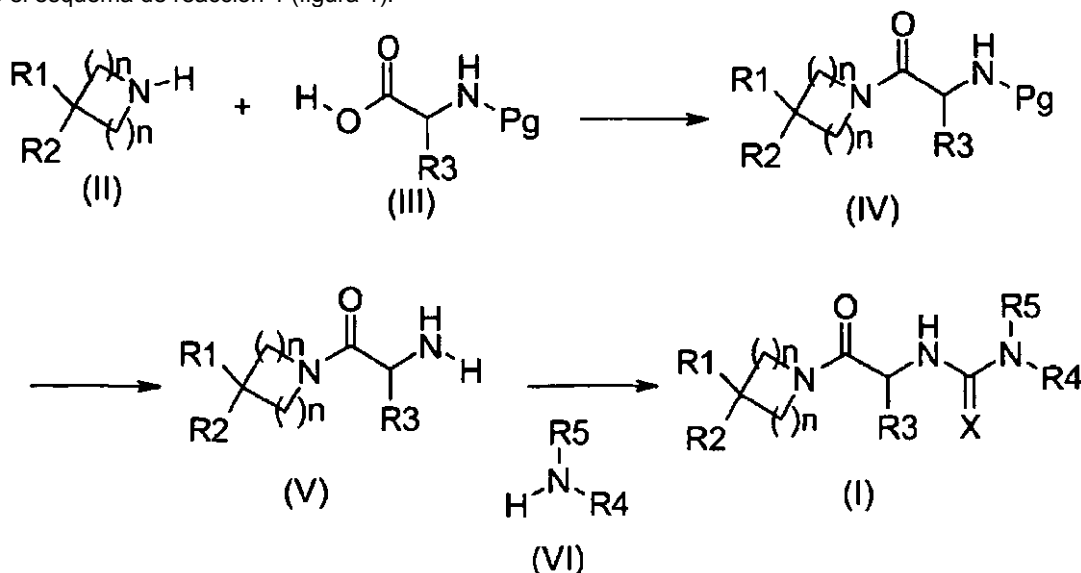
1-(((S)-2-(4-Butiril-4-fenilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]dec-8-il)etil]urea
 1-[2-(4-Ciano-4-fenilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil]urea
 1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-piperidin-1-il-etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 N-{1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-il}-N-fenilpropionamida
 Butirato de 1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]-3-fenilazetidín-3-ilo
 1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-{1-(4-metoxibencil)-2-[4-(2-metoxifenil)-piperidin-1-il]-2-oxoetil}urea
 1-[2-(3-Butoxi-3-fenilazetidín-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilamida
 1-[2-(3-Ciclohexanocarbonilazetidín-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-etil-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 N-Ciclopropil-N-{1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-il}propion-amida
 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(3H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Butoxi-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-2-fenilacetil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-etoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Acetil-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-2-fenilacetil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Etil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 Ácido 4-ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxílico
 1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-{1-(4-metoxibencil)-2-[3-(2-metilciclohexil)-3-propoxiazetidín-1-il]-2-oxoetil}urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de propilo
 1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-(3-pentil-3-fenil-azetidín-1-il)etil]urea
 1-((R)-3-(4-Clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil)-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo

- 1-((S)-3-(4-Clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil)-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-ilmetil)urea
 5 4-Ciclohexil-1-((R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclopropilmetil-1-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de propilo
 4-Ciclopentil-1-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclopentil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 10 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-1-Bencil-2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 15 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]ureido}propionil)piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(4-metoxifenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil)piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tioureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 20 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tiourea
 1-(((R)-2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tiourea
 1-(((R)-1-Bencil-2-(4-ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tiourea
 1-(((R)-1-Bencil-2-(4-ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-2-oxoetil)-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(4-metoxifenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]tioureido}propionil)piperidin-4-carboxilato
 25 de etilo
 4-Ciclohexil-1-((R)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-(((R)-2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-((R)-3-(4-Clorofenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]ureido}-propionil)-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo
 30 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(4-fluorofenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil)piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(4-fluorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-propionil)piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(4-fluorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tioureido}propionil)piperidin-4-carboxilato de etilo
 35 1-((R)-3-(4-Clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tioureido}propionil)-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo
 1-((R)-3-(4-Clorofenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]tioureido}-propionil)-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo
 1-(((R)-2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-1-(4-Clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-2-oxoetil)-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea

40 y también las sales y enantiómeros respectivos de los mismos.

Los compuestos de fórmula general (I) se preparan de acuerdo con los esquemas de reacción generales presentados en Figure 1,

45 Usando el esquema de reacción 1 (figura 1):



De acuerdo con el esquema 1, los compuestos de la fórmula (IV) pueden prepararse mediante acoplamiento entre los intermedios de la fórmula (II) y un aminoácido de la fórmula (III) cuya función amina está protegida con un grupo protector Pg (por ejemplo un grupo Boc, CBz o Fmoc), en condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales (Han, S., Kim, Y. *Tetrahedron*, 2004, 60, 2447-2467; Albericio, F. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2004, 8, 211-221; Humphrey, J., Chamberlin, R. *Chem. Rev.*, 1997, 97, 2243-2266), usando, por ejemplo; como agente de acoplamiento clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidroxibenzotriazol o TBTU, y como base trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente, tal como diclorometano o dimetilformamida.

Los aminoácidos de fórmula general (IV) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante los métodos que se describen en la bibliografía (Williams, R.M., *Synthesis of optically active α -amino acids*, Pergamon Press, Oxford, 1989).

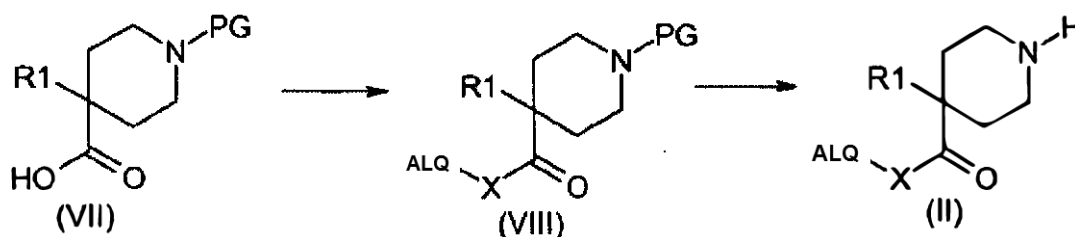
Los compuestos de fórmula (V) se obtienen por desprotección de la función amina de los compuestos de fórmula (IV), mediante los métodos elegidos entre aquellos conocidos para un experto en la materia. Esos incluyen, entre otros, el uso de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en diclorometano, o acetato de etilo, por ejemplo en el caso de una protección con un grupo Boc, hidrogenación con el metal adecuado en tetrahydrofurano o metanol, por ejemplo en el caso de una protección con un grupo CBz, y piperidina en acetonitrilo, por ejemplo en el caso de una protección con un grupo Fmoc.

En una etapa final, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse añadiendo las aminas de fórmula (VI) a isocianatos o isotiocianatos obtenidos de los compuestos (V) en diclorometano o dimetilformamida, por ejemplo. Los isocianatos pueden prepararse a partir de las aminas (V) en presencia de fosgeno, difosgeno o trifosgeno, por ejemplo. Los isotiocianatos pueden prepararse a partir de las aminas (V) en presencia de tiofosgeno (Nowick J.S. et al., *JOC* (1996) 3929-3934), o bis(2-piridil) tionocarbonato (WO 2008/008 954), por ejemplo. Los compuestos de fórmula (I) también pueden sintetizarse añadiendo las aminas de fórmula (VI) a carbamatos activados obtenidos a partir de las aminas (V) en diclorometano o dimetilformamida, por ejemplo. La expresión "carbamato activado" se refiere, por ejemplo, a un grupo para-nitrofenil carbamato (Igarashi, T., *Synlett* (2007) 1436), que puede obtenerse añadiendo cloroformiato de para-nitrofenilo a la amina (V) en presencia de una base, que puede ser, por ejemplo, trietilamina en diclorometano o dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (II) están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía o conocidos para los expertos en la materia, adaptados en función de la naturaleza de los sustituyentes R1 y R2. Los Esquemas 1 a 9 posteriores muestran ejemplos de preparación de los compuestos de fórmula (II).

Por ejemplo, cuando R2 contiene una cadena aciloxi o carboxamida, la preparación del compuesto (II, n, m = 2) puede realizarse de acuerdo con el esquema 1:

Esquema 1:



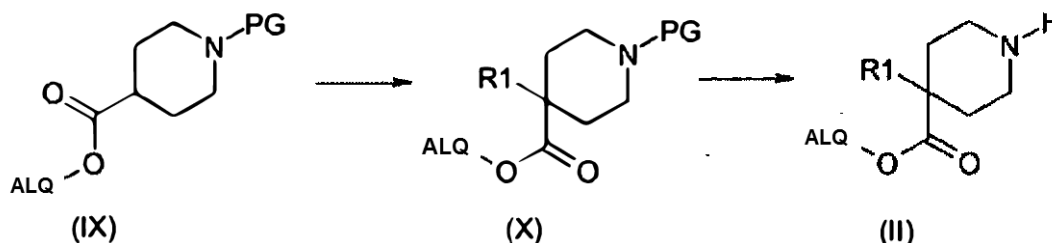
Los compuestos de fórmula (VIII) se obtienen:

- cuando X es un oxígeno, por ejemplo, por esterificación de la función de ácido carboxílico de los compuestos (VII) usando los métodos descritos en la bibliografía, o
- cuando X es a nitrógeno, por ejemplo, por adición a una amina o a un cloruro de ácido obtenido del ácido carboxílico (VII) usando métodos elegidos entre aquellos conocidos para un experto en la materia. Es especialmente posible usar cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en disolventes, tales como diclorometano o dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (II) se obtienen por desprotección de la función amina de los compuestos de fórmula (VIII), mediante los métodos elegidos entre aquellos conocidos para un experto en la materia. Estos incluyen, entre otros, el uso de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en diclorometano, o acetato de etilo, por ejemplo en el caso de una protección con un grupo Boc, hidrogenación con el metal adecuado en tetrahydrofurano o metanol, por ejemplo en el caso de una protección con un grupo CBz, y piperidina en acetonitrilo, por ejemplo en el caso de una protección con un grupo Fmoc.

Por ejemplo, cuando R1 contiene un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo y R2 contiene una cadena aciloxi, la preparación del compuesto (II, n, m = 2) puede realizarse de acuerdo con el esquema 2:

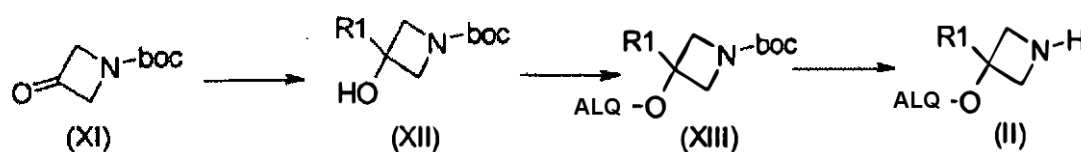
Esquema 2:



La introducción del grupo R1 puede realizarse, por ejemplo, por alfa desprotonación de la función éster del compuesto (IX) en presencia de una base, tal como diisopropilamida de litio o hexametildisilazida de litio en disolventes, tales como diclorometano o tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (II) se obtienen por desprotección de la función amina de los compuestos de fórmula (X), mediante los métodos elegidos entre aquellos conocidos para un experto en la materia. Estos incluyen, entre otros, el uso de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en diclorometano, o acetato de etilo, por ejemplo en el caso de una protección con un grupo Boc, la hidrogenación con el metal adecuado en tetrahidrofurano o metanol, por ejemplo en el caso de una protección con un grupo CBz.

Por ejemplo, cuando R2 contiene una cadena alcoxi o una alcoxicarbonilo, la preparación del compuesto (II, n, m = 1) puede realizarse de acuerdo con el esquema 3:

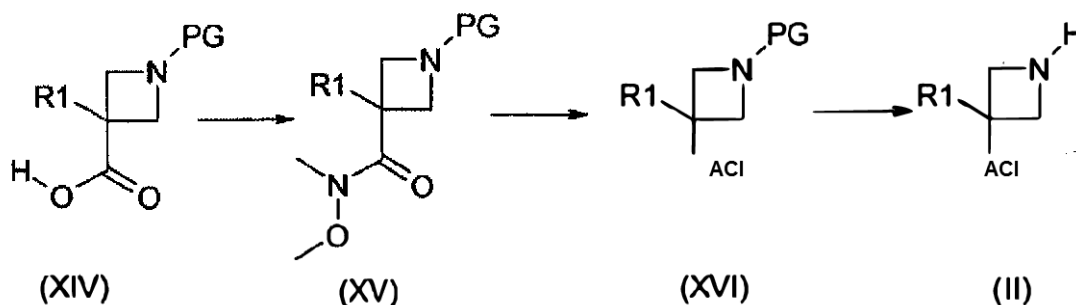
Esquema 3:



Los compuestos de fórmula (XII) se obtienen, por ejemplo, mediante la adición de un derivado de haluro de magnesio obtenido a partir de R1 a la N-Boc-azetidiona (XI) seguido de alquilación o acilación del alcohol terciario de acuerdo con los métodos que se describen generalmente en la bibliografía, para conducir a los compuestos (XIII). Los compuestos de fórmula (II) se obtienen por desprotección de la función amina de los compuestos de fórmula (XIII), por ejemplo en presencia de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en diclorometano o acetato de etilo.

Por ejemplo, cuando R2 contiene un grupo acilo, la preparación del compuesto (II, n = m = 1) puede realizarse de acuerdo con el esquema 4:

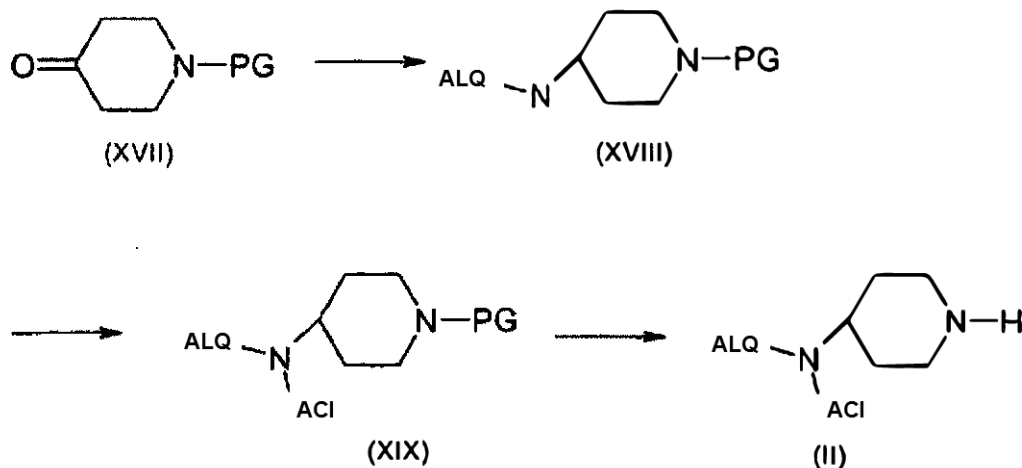
Esquema 4:



Los compuestos de fórmula (XV) pueden obtenerse en condiciones de acoplamiento de péptidos entre compuestos con un ácido carboxílico (XIV) y la amina de Weinreb, usando, por ejemplo, como un agente de acoplamiento, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidroxibenzotriazol o TBTU y, como base, trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente, tal como diclorometano o dimetilformamida. Los compuestos de fórmula (XVI) se obtienen, por ejemplo, mediante la adición de un derivado de haluro de magnesio obtenido a partir de R1 al derivado de amida de Weinreb (XV). Los compuestos de fórmula (II) se obtienen por desprotección de la función amina de los compuestos de fórmula (XVI), mediante los métodos elegidos entre aquellos conocidos para un experto en la materia. Estos incluyen, entre otros, el uso de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en diclorometano, o acetato de etilo, por ejemplo, en el caso de una desprotección con un grupo Boc, hidrogenación con el metal adecuado en tetrahidrofurano o metanol, por ejemplo en el caso de una protección con un grupo CBz.

Por ejemplo, cuando R2 contiene una amina disustituida, la preparación del compuesto (II, n = m = 2) puede realizarse de acuerdo con el esquema 5:

Esquema 5:



5

Los compuestos de fórmula (XVIII) pueden obtenerse en condiciones de aminación reductora entre la cetona disponible en el mercado (XVII) y una amina en presencia de borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, por ejemplo. Después, las aminas secundarias (XVIII) pueden acilarse en presencia de una base, tal como trietilamina y de un cloruro de ácido, por ejemplo, para dar los compuestos (XIX). Los compuestos de fórmula (II) se obtienen por desprotección de la función amina de los compuestos de fórmula (XVIII), mediante los métodos elegidos entre aquellos conocidos para un experto en la materia. Estos incluyen, entre otros, el uso de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en diclorometano o acetato de etilo, por ejemplo en el caso de una protección con grupo Boc, hidrogenación con el metal adecuado en tetrahidrofurano o metanol, por ejemplo en el caso de una protección con el grupo CBz y de piperidina en acetonitrilo, por ejemplo en el caso de una protección con un grupo Fmoc.

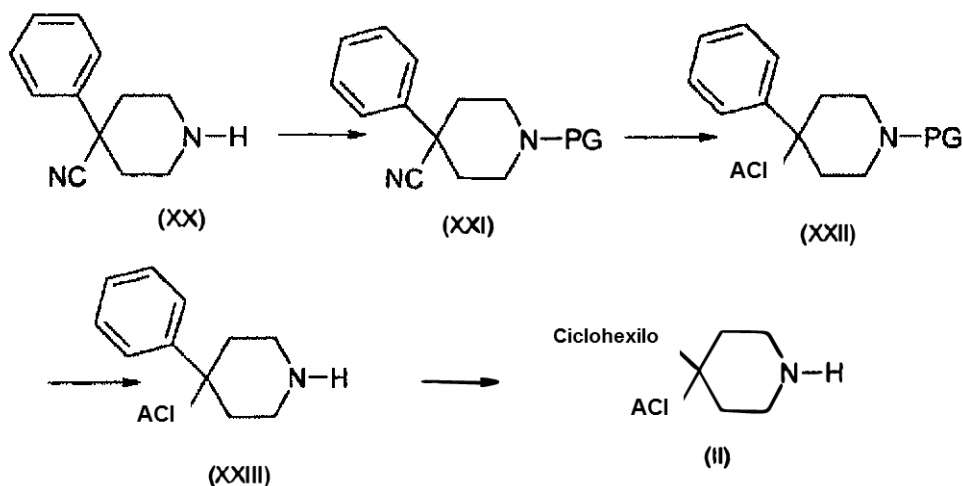
10

15

Por ejemplo, cuando R1 contiene un ciclohexilo y R2 contiene un grupo acilo, la preparación del compuesto (II, n = m = 2) puede realizarse de acuerdo con el esquema 6:

20

Esquema 6:



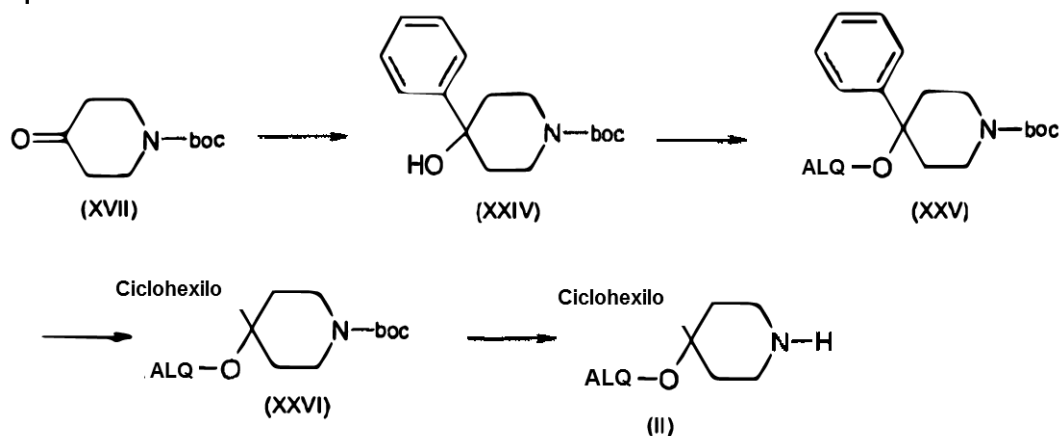
25

30

Después de protección de la amina disponible en el mercado (XX) con un grupo tosilato, por ejemplo haciendo reaccionar cloruro de tosilato en presencia de una base, tal como trietilamina en diclorometano, se obtienen los compuestos (XXI). Los compuestos de fórmula (XXII) se obtienen, por ejemplo, mediante la adición de un derivado de haluro de magnesio obtenido a partir de un alquilo en tolueno a la función nitrilo de los derivados (XXI), seguido de una hidrólisis en medio ácido del intermedio imina, que puede ser ácido clorhídrico. Los compuestos de fórmula (XXIII) se obtienen por desprotección de la función amina en un medio ácido, que puede ser ácido sulfúrico en el caso de un grupo tosilato. Los compuestos (II) se obtienen, por ejemplo, por hidrogenación del compuesto (X) en presencia de un catalizador, que puede ser rodio en alúmina u óxido de platino en dioxano, por ejemplo.

Por ejemplo, cuando R1 contiene un ciclohexilo y R2 contiene un grupo alcoxi, la preparación del compuesto (II, n = m = 2) puede realizarse de acuerdo con el esquema 7:

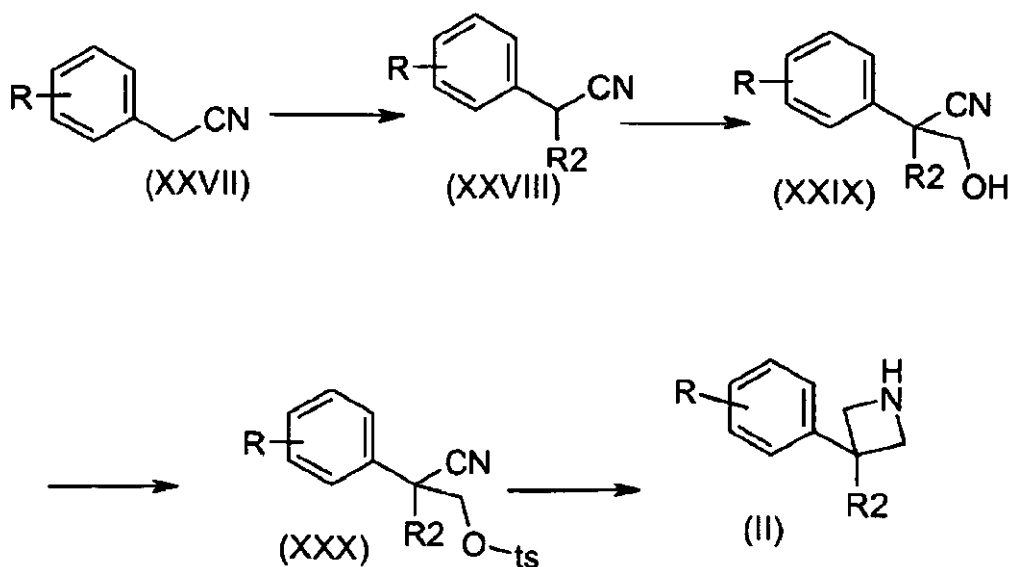
Esquema 7:



5 Los compuestos de la fórmula (XXIV) se obtienen, por ejemplo, mediante la adición de un derivado de haluro de magnesio obtenido a partir de a fenilo a la cetona disponible en el mercado (XVII), seguido de alquilación del alcohol terciario de acuerdo con métodos que se describen convencionalmente en el bibliografía, para dar los compuestos (XXV). Los compuestos (XXVI) se obtienen, por ejemplo, por hidrogenación del compuesto (XXV) en presencia de un catalizador, que puede ser rodio en alúmina u óxido de platino en dioxano, por ejemplo. Los compuestos de fórmula (II) se obtienen por desprotección de la función amina de los compuestos de fórmula (XXVI), por ejemplo en presencia de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en diclorometano o acetato de etilo.

15 Por ejemplo, cuando R1 es un grupo arilo y R2 contiene una cadena alquilo, la preparación del compuesto (II, n = m = 1) puede realizarse de acuerdo con el esquema 8:

Esquema 8:



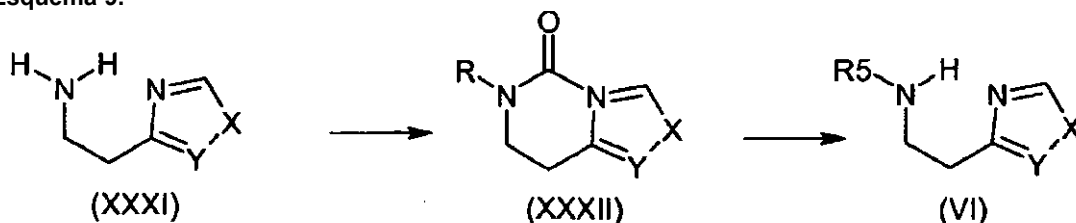
20 Los compuestos de fórmula (XXVIII) pueden obtenerse, por ejemplo, mediante la adición de una base, tal como hidruro sódico, en presencia de un derivado halogenado obtenido a partir de R2 a los derivados de nitrilo disponibles en el mercado (XXVII). Los alcoholes primarios (XXIX) pueden sintetizarse a partir de los derivados de nitrilo (XXVIII) en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico y paraformaldehído. La función de alcohol primario de los compuestos (XXIX) puede convertirse en sulfonato en presencia de una base, que puede ser trietilamina, y de cloruro de tosilo, por ejemplo. Los compuestos de azetidina (II) pueden sintetizarse por ciclación intramolecular entre una función amina obtenida después de reducción de la función nitrilo, por ejemplo, en presencia de hidruro de litio y aluminio y la función tosilato.

30 Los compuestos de fórmula (VI) están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía o conocidos para los expertos en la materia, adaptados en función de la naturaleza de los

sustituyentes R4 y R5. Los Esquemas 9 a 11 posteriores presentan ejemplos de preparación de los compuestos de fórmula (VI).

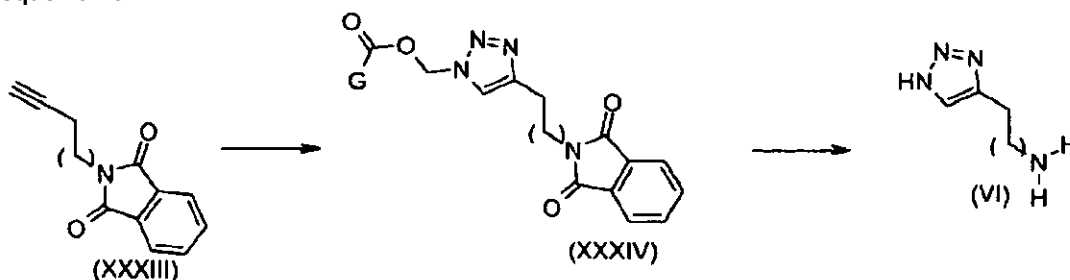
5 Por ejemplo, cuando R5 es un grupo alquilo y R4 contiene un grupo heteroaralquilo, la preparación del compuesto (VI) puede realizarse, por ejemplo, siguiendo un protocolo descrito en la bibliografía (Durant G.J., Emmet J.C., Ganellin C.R., Roe A.M., (1973) Br. Pat. 1 341 375) como se describe en el esquema 9:

Esquema 9:



10 Por ejemplo, cuando R4 contiene un heterociclo 1,2,3-triazol, la preparación del compuesto (VI) puede realizarse de acuerdo con el esquema 10:

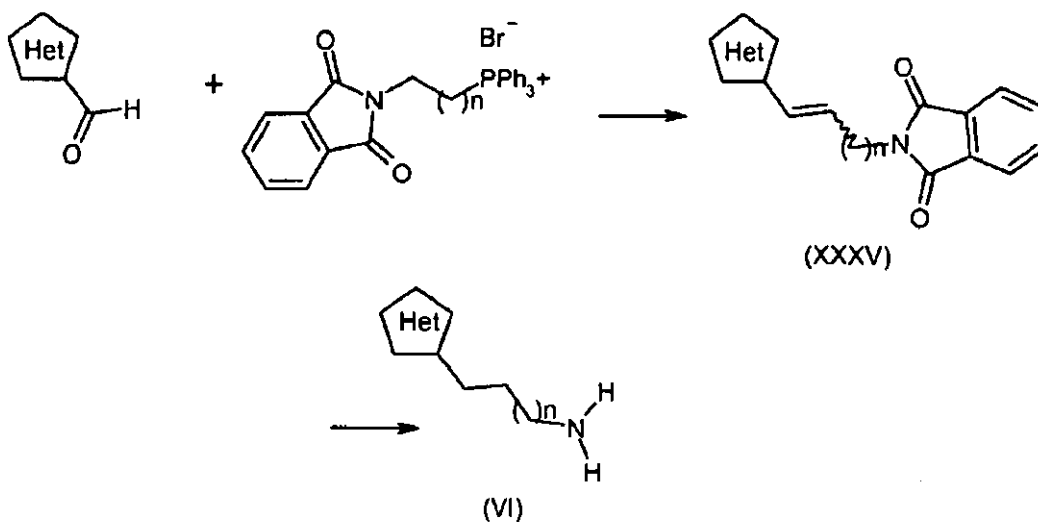
Esquema 10:



15 Los compuestos de fórmula (XXXIV) pueden prepararse mediante los métodos que se describen en la bibliografía (Loren J. C., Synlett, 2005, 2847-2850), seguido de escisión en medio básico en presencia, por ejemplo, de hidróxido sódico, para dar los compuestos (VI).

20 Por ejemplo, cuando R4 contiene un heteroaralquilo, la preparación del compuesto (VI) puede realizarse de acuerdo con el esquema 11:

Esquema 11:



25 Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse mediante los métodos que se describen en la bibliografía (Wolin R., BOMCL, 1998, 2157) mediante una reacción de Wittig entre aldehídos sustituido con heteroarilos e iluros disponibles en el mercado para formar los alquenos (XXXV), seguido de una hidrogenación del doble enlace e hidrazinólisis de la ftalimida para generar los compuestos (VI).

30

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) que se prefieren particularmente son aquellos para los que:

- R1 representa un átomo de hidrógeno, un arilo, un arilo sustituido, un alquilo, a cicloalquilo o un cicloalquilalquilo,
 R2 representa un átomo de hidrógeno, un alquilo inferior, un alquilo inferior sustituido, un alquilo superior, un alquilo superior sustituido, un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo, un alcoxi inferior, un alcoxi inferior sustituido, un alcoxi superior, un alcoxi superior sustituido, un cicloalquilalcoxi, un aciloxi, un acilo, un alcocarbonilo, a carboxamida o un ciano,
 R3 representa un aralquilo o un aralquilo sustituido,
 R4 representa a heteroaralquilo o un heteroaralquilo sustituido,
 R5 representa un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,
 n, m pueden ser iguales a 1 o 2; y también las sales y enantiómeros correspondientes.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) que entran dentro del contexto de la presente invención, puede hacerse mención especialmente de los siguientes:

- 1-(((S)-2-(4-Butiril-4-fenilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Ciano-4-fenilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-{3-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]-piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-[4-(2-metoxifenil)-piperidin-1-il]-2-oxoetil]urea
 1-[2-(3-Butoxi-3-fenilazetidín-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 Metil 4-ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilamida
 1-[2-(3-Ciclohexanocarbonilazetidín-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-etil-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil]-piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(3H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Butoxi-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-2-fenilacetil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de metilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-etoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Acetil-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-2-fenilacetil)-piperidin-4-carboxilato de metilo
 4-Etil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-[3-(2-metilciclohexil)-3-propoxiazetidín-1-il]-2-oxoetil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de propilo
 1-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-(3-pentil-3-fenilazetidín-1-il)etil]urea
 1-((R)-3-(4-Clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil)-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo
 1-((S)-3-(4-Clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil)-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-((R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclopropilmetil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de propilo
 4-Ciclopentil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclopentil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-1-Bencil-2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]-ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(4-metoxifenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tioureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

y también las sales y enantiómeros respectivos de los mismos.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) que son particularmente preferidos son aquellos para los que:

- R1 representa a cicloalquilo o un cicloalquilalquilo,

R2 representa un alcoxi inferior, un cicloalquilalcoxi, un acilo, un alcoxycarbonilo o un ciano,
 R3 representa un aralquilo o un aralquilio sustituido,
 R4 representa a heteroaralquilo o un heteroaralquilio sustituido,
 R5 representa un átomo de hidrógeno,

5 X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,
 n, m es igual a 2; y también las sales y enantiómeros correspondientes.

Los compuestos preferidos son:

- 10 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(3H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Butoxi-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 15 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de metilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-etoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Acetil-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Etil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 20 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de propilo
 1-((R)-3-(4-Clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil)-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-((R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclopropilmetil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 25 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de propilo
 4-Ciclopentil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 30 1-(((R)-1-Bencil-2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 35 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(4-metoxifenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tioureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

40 y también las sales y enantiómeros respectivos de los mismos.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) que son particularmente preferidos son aquellos para los que:

- 45 R1 representa a cicloalquilo,
 R2 representa un alcoxi inferior, un acilo o un alcoxycarbonilo,
 R3 representa un aralquilo o un aralquilio sustituido,
 R4 representa a heteroaralquilo,
 R5 representa un átomo de hidrógeno,
 50 X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,
 n, m es igual a 2; y también las sales y enantiómeros correspondientes.

Los compuestos que son particularmente preferidos son:

- 55 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(3H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Butoxi-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de metilo
 60 1-[2-(4-Ciclohexil-4-etoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Acetil-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de propilo
 1-((R)-3-(4-Clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil)-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo
 65 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-((R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de propilo
 4-Ciclopentil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-[(S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 5 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[[[(R)-1-Bencil-2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(3-metil-3H-imidazolil)etil]urea
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[(R)-3-(4-metoxifenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de
 10 etilo
 4-Ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tioureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

y también las sales y enantiómeros respectivos de los mismos.

15 De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) que son particularmente preferidos son aquellos para los que:

R1 representa a cicloalquilo,
 R2 representa un acilo o un alcóxicarbonilo,
 20 R3 representa un aralquilo o un aralquilo sustituido,
 R4 representa un imidazol sustituido o sin sustituir,
 R5 representa un átomo de hidrógeno,
 X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,
 n, m es igual a 2; y también las sales y enantiómeros correspondientes.

25 Los compuestos que son particularmente preferidos son:

4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
 30 1-[2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(3H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de metilo
 1-[2-(4-Acetil-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de propilo
 1-[(R)-3-(4-Clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo
 35 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 40 1-[[[(R)-1-Bencil-2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[(R)-3-(4-metoxifenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de
 etilo
 4-Ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tioureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

45 y también las sales y enantiómeros respectivos de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades moduladoras sobre los receptores de las melanocortinas. La expresión "propiedades moduladoras sobre los receptores de las melanocortinas" significa
 50 propiedades agonistas o antagonistas sobre los receptores de las melanocortinas. Esta actividad sobre los receptores MCR se mide con un ensayo de transactivación y se cuantifica por el 50% de concentración eficaz (CE50), como se describe en el Ejemplo 10.

Preferentemente, los compuestos son al menos moduladores de los receptores MCR, y tienen propiedades adecuadas
 55 para su administración vía tópica, es decir, tienen una semivida menor o igual a 10 minutos en los microsomas humanos, tienen un log D a pH 6,5 mayor o igual a 3 y son activos por vía tópica en modelos *in vivo*.

De manera ventajosa, los compuestos de la presente invención tienen un 50% de concentración eficaz (CE50) con
 60 respecto al receptor MC1 menor o igual a 10 μ M y más particularmente menor o igual a 1 μ M.

La invención se dirige por lo tanto al uso de al menos un compuesto de la fórmula general (I) como se define
 anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica o cosmética en la que dicho compuesto tiene una
 actividad moduladora sobre uno o más receptores de las melanocortinas y en particular sobre los subtipos 1, 3, 4 y 5.

65 En un modo particular de la invención, ciertos compuestos de fórmula (I) de la presente invención tienen actividad sobre el receptor MC1R y son particularmente útiles para tratar los trastornos pigmentarios y los trastornos

inflamatorios e inmunitarios. Ciertos compuestos de la invención tienen actividad sobre el receptor MC4R y son particularmente útiles para tratar el comportamiento alimentario y trastornos del metabolismo y también trastornos neurodegenerativos.

5 La invención también se refiere a un método de tratamiento terapéutico o cosmético, que comprende la administración de una composición farmacéutica o cosmética que comprende el dicho compuesto, como modulador de uno o más receptores de melanocortinas y en particular de los subtipos 1, 3, 4 y 5. En un modo particular, la invención también se refiere a un método terapéutico o cosmético, que comprende la administración de una composición farmacéutica o cosmética que comprende el dicho compuesto, para el tratamiento de trastornos pigmentarios y trastornos
10 inflamatorios e inmunitarios. En un modo particular de la invención, los compuestos son moduladores del subtipo 1 y tienen propiedades adecuadas para la administración tópica.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) como se define anteriormente, y también a sus sales correspondientes y enantiómeros de los mismos, para la preparación de un medicamento para tratar
15 trastornos asociados con una disfunción del receptor MC1 R.

Finalmente, los compuestos utilizados de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para tratar y/o prevenir trastornos y/o enfermedades tales como las enfermedades inflamatorias:

- 20 - del aparato digestivo, especialmente incluyendo el intestino (y particularmente el colon en el caso de síndrome de colon irritable, rectocolitis ulcero-hemorrágica o enfermedad de Crohn); pancreatitis, hepatitis (aguda y crónica), patologías inflamatorias de la vesícula y gastritis;
- del aparato locomotor, incluyendo la artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, artritis traumática, artritis post-infecciosa, degeneración muscular y dermatomiositis;
- 25 - del aparato urogenital y especialmente glomerulonefritis.
- del aparato cardíaco y especialmente pericarditis y miocarditis y enfermedades que incluyen aquellas en las que la inflamación es el factor subyacente. Estas enfermedades incluyen, pero sin limitarse a estas, aterosclerosis, aterosclerosis por trasplante, enfermedades vasculares periféricas, enfermedades vasculares inflamatorias, claudicación intermitente o cojera, restenosis, choques, ataques de isquemia transitoria, isquemia miocárdica e infarto de miocardio. Estos compuestos se pueden utilizar también para tratar la hipertensión, hiperlipidemia, enfermedades coronarias, angina inestable (o angina pectoris), trombosis, agregación plaquetaria inducida por la trombina y/o las consecuencias de trombosis y/o la formación de placas ateromatosas;
- 30 - del aparato respiratorio y ORL, especialmente incluyendo el asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fiebre del heno, rinitis alérgica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar también para tratar alergias;
- 35 - del sistema nervioso central y especialmente de la enfermedad de Alzheimer y cualquier otra forma de demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esclerosis múltiple y meningitis;
- de la piel, y especialmente urticaria, escleroderma, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, ictiosis, acné y otras formas de foliculitis, rosácea y alopecia;
- 40 - también en enfermedades inmunitarias y especialmente lupus eritematoso, problemas tiroideos, enfermedades autoinmunes de las glándulas adrenales y gastritis autoinmune, vitíligo y alopecia areata;
- inflamaciones que acompañan infecciones bacterianas, víricas o fúngicas, especialmente tuberculosis, septicemia, fiebre, VIH, sin tener en cuenta la localización de la infección, herpes, citomegalovirus, y hepatitis A, B y C;
- 45 - rechazos de trasplantes o injertos, tales como de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, médula ósea, córnea, intestino o piel (aloinjerto de piel, homoinjerto o heteroinjerto, etc.).

Además, estos compuestos se pueden utilizar para tratar el dolor, independientemente de su origen: dolor postoperatorio, dolor neuromuscular, dolores de cabeza, dolor relacionado con el cáncer, dolor dental, dolor osteoarticular.

50 Estos compuestos se pueden utilizar para modular la pigmentación, y, como resultado, para:

- tratar enfermedades con trastornos de pigmentación y especialmente dermatosis benignas tales como vitíligo, albinismo, melasma, lentigo, efélides, nevos melanocíticos y todas las pigmentaciones post-inflamatorias; y
55 también los tumores pigmentarios tales como los melanomas y sus metástasis locales (moléculas de impregnación), regionales o sistémicas;
- protección solar con el fin de prevenir:
 - 60 - los efectos perjudiciales de la luz solar, tales como eritema actínico, envejecimiento de la piel, cáncer de piel (espinocelular, basocelular y melanoma) y especialmente enfermedades que aceleran su presentación (xeroderma pigmentoso, síndrome de nevos basocelulares y melanoma familiar);
 - fotodermatitis producidas por fotosensibilizantes exógenos y especialmente los que se producen por fotosensibilizantes de contacto (por ejemplo furocumarinas, salicilanilidas halogenadas y derivados, y sulfamidas y derivados) o la producidas por fotosensibilizantes sistémicos (por ejemplo, psoralenos, tetraciclinas, sulfamidas, fenotiacinas, ácido nalixídico y antidepresivos tricíclicos);
 - 65 - accesos de dermatosis con fotosensibilidad y especialmente

- las dermatosis agravadas por la luz solar (por ejemplo, lupus eritematoso, herpes recurrente, poiquiloderma congénita o afecciones telangiectásicas con fotosensibilidad (síndrome de Bloom, síndrome de Cockayne o síndrome de Rothmund-Thomson), liquen plano actínico, granuloma actínico, poroqueratosis actínico diseminado superficial, acné rosácea, acné juvenil, dermatosis bullosa, enfermedad de Darier, linfoma cutis, psoriasis, dermatitis atópica, eczema de contacto, mucinosis folicular, eritema multiforme, erupción medicamentosa, linfocitoma cutáneo, mucinosis eritematosa reticular, y melasma);
- dermatosis con fotosensibilidad por deficiencia del sistema protector con anomalías de la formación o distribución de melanina (por ejemplo, albinismo oculocutáneo, fenilcetonuria, hipopituitarismo, vitíligo y piebaldismo) con deficiencia de sistemas de reparación de ADN (por ejemplo, xeroderma pigmentosa y síndrome de Cockayne),
- dermatosis con fotosensibilidad por anomalías metabólicas, por ejemplo, porfiria cutánea (por ejemplo porfiria cutánea tardía, porfiria mezclada, protoporfiria eritropoyética, porfiria eritropoyética congénita (enfermedad de Gunther), y coproporfiria eritropoyética), pelagra o eritema pelagroide (por ejemplo, pelagra, eritemas pelagroides, y trastornos del metabolismo del triptófano);
- accesos de fotodermatitis idiopáticas y especialmente PMLE (erupción polimorfa lumínica), erupción lumínica benigna veraniega, prurigo actínico, fotosensibilizantes persistentes (reticuloides actínicos, fotosensibilizaciones remanentes y eczema fotosensible), urticaria solar, hidroa vacuniforme, erupción juvenil primaveral y prurito solar);
- modificación del color de la piel o el pelo de la cabeza y el pelo corporal, y especialmente por oscurecimiento de la piel por el aumento de la síntesis de la melanina o el blanqueamiento por la interferencia de la síntesis de melanina, pero también la prevención del blanqueamiento o canosidad del pelo de la cabeza y pelo corporal (por ejemplo, canosidad y piebaldismo);
- modificación del color del pelo de la cabeza y pelo corporal en indicaciones cosméticas.

Estos compuestos pueden ser útiles para modificar la función sebácea para:

- tratar las molestias de la hiperseborrea y especialmente el acné, la dermatitis seborreica, la piel grasiento y el pelo grasiento, la hiperseborrea en la enfermedad de Parkinson y epilepsia e hiperandrogenismo;
- el tratamiento de las molestias de la reducción de la secreción sebácea y especialmente la xerosis y todas las formas de piel seca;
- regular la proliferación benigna o maligna de sebocitos y de las glándulas sebáceas;
- tratar las molestias inflamatorias de los folículos pilosebáceos y especialmente, el acné, forúnculos, carbuncos y foliculitis.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento para tratar trastornos asociados con la disfunción del receptor MC4R.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar para tratar trastornos neurodegenerativos, incluyendo depresión, ansiedad, trastornos compulsivos (tales como los trastornos obsesivos compulsivos), neurosis, psicosis, insomnio y trastornos del sueño, apnea del sueño, y abuso de drogas.

Estos compuestos se pueden utilizar para tratar disfunciones sexuales masculinas o femeninas. Las disfunciones sexuales masculinas incluyen pero no se limitan a estas, impotencia, pérdida de libido y disfunción eréctil.

Las disfunciones sexuales femeninas incluyen, pero no se limitan a estas, trastornos de estimulación sexual o trastornos relacionados con el deseo, receptividad sexual, orgasmo, y alteraciones de los puntos más importantes de la función sexual. Las disfunciones sexuales femeninas pueden incluir también dolor, parto prematuro, dismenorrea, menstruación excesiva, y endometriosis.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden utilizar para tratar trastornos relacionados con el peso pero no se limitan a obesidad y anorexia (tales como la modificación o deficiencia del apetito, metabolismo del bazo, o ansiedad irrefrenable de comer grasa o carbohidratos); diabetes mellitus (por tolerancia a dosis de glucosa y/o reducción de resistencia a la insulina)

Los compuestos también se pueden utilizar para tratar el cáncer y en particular el cáncer pulmonar, cáncer de próstata, cáncer de intestino grueso, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de huesos o trastornos de la angiogénesis incluyendo la formación o crecimiento de un tumor sólido.

Un sujeto de la presente invención también es una composición farmacéutica que se pretende especialmente para tratar las molestias mencionadas anteriormente, que se caracterizan por que comprenden, en un soporte farmacéuticamente aceptable que es compatible con el modo de administración seleccionado para ella, un compuesto de la fórmula (I) en una de sus formas tautoméricas, o una sal del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable.

La expresión "soporte farmacéuticamente aceptable" significa un medio que es compatible con la piel, membranas mucosas y tegumentos.

La administración de la composición de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo por vía oral, enteral, parenteral, tópica u ocular. Preferentemente, la composición farmacéutica se envasa en una forma que sea adecuada para su administración tópica.

5 Para la vía oral, la composición puede estar en forma de comprimidos, cápsulas de gel, comprimidos recubiertos, jarabes, suspensiones, soluciones, polvos, gránulos, emulsiones, suspensiones, o microsferas, nanosferas o vesículas poliméricas o lipídicas que permitan la liberación controlada. Para la vía parenteral, la composición puede estar en forma de soluciones o suspensiones para perfusión o para inyección.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención se administran generalmente a una dosis diaria desde aproximadamente 0,01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal en una o más tomas de dosificación.

Los compuestos se utilizan por vía sistémica a una concentración generalmente de entre 0,001% y 10% por peso y preferentemente entre 0,01% y 1% por peso con respecto al peso de la composición.

15 A través de la vía tópica, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se pretende más particularmente para el tratamiento de la piel y las membranas mucosas, y puede estar en forma líquida, de pasta o sólida, y más particularmente en forma de ungüentos, cremas, leches, pomadas, polvos, almohadillas impregnadas, detergentes sintéticos, soluciones, geles, aerosoles, espumas, suspensiones, barras, champús o bases de lavado. También pueden estar en forma de suspensiones de microsferas o nanosferas o vesículas lipídicas o poliméricas o de parches poliméricos o de gel que permitan la liberación controlada.

20 Las composiciones que se utilizan para la aplicación tópica tienen una concentración del compuesto de acuerdo con la invención generalmente de entre el 0,001% y el 10% por peso y preferentemente entre el 0,01% y el 5% por peso con respecto al peso total de la composición.

Los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención también encuentran aplicaciones en el campo de la cosmética, en particular en la protección contra los aspectos perjudiciales de la luz solar, para prevenir y/o combatir el envejecimiento fotoinducido o cronológico de la piel y los tegumentos.

30 Un sujeto de la invención es por tanto también una composición que comprende, en un soporte aceptable cosméticamente, al menos uno de los compuestos de fórmula general (I). La expresión "medio cosméticamente aceptable" significa un medio que es compatible con la piel, membranas mucosas y los tegumentos.

35 Un sujeto de la invención también es el uso cosmético de una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I), para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento en la piel.

Un sujeto de la invención es también el uso cosmético de una composición que comprende al menos un compuesto de la fórmula general (I) para la higiene del cuerpo y el cabello.

40 La composición cosmética de acuerdo con la invención que contiene, en un soporte cosméticamente aceptable, un compuesto de la fórmula general (I), o una forma tautomérica del mismo o una sal del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable, puede estar especialmente en forma de crema, leche, gel, suspensiones de microsferas o nanosferas o vesículas lipídicas o poliméricas, almohadillas impregnadas, soluciones, aerosoles, espumas, barras, jabones, bases de lavado o champús.

La concentración del compuesto de fórmula general (I) en la composición cosmética está preferentemente entre 0,001% y 10% por peso en relación al peso total de la composición.

50 Las composiciones farmacéuticas y cosméticas que se han descrito anteriormente pueden contener también aditivos inertes o incluso aditivos activos farmacodinámicamente como se considere en las composiciones farmacéuticas, o combinaciones de estos aditivos, y especialmente:

- agentes humectantes;
- 55 - potenciadores del sabor;
- agentes conservantes tales como ésteres del ácido para-hidroxibenzoico;
- estabilizantes;
- reguladores de la humedad;
- reguladores del pH;
- 60 - modificadores de la presión osmótica;
- emulsionantes;
- agentes protectores de rayos UV-A y UV-B;
- antioxidantes, tales como el α -tocoferol, butilhidroxianisol o butilhidroxitolueno, superóxido dismutasa o ubiquinol;
- emolientes;
- 65 - humectantes tales como el glicerol, PEG-400, tiamorfolinona y derivados de la misma, o urea;
- agentes antiseborreicos o antiacné, tales como S-carboximetilcisteína, S-benzilcisteamina, sales de las mismas o

derivados de las mismas, o peróxido de bencilo.

No es necesario decir, que un experto en la técnica se encargará de seleccionar los compuestos opcionales que se añadan a estas composiciones tal que las propiedades ventajosas asociadas intrínsecamente con la presente invención no se afecten, o sustancialmente no se afecten con la adición prevista.

Varios ejemplos de la producción de compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención y de los resultados de la actividad biológica de estos compuestos se darán ahora, por medio de la ilustración y sin ninguna naturaleza limitante.

Los ejemplos siguientes describen la preparación de ciertos compuestos de acuerdo con la invención. Estos ejemplos no son limitantes, y sirven meramente para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos presentados se refieren a aquellos dados en la tabla más adelante en el presente documento, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de una diversidad de compuestos de acuerdo con la invención.

Se usan las siguientes abreviaturas:

- DMAP: dimetilaminopiridina
- EDC: Clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
- HOBt: 1-Hidroxi-1,2,3-Benzotriazol
- TBTU: Tetrafluoroborato de N,N,N',N'-TetraMetil-O-(BenzoTriazol-1-il)uronio
- Fmoc: 6-Fluorofenilmetoxicarbonilo
- DBU: 1,5-DiazaBiciclo(5,4,0)Undec-5-eno
- NaBH₃CN: Cianoborohidruro sódico
- LiAlH₄: hidruro de litio y aluminio
- Rh/Al₂O₃: Rodio sobre alúmina
- NaHCO₃: hidrogenocarbonato sódico
- NH₄Cl: Cloruro de amonio
- NaCl: Cloruro sódico
- MgSO₄: Sulfato de magnesio
- Na₂SO₄: Sulfato sódico
- CuSO₄: Sulfato de cobre
- NaOH: Hidróxido sódico
- EtOAc: Acetato de etilo
- DCM: Diclorometano
- DMF: Dimetilformamida
- MeOH: Metanol
- THF: Tetrahidrofurano
- TLC: Cromatografía de capa fina

Materiales y métodos:

Método de HPLC preparativa:

Modulo-cart strategy C18, 100 x 21,2 mm, columna de 5 µm
 Detector UV: 210-400 nm
 Caudal: 17 ml/min
 Disolvente A: H₂O + 0,05 TFA
 Disolvente B: CH₃CN + 0,05 TFA

Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 90 %, B = 10 %
10,0 min	A = 2 %, B = 98 %
12,0 min	A = 2 %, B = 98 %
12,1 min	A = 90 %, B = 10 %
15,0 min	A = 90 %, B = 10 %

Métodos de HPLC:

Método A1:

Atlantis C18 150 x 2,1 mm, columna de 3 µm
 Detector UV: 190-450 nm
 Caudal: 0,3 ml/min
 Disolvente A: CH₃CN + 0,1 TFA

ES 2 486 316 T3

Disolvente B: H₂O + 0,1 TFA

Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 10 %, B = 90 %
25,0 min	A = 90 %, B = 10 %
30,0 min	A = 90 %, B = 10 %

5 *Método A*

Gemini 150 x 3 mm, columna de 3 µm
Detector UV: 190-450 nm
Caudal: 0,5 ml/min

10 Disolvente A: CH₃CN + 0,05 TFA
Disolvente B: H₂O + 0,05 TFA

Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 5 %, B = 95 %
5,0 min	A = 5 %, B = 95 %
20,0 min	A = 95 %, B = 5 %
30,0 min	A = 95 %, B = 5 %

15 *Método B*

Gemini 150 x 3 mm, columna de 3 µm
Detector UV: 190-450 nm
Caudal: 0,5 ml/min

20 Disolvente A: CH₃CN + 0,05 TFA
Disolvente B: H₂O + 0,05 TFA

Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 5 %, B = 95 %
20,0 min	A = 90 %, B = 10 %
30,0 min	A = 90 %, B = 10 %

25

Método C

Gemini 150 x 3 mm, columna de 3 µm
Detector UV: 190-450 nm
Caudal: 0,5 ml/min

30 Disolvente A: CH₃CN
Disolvente B: H₂O + 0,02 TFA

Gradiente:

35

Tiempo	composición
0,0 min	A = 5 %, B = 95 %
20,0 min	A = 90 %, B = 10 %
30,0 min	A = 90 %, B = 10 %

Método D

Gemini 150 x 3 mm, columna de 3 µm
Detector UV: 190-450 nm
Caudal: 0,5 ml/min

40 Disolvente A: CH₃CN
Disolvente B: H₂O + 0,02 TFA

ES 2 486 316 T3

Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 10 %, B = 90 %
15,0 min	A = 95 %, B = 5 %
30,0 min	A = 95 %, B = 5 %

Método E

5 Columna ?
Detector UV: 190-450 nm
Caudal: 0,5 ml/min
Disolvente A: MeOH + 0,1 TFA
Disolvente B: H₂O + 0,02 TFA

10

Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 10 %, B = 90 %
15,0 min	A = 95 %, B = 5 %
30,0 min	A = 95 %, B = 5 %

Método F

15

Xbridge fenilo 250*4,6 mm, columna de 5 µm
Detector UV: 190-450 nm
Caudal: 0,6 ml/min
Disolvente A: MeOH + NH₄OAc 25 mM
Disolvente B: H₂O + NH₄OAc 25 mM

20

Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 50 %, B = 50 %
15,0 min	A = 95 %, B = 5 %
30,0 min	A = 95 %, B = 5 %

Método G

25

Xbridge fenilo 150*2,1 mm, columna de 3,5 µm
Detector UV: 190-450 nm
Caudal: 1,0 ml/min
Disolvente A: MeOH 95 % + H₂O 5 % + NH₄OAc 25 mM
Disolvente B: H₂O + NH₄OAc 25 mM

30

Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 5 %, B = 95 %
20,0 min	A = 98 %, B = 2 %
30,0 min	A = 98 %, B = 2 %

Método I

35

Gemini 150 x 3 mm, columna de 3 µm
Detector UV: 190-450 nm
Caudal: 0,5 ml/min
Disolvente A: CH₃CN + 0,02 TFA
Disolvente B: H₂O + 0,02 TFA

40

Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 10 %, B = 90 %
15,0 min	A = 90 %, B = 10 %

ES 2 486 316 T3

30,0 min A = 90 %, B = 10 %

Método J

5 Atlantis dC18 250 x 4,6 mm, columna de 5 µm
Detector UV: 190-450 nm
Caudal: 1,0 ml/min
Disolvente A: CH₃CN + 0,02 TFA
Disolvente B: H₂O + 0,02 TFA

10 Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 2 %, B = 98 %
5,0 min	A = 2 %, B = 98 %
25,0 min	A = 90 %, B = 10 %
30,0 min	A = 90 %, B = 10 %

Método K

15 Gemini C18 150 x 3 mm, columna de 3 µm
Detector UV: 190-450 nm
Caudal: 0,3 ml/min
Disolvente A: MeOH 94 % + H₂O 6 % + (NH₄)₂CO₃ 10 mM
Disolvente B: H₂O + 10 mM (NH₄)₂CO₃

20 Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 20 %, B = 80 %
15,0 min	A = 95 %, B = 5 %
30,0 min	A = 95 %, B = 5 %

Método L

25 Gemini C18 150 x 3 mm, columna de 3 µm
Detector UV: 190-450 nm
Caudal: 0,3 ml/min
Disolvente A: MeOH 94 % + H₂O 6 % + (NH₄)₂CO₃ 10 mM
Disolvente B: H₂O + (NH₄)₂CO₃ 10 mM

30 Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 5 %, B = 95 %
10,0 min	A = 95 %, B = 5 %
30,0 min	A = 95 %, B = 5 %

Método M

35 Gemini C18 150 x 3 mm, columna de 3 µm
Detector UV: 190-450 nm
Caudal: 0,5 ml/min
Disolvente A: CH₃CN + 0,05 TFA
Disolvente B: H₂O + 0,05 TFA

40

Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 10 %, B = 90 %
15,0 min	A = 90 %, B = 10 %
30,0 min	A = 90 %, B = 10 %

ES 2 486 316 T3

Método N

5 Gemini C18 150 x 3 mm, columna de 3 μ m
Detector UV: 190-450 nm
Caudal: 0,5 ml/min
Disolvente A: CH₃CN + 0,1 % HCOOH
Disolvente B: H₂O + 0,1 % HCOOH

10 Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 5 %, B = 95 %
20,0 min	A = 95 %, B = 5 %
30,0 min	A = 95 %, B = 5 %

Método O

15 Gemini C18 150 x 3 mm, columna 3 μ m
Detector UV: 190-450 nm
Caudal: 0,3 ml/min
Disolvente A: CH₃CN + 0,05 TFA
Disolvente B: H₂O + 0,05 TFA

20 Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 5 %, B = 95 %
5,0 min	A = 5 %, B = 95 %
20,0 min	A = 85 %, B = 15 %
30,0 min	A = 85 %, B = 15 %

Método P

25 Phenomenex Gemini C6-Fenil 150 x 3 mm, columna de 3 μ m
Detector UV: 190-450 nm
Caudal: 0,5 ml/min
Disolvente A: H₂O + 0,05 TFA
Disolvente B: CH₃CN + 0,05 TFA

30

Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 95 %, B = 5 %
20,0 min	A = 5 %, B = 95 %
30,0 min	A = 5 %, B = 95 %

Método Q

35 Gemini C18 150 x 3 mm, columna de 3 μ m
Detector UV: 190-450 nm
Caudal: 0,5 ml/min
Disolvente A: CH₃CN + 0,1 % HCOOH
Disolvente B: H₂O + 0,1 % HCOOH

40

Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 5 %, B = 95 %
10,0 min	A = 5 %, B = 95 %
30,0 min	A = 70 %, B = 30 %

45

Método R

Thermohipersil Hypurity C18 150 x 4,6 mm, columna de 5 µm

Detector UV: 190-450 nm

5 Caudal: 0,5 ml/min

Disolvente A: H₂O + 0,05 TFA

Disolvente B: CH₃CN + 0,05 TFA

Gradiente:

10

Tiempo	composición
0,0 min	A = 95 %, B = 5 %
20,0 min	A = 5 %, B = 95 %
30,0 min	A = 5 %, B = 95 %

Método S

Atlantis T3 150 x 4,6 mm, columna de 5 µm

15 Detector UV: 190-450 nm

Caudal: 0,3 ml/min

Disolvente A: H₂O + 0,05 TFA

Disolvente B: CH₃CN + 0,05 TFA

20 Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 95 %, B = 5 %
20,0 min	A = 5 %, B = 95 %
30,0 min	A = 5 %, B = 95 %

Método U

25 Atlantis T3 C18 150 x 2,1 mm, columna de 3 µm

Detector UV: 190-900 nm

Caudal: 0,3 ml/min

Disolvente A: CH₃CN + 0,02 TFA

Disolvente B: H₂O + 0,02 TFA

30

Gradiente:

Tiempo	composición
0,0 min	A = 5 %, B = 95 %
20,0 min	A = 98 %, B = 2 %
30,0 min	A = 98 %, B = 2 %

Ejemplo 1: 1-[(S)-2-(4-Butiril-4-fenilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea (compuesto 1)

35

1-1 1-[(S)-2-Amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-fenilpiperidin-4-il}butan-1-ona

40

A una solución que contiene 11,9 g (28,5 mmol) de ácido (S)-2-fmoc-amino-3-(4-metoxi-fenil)propiónico disuelto en 120 ml de diclorometano y 10 ml de dimetilformamida se le añaden 5,51 g (38,9 mmol) de EDC y 5,25 g (38,9 mmol) de HOBt. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añade una solución de 6,95 g (26,1 mmol) de clorhidrato de 1-(4-fenilpiperidin-4-il)-butan-1-ona y 18 ml de trietilamina en 150 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita durante 2 horas y después se añade una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Los compuestos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después se filtra, y los disolventes se retiran por evaporación. El producto en bruto se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 9/1 diclorometano/metanol). Se obtienen 4,7 g de 1-[(S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)-propionil]-4-fenilpiperidin-4-il}butan-1-ona en forma de un aceite de color naranja con un rendimiento del 44 %.

45

50

1-2 1-[(S)-2-(4-Butiril-4-fenilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea

A una solución que contiene 100 mg (0,245 mmol) de 1-{1-[(S)-2-amino-3-(4-metoxi-fenil)propionil]-4-fenilpiperidin-4-il}butan-1-ona en 10 ml de diclorometano se le añaden 64 µl de diisopropiletilamina y después 74 mg (0,368 mmol) de clorofornio de 4-nitrofenilo. El medio se agita a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. Se añade a esta mezcla una solución que contiene 90 mg (0,489 mmol) de diclorhidrato de histamina y 0,15 ml de diisopropiletilamina en 5 ml de diclorometano y 2 ml de dimetilformamida.

Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, los disolventes se retiran por evaporación y el producto en bruto obtenido se purifica por HPLC preparativa (consúltense condiciones en página 38). Se obtienen 37 mg de trifluoroacetato de 1-[(S)-2-(4-butiril-4-fenilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 37 %.

HPLC: (método A1); Tiempo de retención: 15,87 min, 98 %, M + H: 545

Ejemplo 2: 1-[2-(4-Ciano-4-fenilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea (compuesto 3)

2-1 (S)-2-Amino-3-(4-metoxifenil)propionato de metilo

A 10 g (33,8 mmol) de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-metoxifenil)propiónico se le añaden gota a gota 75 ml de metanol y después 10 ml de ácido sulfúrico durante 30 minutos. Después de 30 horas, el medio de reacción se basifica a pH 8-9 añadiendo una solución acuosa 10 N de hidróxido sódico, seguido de una solución saturada de hidrogenocarbonato. Los productos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después se filtra, y los disolventes se retiran por evaporación. Se obtienen 6,36 g de (S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionato de metilo en forma de un aceite de color pardo con un rendimiento del 90 %.

2-2 (S)-2-{3-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propanoato de metilo

A 5,08 g (24,3 mmol) de (S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionato de metilo se le añaden 15 ml de diclorometano. El medio de reacción se sumerge en un baño de agua fría. Se añaden 7,34 g (36,4 mmol) de clorofornio de 4-nitrofenilo, seguido de 6,33 ml de diisopropiletilamina. Después de calentar a temperatura ambiente, el medio de reacción se calienta durante 2 horas. La reacción se detiene añadiendo agua, seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio. Se obtienen 12 g de un aceite de color amarillo. A estos 12 g se les añaden 10 ml de dimetilformamida y después la mezcla se calienta a 80 °C. Se añaden 8,95 g (48,6 mmol) de diclorhidrato de histamina, seguido de la adición gota a gota de 14,8 ml (85,1 mmol) de diisopropiletilamina. Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se retiran por evaporación y el producto en bruto se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 85/15 diclorometano/metanol). Se obtienen 5,6 g de (S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propanoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 67 %.

2-3 Ácido 2-{3-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propanoico

A 500 mg (1,44 mmol) de (S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propanoato de metilo se les añaden 500 mg de hidróxido de litio, 7 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de agua. El medio de reacción se pone en un reactor de microondas con agitación, a 100 °C durante 10 minutos. Se realizan otros siete ensayos idénticos. Los diversos ensayos se combinan y se concentran a sequedad. El producto en bruto obtenido se purifica por filtración sobre una capa de gel de sílice (eluyente: 1/1 diclorometano/metanol). Se obtienen 2,73 g de ácido 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propanoico en forma de un polvo de color amarillo pálido con un rendimiento del 70 %.

2-4 1-[2-(4-Ciano-4-fenilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea

A 300 mg (0,90 mmol) de ácido 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propanoico disueltos en 3,5 ml de diclorometano y 1,5 ml de dimetilformamida se les añaden 0,46 ml (2,7 mmol) de diisopropiletilamina, 318 mg (0,99 mmol) de TBTU y 220 mg (0,99 mmol) de clorhidrato de 4-ciano-4-fenilpiperidina. Después de 16 horas, la solución se lava con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y los productos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se purifica por filtración sobre una capa de gel de sílice (eluyente: 7/3 diclorometano/metanol). Se obtienen 75 mg de 1-[2-(4-ciano-4-fenilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 17 %.

RMN ¹H/DMSO_{D6} 100 °C: δ = 1,92-2,13 (m, 2H); 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,72-2,99 (m, 8H); 3,26 (c a, J = 5,6 - 7,2 Hz, 2H); 3,67 (s, 3H); 4,87 (c a, J = 8,4 Hz, 1 H); 5,95 (t a, 1 H); 6,10 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 6,74 (s, 1 H); 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,11-7,14 (m, 2H); 7,34-7,53 (m, 7H).

Ejemplo 3: Trifluoroacetato de 4-ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo (compuesto 6)

5 *3-1-1 Piperidin-1-terc-butoxicarbonil-4-ciclohexil-4'-carboxilato de etilo*

A 2,00 g (6,42 mmol) de ácido piperidin-1-terc-butoxicarbonil-4-ciclohexil-4'-carboxílico en 10 ml de tolueno se les añaden 1,92 ml (12,8 mmol) de DBU y 1,04 ml (12,8 mmol) de yodoetano. El medio se agita en un reactor de microondas durante 10 minutos a 120 °C. Se añade diclorometano al medio de reacción y la fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 9/1 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 1,92 g de piperidin-1-terc-butoxicarbonil-4-ciclohexil-4'-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 88 %.

15 *3-1-2 Piperidin-4-ciclohexil-4'-carboxilato de etilo*

A 1,90 g (5,60 mmol) disueltos en 8 ml de diclorometano se les añaden, a 0°, 6 ml de ácido trifluoroacético. Después de 4 horas, los disolventes se retiran por evaporación y el medio de reacción se recoge en EtOAc y después se lava con hidróxido sódico 1 N. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. Se obtienen 1,21 g de piperidin-4-ciclohexil-4'-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 90 %.

3-2 Trifluoroacetato de 4-ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperilato de etilo

25 A 2,0 g (6,02 mmol) de ácido 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propanoico (consúltense preparación 2-3) disuelto en 90 ml de dimetilformamida se añaden 1,93 g (6,02 mmol) de TBTU, 2,1 ml (12,0 mmol) de diisopropiletamina y 2,05 g (5,80 mmol) de piperidin-4-ciclohexil-4'-carboxilato de etilo. Después de 6 horas, la solución se lava con una solución 1 N de hidróxido sódico y los productos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se purifica por HPLC preparativa (consúltense condiciones en página 74). Se obtienen 530 mg de trifluoroacetato de 1-[2-(4-ciano-4-fenilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-urea en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 14 %.

35 RMN ¹H/DMSO_{D6} 100 °C: δ = 0,87-0,90 (m, 2H); 1,07-1,37 (m, 13H); 1,57-1,64 (m, 3H); 1,72-1,75 (m, 2H), 1,92-1,96 (m, 2H); 2,66-2,82 (m, 4H); 3,29-3,35 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 4,13 (c, J = 6,8-7,2 Hz, 2H); 4,80 (m, 1H); 6,00-6,10 (m, 2H); 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,30 (s, 1H); 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 4: Butirato de 1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]-3-fenilazetidín-3-ilo (compuesto 8)

40 *4-1-1 3-Hidroxi-3-fenilazetidín-1-terc-butoxicarbonilo*

A una solución sumergida en un baño a -50 °C que contiene 500 mg (2,92 mmol) de 3-oxo-azetidín-1-terc-butoxicarbonilo en 10 ml de THF se añaden gota a gota 3,9 ml (11,7 mmol) de una solución 3 M de bromuro de fenilmagnesio en éter dietílico. El medio se agita durante 1 hora a -50 °C y se hidroliza mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. Después de calentar a temperatura ambiente, se añade una solución 1 N de ácido clorhídrico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se evapora a sequedad. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 7/3 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 253 mg en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 35 %.

50 *4-1-2 3-Butiriloxi-3-fenilazetidín-1-terc-butoxicarbonilo*

A una solución que contiene 200 mg (0,80 mmol) de 3-hidroxi-3-fenilazetidín-1-terc-butoxicarbonilo en 4 ml de diclorometano se le añaden 98 mg (0,80 mmol) de DMAP y 0,13 ml de piridina. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añaden 0,26 ml de anhídrido butírico. Después de 4 horas, se añaden una solución saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se seca y se evapora a sequedad. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 7/3 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 186 mg en forma de un aceite con un rendimiento del 73 %.

60 *4-1-3 Trifluoroacetato de butirato de 3-fenilazetidín-3-ilo*

A una solución que contiene 183 mg (0,57 mmol) de 3-butiriloxi-3-fenilazetidín-1-terc-butoxicarbonilo disueltos en 8 ml de diclorometano se le añaden 2 ml de ácido trifluoroacético. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentra. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 90/10 diclorometano/metanol). Se obtienen 88 mg en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 46 %.

4-2 Butirato de 1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]-3-fenilazetidín-3-ilo

5 A 80 mg (0,24 mmol) de ácido 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propanoico (consúltese preparación 2-3) disueltos en 2,75 ml de diclorometano y 1,25 ml de dimetilformamida se le añaden 0,08 ml (0,48 mmol) de diisopropiletilamina, 84 mg (0,26 mmol) de TBTU y 88 mg (0,26 mmol) de butirato de trifluoroacetato de 3-fenilazetidín-3-ilo. Después de 2 horas, la solución se lava con una solución 1 N de hidróxido sódico y los productos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía por TLC preparativa (eluyente: 9/1 diclorometano/metanol). Se obtienen 5,4 mg de butirato de 1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]-3-fenilazetidín-3-ilo con un rendimiento del 2 %. HPLC: (método B); Tiempo de retención: 12,15 min, 86 %, M + H: 534.

Ejemplo 5 1-[2-(3-Butoxi-3-fenilazetidín-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea (compuesto 11)*5-1-1 3-Hidroxi-3-fenilazetidín-1-terc-butoxicarbonilo*

20 A una solución sumergida en un baño a -50 °C que contiene 500 mg (2,92 mmol) de 3-oxo-azetidín-1-terc-butoxicarbonilo en 10 ml de THF se le añaden gota a gota 3,9 ml (11,7 mmol) de una solución 3 M de bromuro de fenilmagnesio en éter dietílico. El medio se agita durante 1 hora a -50 °C y se hidroliza mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. Después de calentar a temperatura ambiente, se añade una solución 1 N de ácido clorhídrico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se evapora a sequedad. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 7/3 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 253 mg en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 35 %.

5-1-2 3-Butoxi-3-fenilazetidín-1-terc-butoxicarbonilo

30 A una suspensión de 300 mg de NaH al 60 % en 3 ml de DMF sumergida en un baño a 0 °C se le añade gota a gota una solución de 1 g (4,0 mmol) de 3-hidroxi-3-fenilazetidín-1-terc-butoxicarbonilo disuelto en 5 ml de DMF. Se añaden gota a gota 2,5 ml de n-yodobutano. El medio de reacción se agita a 0 °C durante 15 minutos y durante 72 horas a temperatura ambiente. El medio se hidroliza añadiendo una solución saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se evapora a sequedad. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 7/3 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 500 mg en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 41 %.

5-1-3 Trifluoroacetato 3-butoxi-3-fenilazetidina

40 A una solución que contiene 500 mg (1,64 mmol) de 3-butoxi-3-fenilazetidín-1-terc-butoxicarbonilo disuelto en 5 ml de diclorometano se le añade 1 ml de ácido trifluoroacético. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentra. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 90/10 de diclorometano/metanol). Se obtienen 400 mg en forma de un polvo de color amarillo pálido con un rendimiento del 76 %.

5-2 1-[2-(3-Butoxi-3-fenilazetidín-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea

45 A 57 mg (0,17 mmol) de ácido 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propanoico (consúltese preparación 2-3) disuelto en 4 ml de diclorometano y 1,5 ml de dimetilformamida se añaden 0,12 ml (0,68 mmol) de diisopropiletilamina, 61 mg (0,19 mmol) de TBTU y 55 mg (0,17 mmol) de trifluoroacetato de 3-butoxi-3-fenilazetidina. Después de 3 horas, la solución se lava con una solución 1 N de hidróxido sódico y los productos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se purifica por TLC preparativa (eluyente: 9/1 de diclorometano/metanol). Se obtienen 3 mg de 1-[2-(3-butoxi-3-fenilazetidín-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea con un rendimiento del 3 %.

HPLC: (método C); Tiempo de retención: 11,6 min, 93 %, M + H: 520.

Ejemplo 6: Metil 4-ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidín-4-carboxilamida (compuesto 12)*6-1 4-Metilcarbamoil-4-ciclohexilpiperidina*

60 A 70 mg (0,22 mmol) de piperidín-1-terc-butoxicarbonil-4-ciclohexil-4'-metilcarbamoilo disuelto en 2 ml de diclorometano se le añade, a 0 °C, 1 ml de ácido trifluoroacético. Después de 1 hora, los disolventes se retiran por evaporación y el medio de reacción se recoge en diclorometano y se lava con hidróxido sódico 1 N. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. Se obtienen 44 mg de 4-metilcarbamoil-4-ciclohexilpiperidina en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 90 %.

65

6-2 Metil 4-ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilamida

A 66 mg (0,20 mmol) de ácido 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propanoico (consúltese preparación 2-3) disuelto en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de dimetilformamida se le añaden 0,06 ml (0,40 mmol) de diisopropiletilamina, 71 mg (0,22 mmol) de TBTU y 44 mg (0,20 mmol) de 4-metilcarbamoil-4-ciclohexilpiperidina. Después de 2 horas, la solución se lava con una solución 1 N de hidróxido sódico y los productos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se purifica por TLC preparativa (eluyente: 8/2 de diclorometano/metanol). Se obtienen 11 mg de metil 4-ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilamida en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 10 %.

HPLC: (método D); Tiempo de retención: 11,82 min, 97 %, M + H: 539.

Ejemplo 7: 1-[2-(3-Ciclohexanocarbonilazetidín-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-etil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea (compuesto 13):*7-1-13-(Metoximetilcarbamoil)azetidín-1-terc-butoxicarbonilo*

Se disuelven 2 g (9,94 mmol) de ácido 1-terc-butoxicarbonil-3-azetidínacarboxílico en 8 ml de diclorometano, y 3,19 g (9,94 mmol) de TBTU y después se añaden 4 ml de dimetilformamida. Se añaden 0,97 g (9,94 mmol) de N,O-dimetil-hidroxilamina en 10 ml de diclorometano y 5,17 ml (29,8 mmol) de diisopropiletilamina. Después de agitar durante 2 horas, se añade diclorometano y el medio se lava con una solución saturada de NaHCO₃ y después con una solución al 5 % de ácido cítrico. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 7/3 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 1,9 g en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 78 %.

7-1-23-Ciclohexanocarbonilazetidín-1-terc-butoxicarbonilo

A 301 mg (1,23 mmol) de 3-(metoximetilcarbamoil)azetidín-1-terc-butoxicarbonilo en 5 ml de THF a 0° se añaden 1,48 ml (1,48 mmol) de una solución 1 M de bromuro de ciclohexilmagnesio en THF. Son necesarios 3,35 ml más (3,35 mmol) de reactivo de magnesio para la desaparición del material de partida. Se añade diclorometano, las fases orgánicas se lavan con una solución saturada de NH₄Cl y después con una solución saturada de NaCl, y después se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 7/3 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 205 mg en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 62 %.

7-1-3-Ciclohexanocarbonilazetidina

A una solución que contiene 192 mg (0,72 mmol) de 3-ciclohexanocarbonilazetidín-1-terc-butoxicarbonilo disuelto en 8 ml de diclorometano se le añaden 2 ml de ácido trifluoroacético. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentra. El medio de reacción se extrae con diclorometano en presencia de una solución 1 N de hidróxido sódico. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. Se obtienen 95 mg en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 79 %.

7-2 1-[2-(3-Ciclohexanocarbonilazetidín-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea

A 189 mg (0,57 mmol) de ácido 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propanoico (consúltese preparación 2-3) disuelto en 3,5 ml de diclorometano y 1,0 ml de dimetilformamida se añaden 0,2 ml (1,14 mmol) de diisopropiletilamina, 202 mg (0,63 mmol) de TBTU y 95 mg (0,57 mmol) de 3-ciclohexanocarbonilazetidina. Después de 5 horas, la solución se lava con una solución 1 N de hidróxido sódico y los productos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se purifica por TLC preparativa (9/1 de diclorometano/metanol). Se obtienen 8,5 mg de 1-[2-(3-ciclohexanocarbonilazetidín-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea con un rendimiento del 3 %.

HPLC: (método E); Tiempo de retención: 12,36 min, 86 %, M + H: 482.

Ejemplo 8: 4-Ciclohexil-1-[2-{3-etil-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo (compuesto 14):*8-1-1 2,6,7, 8-Tetrahidroimidazo[1,5-c]pirimidín-5-ona*

A una suspensión que contiene 500 mg (4,5 mmol) de histamina en 5 ml de acetonitrilo se añaden 730 mg (4,5 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol y la mezcla se calienta a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retira por evaporación y se añaden 2,5 ml de etanol. El producto precipita y se deja en agitación a 0° durante 1 hora. El producto se retira por filtración, se aclara con etanol enfriado con hielo y se seca durante una noche en un horno de vacío. Se obtienen 370 mg de 2,6,7,8- tetrahidroimidazo[1,5-c]pirimidín-5-ona con un rendimiento del 60 %.

8-1-2 6-Etil-7,8-dihidro-6H-imidazo[1,5-c]pirimidin-5-ona

A 500 mg (3,6 mmol) de 5,6,7,8-tetrahidro-5-oxoimidazo[1,5-c]pirimidina disuelta en 5 ml de DMF se añaden cuidadosamente a temperatura ambiente 173 mg (4,32 mmol) de hidruro sódico. El medio de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, y después se añaden gota a gota 0,35 ml (4,32 mmol) de yodoetano. El medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después los disolventes se retiran por evaporación. El residuo se trata con una solución 1 N de NaHCO₃ y se extrae con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secan con MgSO₄, se filtran y se evaporan. El aceite obtenido se usa directamente en la siguiente etapa.

8-1-3 Clorhidrato de etil[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amina

Al producto en bruto obtenido de la etapa anterior se le añade una solución acuosa de hidróxido potásico (173 mg (6,16 mmol) en 5 ml de agua) y el medio se calienta a reflujo durante una hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade ácido clorhídrico concentrado a pH 1. El agua se retira por evaporación y el residuo se recoge en etanol. La solución etanólica se calienta a 80 °C y se filtra mientras está caliente. El filtrado se evapora. Después, el sólido obtenido se precipita en una mezcla 1/1 de éter/etanol y después se retira por filtración en una atmósfera de nitrógeno. Se obtienen 160 mg de clorhidrato de etil[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amina con un rendimiento del 21 % en las últimas dos etapas.

8-2 (S)-3-(4-metoxifenil)-2-(4-nitrofenoxicarbonilamino)propionato de metilo

S diluye 1 g (4,8 mmol) de (S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionato de metilo (consúltese preparación 2-1) en 30 ml de diclorometano. La solución se enfría en un baño de agua fría, y después se añaden 1,4 g (7,2 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo y 1,2 ml (7,2 mmol) de diisopropiletilamina. Después de calentar a temperatura ambiente, el medio de reacción se calienta durante 2 horas. La solución se vierte en agua y después se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca y después se evapora. El producto en bruto obtenido se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

8-3 (S)-2-{3-Etil-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionato de metilo

Se diluyen 0,14 g (0,38 mmol) de (S)-3-(4-metoxifenil)-2-(4-nitrofenoxicarbonil-amino)propionato de metilo en 2 ml de DMF. La solución se calienta a 80 °C y después se añaden 0,16 g (0,76 mmol) de clorhidrato de etil[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amina y 0,13 ml (1,3 mmol) de diisopropiletilamina. Después de 5 minutos, el medio de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agita durante 15 minutos. Se añade tolueno y los disolventes se retiran por evaporación. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 8/2 de diclorometano/metanol). Se obtienen 0,15 g de (S)-2-{3-etil-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionato de metilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 100 %.

8-4 Ácido 2-{3-etil-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propiónico

Se diluyen 150 mg (0,4 mmol) de (S)-2-{3-etil-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionato de metilo en 4 ml de THF y 1 ml de agua, y se añaden 150 mg (6 mmol) de hidróxido de litio. La mezcla se calienta durante 10 minutos a 100 °C en un reactor de microondas. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se purifica sobre una capa de gel de sílice (eluyente: 1/1 de diclorometano/metanol). Se obtienen 100 mg de ácido 2-{3-etil-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propiónico en forma de un polvo de color amarillo pálido con un rendimiento del 69 %.

8-5 4-Ciclohexilpiperidin-4-carboxilato trifluoroacetato de etilo

Se disuelven 0,34 g (1 mmol) de piperidin-1-terc-butoxicarbonil-4-ciclohexil-4'-carboxilato de etilo (consúltese preparación 3-1-1) en 4 ml de una mezcla 80/20 de diclorometano/ácido trifluoroacético. La solución se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después se evapora en una atmósfera de nitrógeno. Se obtienen 0,5 g en forma de un aceite incoloro y se usan en la siguiente etapa sin purificación adicional.

8-6 4-ciclohexil-1-[2-{3-etil-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

Se diluyen 66 mg (0,19 mmol) de trifluoroacetato de 4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo en 3 ml de diclorometano y 3 ml de dimetilformamida, y se añaden 67 mg (0,21 mmol) de TBTU y 75 mg (0,21 mmol) de ácido 2-{3-etil-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propiónico y 0,06 ml (0,38 mmol) de diisopropiletilamina. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se añade una solución acuosa 1 N de NaOH y los productos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca y después se evapora. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 95/5 de diclorometano/metanol). Se obtienen 34 mg de 4-ciclohexil-1-[2-{3-etil-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 30 %.

HPLC: (método F); Tiempo de retención: 20,72 min, 91 %, M + H: 582.

Ejemplo 9: N-Ciclopropil-N-{1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-il}propionamida (compuesto 15)*9-1-1 4-Ciclopropilaminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

Se disuelve 1 g (5 mmol) de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 40 ml de etanol con 10 % de ácido acético. Se añaden 0,28 ml (4,2 mmol) de ciclopropilamina. Después de 30 minutos, se añaden 0,53 g (36 mmol) de NaBH₃CN y el medio de reacción se calienta durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se detiene mediante la adición de una solución acuosa de amoníaco y después los productos orgánicos se extraen con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y después se evapora. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 55/45 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 0,8 g de 4-ciclopropilamino-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 79 %.

9-1-2 4-(Ciclopropilpropionilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disuelven 0,8 g (3,3 mmol) de 4-ciclopropilaminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, 0,48 ml (3,3 mmol) de trietilamina y 0,56 ml (3,3 mmol) de cloruro de propionilo en 50 ml de THF. El medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo agua y después los productos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca y después se evapora. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 6/4 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 0,87 g de 4-(ciclopropilpropionilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 89 %.

9-1-3 N-Ciclopropil-N-piperidin-4-ilpropionamida

Se disuelven 0,87 g (2,9 mmol) de 4-(ciclopropilpropionilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 8 ml de una mezcla 80/20 de DCM/MeOH. La solución se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después se vierte en una solución 1 N de NaOH y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después se evapora. Se obtienen 290 mg de producto en bruto y se usan en la siguiente etapa sin purificación adicional.

9-2 N-Ciclopropil-N-{1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-il}propionamida

Se disuelven 100 mg (0,51 mmol) de N-ciclopropil-N-piperidin-4-ilpropionamida, 170 mg (0,51 mmol) de ácido 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propanoico (consúltese preparación 2-3), 108 mg (0,56 mmol) de EDC y 76 mg (0,56 mmol) de HOBT en 5 ml de DMF en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche, y después la solución se lava con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa 1 N de NaOH y después se seca y se evapora. El producto en bruto obtenido se purifica por HPLC preparativa (consúltese condiciones en página 38). Se obtienen 2 mg de N-ciclopropil-N-{1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-il}-propionamida con un rendimiento del 8 %.

HPLC: (método G); Tiempo de retención: 12,46 min, 92 %, M + H: 511.

Ejemplo 10: Trifluoroacetato de 1-[2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea (compuesto 17):*10-1-1 4-Fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-4-carbonitrilo*

Se añaden 17,2 g (89,8 mmol) de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo disueltos en 150 ml de diclorometano a una solución de 20 g (89,8 mmol) de 4-fenilpiperidin-4-carbonitrilo y 28 ml de trietilamina en 200 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 200 ml de agua, y después se extra con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se recoge en éter dietílico y se retira por filtración. Se obtienen 30,3 g de 4-fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-4-carbonitrilo en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 99 %.

10-1-2 1-[4-Fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-4-il]-butan-1-ona

Se añaden 88 ml (176 mmol) de cloruro de n-propilmagnesio a una solución de 30 g (88 mmol) de 4-fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-4-carbonitrilo en 500 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agita durante 6 horas a 65-70 °C y después durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 100 ml de tetrahidrofurano, y después se hidroliza con una solución 1 N de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se seca sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se recoge en éter dietílico y se retira por filtración. Se recuperan 1,38 g de material de partida. El filtrado se concentra a sequedad y después se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 80/20 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 17,8 g de 1-[4-fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-4-il]-butan-1-ona en forma de un polvo de color

con un rendimiento del 50 %.

10-1-3 Clorhidrato de 4-butiril-4-fenilpiperidina

5 Se suspenden 10 g (26 mmol) de 1-[4-fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-4-il]-butan-1-ona en 64 ml de ácido sulfúrico y 32 ml de agua. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 48 horas. La reacción se supervisa por HPLC. Se añaden 50 ml de etanol para homogeneizar el medio de reacción, seguido de 40 ml de ácido sulfúrico, y se continúa calentando durante 24 horas. La reacción se detiene mediante la adición a hielo, se basicifica con una solución de hidróxido sódico y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se recoge en éter dietílico y se precipita con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. Se obtienen 3,8 g de clorhidrato de 4-butiril-4-fenilpiperidina en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 55 %.

10-1-4 1-(4-Ciclohexilpiperidin-4-il)butan-1-ona

15 En una bomba Parr a una presión de hidrógeno de 6 Bar, se añaden 100 mg de rodio sobre alúmina y 0,2 ml de ácido acético a una solución de 100 mg (0,5 mmol) de clorhidrato de 4-butiril-4-fenilpiperidina en 10 ml de dioxano. El medio de reacción se calienta a 80 °C durante 12 horas. La reacción se detiene y después se filtra a través de Celite y se lava con diclorometano. Los disolventes se retiran por evaporación y el residuo se recoge en agua, se basicifica con una solución 1 N de hidróxido sódico y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 9/1 diclorometano/metanol). Se obtienen 51,2 mg de 1-(4-ciclohexilpiperidin-4-il)-butan-1-ona en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 61 %.

10-2 Trifluoroacetato de 1-[2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea

25 Se añaden 29 mg (0,22 mmol) de HOBt y 41 mg (0,22 mmol) de EDC a una solución de 62,5 mg (0,19 mmol) de ácido 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propanoico (consúltese preparación 2-3) y 43,7 mg (0,19 mmol) de 1-(4-ciclohexilpiperidin-4-il)butan-1-ona en 2 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 10 ml de agua, y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se purifica por HPLC preparativa (consúltese condiciones en página 38). Se obtienen 63,7 mg de trifluoroacetato de 1-[2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento del 59 %.

35 HPLC: (método J); Tiempo de retención: 21,49 min, 97 %, M + H: 552.

Ejemplo 11: 1-[2-(4-Butoxi-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea (compuesto 18):

11-1-1 4-Hidroxi-4-fenilpiperidin-1-terc-butoxicarbonilo

45 Se disuelven 2,5 g (12,5 mmol) de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 100 ml de THF y se sumergen en un baño a -50 °C. Se añaden 40 ml (40 mmol) de una solución de bromuro de fenilmagnesio. Después de agitar durante 1 hora 30 minutos, se añade una solución saturada de NH₄Cl y después el medio de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con ácido cítrico al 5 % y después se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 7/3 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 1,84 g en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 53 %.

11-1-2 4-Butoxi-4-fenilpiperidin-1-terc-butoxicarbonilo

50 Una solución de 500 mg (1,80 mmol) de 4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-terc-butoxicarbonilo disuelto en 7,5 ml de DMF se sumerge en un baño a 0 °C, al que se le añaden 196 mg (4,90 mmol) de NaH al 60 % y después 1 ml (8,7 mmol) de *n*-yodobutano. Después de agitar durante 3 horas, se añaden 206 mg más de NaH al 60 % y 1 ml de *n*-yodobutano. Después de 5 días, el medio de reacción se extrae con acetato de etilo y se lava con una solución saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 9/1 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 233 mg en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 39 %.

11-1-3 4-Butoxi-4-ciclohexilpiperidin-1-terc-butoxicarbonilo

60 Una solución que contiene 178 mg de Rh al 5 %/Al₂O₃, 0,35 ml de ácido acético y 220 mg (0,66 mmol) de 4-butoxi-4-fenilpiperidin-1-terc-butoxicarbonilo en 18 ml de dioxano se pone en una atmósfera de 6 bar de hidrógeno a 80 °C durante 18 horas. El medio de reacción se filtra, se lava con diclorometano y se concentra. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 95/5 de heptano/EtOAc). Se obtienen 139 mg en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 62 %.

11-1-4 Trifluoroacetato de 4-butoxi-4-ciclohexilpiperidina

A una solución que contiene 139 mg (0,41 mmol) de 4-butoxi-4-ciclohexilpiperidin-1-*terc*-butoxicarbonilo disuelto en 8 ml de diclorometano se le añaden 2 ml de ácido trifluoroacético. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentra. Se obtienen 241 mg en forma de un aceite incoloro y se usan en la siguiente etapa sin purificación adicional.

11-2 1-[2-(4-Butoxi-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea

A 69 mg (0,21 mmol) de ácido 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propanoico (consúltese preparación 2-3) disueltos en 2 ml de DMF se añade una solución de 71 mg (0,20 mmol) de trifluoroacetato de 4-butoxi-4-ciclohexilpiperidina en 1,5 ml de DMF, 44 mg (0,23 mmol) de EDC y 33 mg (0,24 mmol) de HOBt. Después de 2 horas 30 minutos, el medio de reacción se hidroliza con una solución acuosa al 2 % de ácido cítrico y después se extrae con diclorometano. Después, la fase orgánica se lava con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. Este aceite se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 8/2 de DCM/MeOH). 25 mg de 1-[2-(4-butoxi-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea con un rendimiento del 22 %.

RMN ¹H/DMSO_{D6} 100 °C: δ = 0,87-0,94 (m, 4H); 1,06-1,23 (m, 5H); 1,33-1,68 (m, 12H); 1,72-1,80 (m, 3H); 2,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 2,71-2,83 (m, 4H); 2,91-3,09 (m, 2H); 3,19-3,28 (m, 4H); 3,73 (s, 3H); 4,84 (c a, J = 6,4-8,4 Hz, 1H); 5,96-6,02 (m, 2H); 6,79 (d, J = 5,6 Hz, 2H); 6,82 (s, 1 H); 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,58 (s, 1H).

Ejemplo 12: 4-Etil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo (compuesto 24):*12-1-1 4-Etil-4-etoxicarbonilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo*

Se disuelven 0,2 g (0,78 mmol) de 4-etoxicarbonilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 4 ml de THF a -10 °C. Se añaden gota a gota 0,8 ml (1,56 mmol) de diisopropilamida de litio. Después de 15 minutos, se añaden 0,09 ml (1,2 mmol) de yodoetano y la mezcla se calienta a temperatura ambiente. Se agita durante 30 minutos y después se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y después se concentra a sequedad. El aceite obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 95/5 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 183 mg de 4- etil-4-etoxicarbonilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 82 %.

12-1-2 Trifluoroacetato de 4-etoxicarbonil-4-etilpiperidina

Se diluyen 183 mg (0,64 mmol) de 4-etil-4-etoxicarbonilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 4 ml de una mezcla 8/2 de diclorometano/ácido trifluoroacético. La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y después los disolventes se retiran por evaporación. Se obtienen 140 mg de trifluoroacetato de 4-etoxicarbonil-4-etilpiperidina en forma de un aceite con un rendimiento del 73 %.

12-2 4-Etil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

Se disuelven 0,194 g (0,59 mmol) de 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propanoico (consúltese preparación 2-3), 140 mg (0,47 mmol) de trifluoroacetato de 4-etoxicarbonil-4-etilpiperidina, 124 mg (0,65 mmol) de EDC y 88 mg (0,65 mmol) de HOBt en 4 ml de DMF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. El medio de reacción se lava con una solución acuosa 1 N de NaOH y después se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca y se evapora.

El aceite obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 90/10 de DCM/MeOH). Se obtienen 89 mg de 4-etil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 30 %.

HPLC: (método M); Tiempo de retención: 9,32 min, 93 %, M + H: 500.

Ejemplo 13: Trifluoroacetato del ácido ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxílico (compuesto 26)*13-1 Trifluoroacetato del ácido 4-ciclohexilpiperidin-4-carboxílico*

A una solución que contiene 480 mg (1,54 mmol) de ácido piperidin-1-*terc*-butoxicarbonil-4-ciclohexil-4'-carboxílico disuelto en 3 ml de diclorometano se le añade a temperatura ambiente 1 ml de ácido trifluoroacético. Después de retirar por evaporación los disolventes, el aceite obtenido se usa en la siguiente etapa.

13-2 Trifluoroacetato del ácido ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxílico

A una solución que contiene 93 mg (0,28 mmol) de ácido 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propanoico y 100 mg (0,31 mmol) de trifluoroacetato del ácido 4-ciclohexilpiperidin-4-carboxílico en 0,8 ml de dimetilformamida se le añaden 0,16 ml de diisopropiletilamina y 90 mg (0,28 mmol) de TBTU. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detiene añadiendo agua, y los compuestos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca y se evapora. El aceite obtenido se purifica por HPLC preparativa (consúltense condiciones en página 38). Se obtienen 35 mg de trifluoroacetato del ácido ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxílico con un rendimiento del 19 %.

HPLC: (método I); Tiempo de retención: 14,75 min, 96 %, M + H: 526.

Ejemplo 14: Trifluoroacetato 1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-[3-(2-metilciclohexil)-3-propoxiazetidín-1-il]-2-oxoetil]urea (compuesto 27)**14-1-1-3-(2-Metilciclohexil)-3-propoxiazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Se introducen una bomba Parr 170 mg (0,56 mmol) de 3-(2-metilciclohexil)-3-propoxiazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo como se describen en el Ejemplo 6-1-2, 48 mg de rodio al 5 % sobre alúmina, 5 ml de metanol y 0,6 ml de ácido acético. El medio se agita a una presión de 4 bares de hidrógeno a 90 °C durante 7 días. El medio de reacción se filtra y se enjuaga con diclorometano, y después se concentra a sequedad. El producto en bruto se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 95/5 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 96 mg de 3-(2-metilciclohexil)-3-propoxi-azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 55 %.

14-1-2 Trifluoroacetato de 3-(2-metilciclohexil)-3-propoxiazetidina

Se disuelven 91 mg (0,29 mmol) de 3-(2-metilciclohexil)-3-propoxiazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo en 8 ml de diclorometano. El medio de reacción se sumerge en un baño de hielo. Se añaden 2 ml de ácido trifluoroacético. Después de 1 hora, los disolventes se retiran por evaporación. Se usan 113 mg en forma de un aceite de color pardo en la siguiente etapa sin purificación adicional.

14-2 Trifluoroacetato de 1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-[3-(2-metilciclohexil)-3-propoxiazetidín-1-il]-2-oxoetil]urea

A 97 mg (0,29 mmol) de ácido 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propanoico (consúltense preparación 2-3) disuelto en 2 ml de DMF se le añaden 94 mg (0,29 mmol) de trifluoroacetato de 3-(2-metilciclohexil)-3-propoxiazetidina, 70 mg (0,37 mmol) de EDC y 45 mg (0,33 mmol) de HOBt. Después de 3 horas, el medio de reacción se hidroliza con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y después se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se purifica por HPLC preparativa. Se obtienen 33 mg de trifluoroacetato de 1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-[3-(2-metilciclohexil)-3-propoxiazetidín-1-il]-2-oxoetil]urea con un rendimiento del 18 %.

RMN ¹H/DMSO_{D6} 100 °C: δ = 0,79-0,86 (m, 3H); 0,88-0,95 (m, 3H); 1,10-1,30 (m, 2H); 1,40-1,50 (m, 8H); 1,63-1,73 (m, 2H); 1,98-2,05 (m, 1H); 2,78 (c a, J = 6,8-8,8 Hz, 5H); 3,22-3,38 (m, 2H); 3,56-3,70 (m, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,80-4,20 (m, 1H); 4,34 (t a, J = 7,2 Hz, 1 H); 5,90-6,20 (m, 2H); 6,85 (d a, 2H); 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,31 (s, 1 H); 8,82 (s, 1 H).

Ejemplo 15: 1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-(3-pentil-3-fenilazetidín-1-il)etil]urea (compuesto 29)**15-1-1 2-Fenilheptanonitrilo**

A una suspensión de 2 g de NaH al 60 % en 50 ml de DMF enfriada 0 °C se le añaden gota a gota 5 g (42,7 mmol) de fenilacetónitrilo. Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C, se añaden gota a gota 5,32 ml (42,7 mmol) de bromopentano. El medio de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y después se trata con hielo y se extrae con éter etílico. La fase orgánica se lava con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a presión traducida. Se obtiene un aceite de color naranja y se purifica por destilación fraccionada a presión reducida (70-75 °C a 1 x 10⁻¹ mbar). Se obtiene 5,14 g en forma de un aceite de color naranja con un rendimiento del 64 %.

15-1-2 2-Hidroximetil-2-fenilheptanonitrilo

A una suspensión de 1,34 g de NaH al 60 % en 50 ml de DMF enfriada a 0 °C se añaden 5,14 g (27,4 mmol) de 2-fenilheptanonitrilo. Después de agitar durante 30 minutos, se añaden en porciones 7,6 g (220 mmol) de paraformaldehído. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 horas y después se hidroliza con

hielo y se extrae con éter dietílico. La fase orgánica se lava con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a presión reducida. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 8/2 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 4,24 g en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 71 %.

5

15-1-3 2-Ciano-2-fenilheptil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

A una solución que contiene 4,24 g (19,5 mmol) de 2-hidroximetil-2-fenilheptanonitrilo en 25 ml de diclorometano se le añaden 4,1 g (21,5 mmol) de cloruro de p-toluenosulfonilo y 6 ml de trietilamina. El medio de reacción se agita durante 15 horas a temperatura ambiente y después se trata con una solución 1 N de ácido clorhídrico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a presión reducida. Se obtiene un aceite de color amarillo y se precipita en una mezcla 9/1 de heptano/éter diisopropílico. El precipitado formado se retira por filtración y se enjuaga con éter diisopropílico. Se obtienen 5,26 g en forma de un polvo de color beige con un rendimiento del 72 %.

10

15

15-1-4 3-Pentil-3-fenilazetidina

A una solución que contiene 5,26 g (14,1 mmol) de 2-ciano-2-fenilheptil éster del ácido tolueno-4-sulfónico en 25 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno se le añaden cuidadosamente 600 mg (15,5 mmol) de polvo de LiAlH_4 . El medio de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y después se trata con una pasta de sulfato sódico (agua caliente + Na_2SO_4). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, las sales formadas se retiran por filtración y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se recoge en diclorometano y se lava con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a presión reducida. Se obtienen 2,90 g de un aceite incoloro y se usan en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

25

15-2 1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-(3-pentil-3-fenil-azetidina-1-il)etil]urea

Se disuelven 170 mg (0,837 mmol) de 3-pentil-3-fenilazetidina en 2 ml de DMF con 50 mg de ácido 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propanoico (consúltese preparación 2-3). A esta solución se le añaden 177 mg (0,920 mmol) de EDC y después 125 mg (0,920 mmol) de HOBt. El medio de reacción se agita durante 4 horas y después se trata con hidróxido sódico 1 N y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 90/10 de DCM/metanol). Se obtienen 180 mg de 1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-(3-pentil-3-fenilazetidina-1-il)etil]urea en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 41 %.

30

35

$\text{RMN}^1\text{H}/\text{DMSO-d}_6$ 100 °C: δ = 7,45 (s, 1H); 7,30 (m, 3H); 7,22 (m, 1H); 7,19 (m, 4H); 6,82 (m, 2H); 6,72 (s, 1 H); 5,99 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,90 (m, 1H); 4,38 (c, J = 7,2 Hz, 1H); 3,73 (m, 4H); 3,23 (m, 2H); 2,93 (m, 3H); 2,75 (d, J = 6 Hz, 2H); 2,61 (t, J = 6,80 Hz, 2H); 1,18 (m, 4H); 0,98 (m, 2H); 0,78 (t, J = 6,4 Hz, 3H).

40

Ejemplo 16:

1-[(R)-3-(4-Clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo (compuesto 30):

16-1 1-[(R)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-(4-clorofenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo

Se disuelven 3,1 g (10 mmol) de ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-clorofenil)propiónico, 1,9 g (11 mmol) de EDC, 1,5 g (11 mmol) de HOBt y 1,7 ml (20 mmol) de diisopropiletilamina en 80 ml de DMF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, y después se añaden 2,6 g (10 mmol) de piperidin-4-ciclohexil-4'-carboxilato de etilo (consúltese preparación 9-2) diluidos en 20 ml de DMF. Después de agitar durante 2 horas, se añaden 1,7 ml más (20 mmol) de diisopropiletilamina. La reacción se detiene añadiendo una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico. Los productos orgánicos se extraen con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con una solución acuosa 1 N de NaOH. La fase orgánica se seca y se evapora. Se obtienen 5,2 g de 1-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-clorofenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 75 %.

50

55

16-2 1-[(R)-2-amino-3-(4-clorofenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo

Se diluyen 0,26 g (0,5 mmol) de 1-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-clorofenil)-propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo en 4 ml de DCM y 1 ml de ácido trifluoroacético, y la solución se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después se inactiva añadiendo una solución acuosa 1 N de NaOH y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca y después se evapora. Se obtienen 200 mg de 1-[(R)-2-amino-3-(4-clorofenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 95 %.

60

65

16-3 1-((R)-3-(4-clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil)-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo

Se disuelven 200 mg (0,48 mmol) de 1-[(R)-2-amino-3-(4-clorofenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo y 105 mg (0,52 mmol) de cloroformiato de para-nitrofenilo en 5 ml de diclorometano. La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después la solución se vierte en una solución acuosa al 20 % de NH₄OH y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua y después se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El aceite incoloro obtenido se diluye en 5 ml de DMF, la mezcla se calienta a 80 °C, después se añaden 58 mg (0,52 mmol) de histamina y la solución se agita durante 5 minutos a 80 °C y durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y los productos orgánicos se extraen con DCM. La fase orgánica se lava con una solución acuosa 1 N de NaOH y después con agua. Después de secado sobre sulfato sódico y de evaporación, el producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 80/20 de DCM/MeOH). Se obtienen 40 mg de 1-((R)-3-(4-clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil)-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 15 %.

HPLC: (método N); Tiempo de retención: 11,01 min, 96 %, M + H: 558.

Ejemplo 17: Trifluoroacetato de**1-[2-(4-acetil-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-il-metil)urea (compuesto 32):***17-1-1 1-[4-Fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-4-il]propan-1-ona*

Se añaden 3,9 ml (2,94 mmol) de una solución 3 M de bromuro de etilmagnesio a una solución de 2 g (5,9 mmol) de 4-fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-4-carbonitrilo en 40 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 65-70 °C. La reacción se detiene y se hidroliza con una solución 1 N de ácido clorhídrico y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se recoge en acetato de etilo, a los que se le añade una solución 1 N de ácido clorhídrico y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. Se obtienen 2,16 g de 1-[4-fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-il]propan-1-ona en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 99 %.

17-1-2 Clorhidrato de 1-(4-fenilpiperidin-4-il)propan-1-ona

Se suspenden 2,1 g (5,6 mmol) de 1-[4-fenil-1-(tolueno-4-sulfonil)piperidin-4-il]propan-1-ona en 14 ml de ácido sulfúrico y 7 ml de agua. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 72 horas. La reacción se detiene mediante adición a hielo, y se basifica con una solución de hidróxido sódico y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se recoge en éter dietílico y se precipita con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. Se obtienen 1,04 g de clorhidrato de 1-(4-fenilpiperidin-4-il)propan-1-ona en forma de un polvo de color beige con un rendimiento del 73 %.

17-1-3 4-Fenil-4-propionilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añaden 470 mg (2,17 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo disueltos en 5 ml de diclorometano a una solución de 500 mg (1,97 mmol) de clorhidrato de 1-(4-fenilpiperidin-4-il)propan-1-ona y 0,7 ml (4,93 mmol) de trietilamina en 5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 10 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 80/20 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 582 mg de 4-fenil-4-propionil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 93 %.

17-1-4 4-Ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se introduce lo siguiente en una bomba Parr: 582 mg (1,83 mmol) de 4-fenil-4-propionilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, 300 mg de rodio sobre alúmina y 0,5 ml de ácido acético en 15 ml de dioxano. La mezcla de reacción se pone a una presión de hidrógeno de 6 bares y se agita a 80 °C durante 16 horas. La reacción se detiene, se filtra a través de Celite y se lava con diclorometano. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 95/5 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 549 mg de 4-ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 93 %.

17-1-5 Clorhidrato de 4-ciclohexil-4-propionilpiperidina

Se disuelven 549 mg (1,7 mmol) de 4-ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 2 ml (17 mmol) de cloruro de hidrógeno 4 N en acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se retiran por evaporación. El residuo se recoge en éter y se retira por filtración. Se obtienen 395 mg de

clorhidrato de 4-ciclohexil-4-propionilpiperidina en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 90 %.

17-2 1-[2-(4-Acetil-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-ilmetil)urea

5 Se añaden 58 mg (0,42 mmol) de HOBt y 81 mg (0,42 mmol) de EDC y después se añaden 0,2 ml (1,15 mmol) de diisopropiletilamina a una solución de 128 mg (0,38 mmol) de ácido 2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propiónico (consúltese preparación 2-3) y 62,9 mg (0,38 mmol) de clorhidrato de 4-ciclohexil-4-propionilpiperidina en 5 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 10 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se purifica por HPLC preparativa (consúltense condiciones en página 38). Se obtienen 98,5 mg de trifluoroacetato 1-[2-(4-acetil-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-ilmetil)-urea en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 48 %.

10 HPLC: (método N); Tiempo de retención: 9,98 min, 97 %, M + H: 538.

15

Ejemplo 18: Trifluoroacetato

1-[2-(4-ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxi-bencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-ilmetil)urea (compuesto 33):

20 *18-1-1 1-Tritil-1H-imidazol-4-carbaldehído:*

A una solución que contiene 1 g (10,4 mmol) de 1H-imidazol-4-carbaldehído y 3,18 g (11,4 mmol) de cloruro de tritilo suspendido en 28 ml de acetonitrilo se le añaden gota a gota 2,5 ml (17,7 mmol) de trietilamina. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añaden 30 ml de agua y el producto de reacción en bruto. Se obtienen 3,2 g en forma de un polvo de color beige y se usan en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

18-1-2 Piperidin-1-il-(1-tritil-1H-imidazol-4-il-metileno)amina:

A una solución que contiene 342 mg (1,01 mmol) de 1-tritil-1H-imidazol-4-carbaldehído y 100 mg (1,0 mmol) de piperidin-1-ilamina se añaden 3,5 ml de etanol y 1,5 ml de diclorometano. El medio de reacción se calienta a 80 °C durante 1 hora. Los disolventes se retiran por evaporación y se obtienen 450 mg de un polvo y se usan en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

18-1-3 Diclorhidrato de C-(1H-imidazol-4-il)metilamina

35

A una solución que contiene 450 mg de piperidin-1-il-(1-tritil-1H-imidazol-4-il-metileno)amina en 3,5 ml de cloruro de hidrógeno 3 N en acetato de etilo se añaden 90 mg de Pd al 10 %/C, 0,5 ml de THF y 0,9 ml de etanol. El medio de reacción se pone a una presión de hidrógeno de 6 bares y se calienta a 80 °C durante 3 horas. Después de retirar por filtración el catalizador y de retirar por evaporación los disolventes, el producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 6/4 de DCM/MeOH). Se obtienen 50 mg de diclorhidrato de C-(1H-imidazol-4-il)metilamina en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 29 %.

40

18-2 (S)-2-[3-(1H-imidazol-4-il-metil)ureido]-3-(4-metoxifenil)-propanoato de metilo

45 Se añaden 1,1 g (0,37 mmol) de (S)-3-(4-metoxifenil)-2-(4-nitrofenoxicarbonil-amino)propanoato de metilo (consúltese preparación 2-2) y 0,7 ml (0,37 mmol) de diisopropiletilamina en 5 ml de dimetilformamida 80 °C a una solución de 500 mg (0,37 mmol) de diclorhidrato de C-(1H-imidazol-4-il)metilamina en 15 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 80 °C. La reacción se detiene añadiendo 30 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se seca sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 80/20 de diclorometano/metanol). Se obtienen 279 mg de (S)- 2-[3-(1H-imidazol-4-il-metil)ureido]-3-(4-metoxifenil)propanoato en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 63 %.

50

18-3 Ácido 2-[3-(1-imidazol-4-ilmetil)ureido]-3-(4-metoxifenil)propiónico

55

Se añaden 351 mg (84 mmol) de hidróxido de litio monohidrato a una solución de 278 mg (8,4 mmol) de (S)-2-[3-(1H-imidazol-4-ilmetil)ureido]-3-(4-metoxifenil)propanoato de metilo en 5 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de agua. La mezcla de reacción se calienta durante 10 minutos a 100 °C en un reactor de microondas. La reacción se detiene añadiendo 2 ml de agua y 0,5 ml de ácido acético y después se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se concentra a sequedad y después el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 7/3 diclorometano/metanol). Se obtienen 261 mg de ácido 2-[3-(1H-imidazol-4-ilmetil)ureido]-3-(4-metoxifenil)propiónico en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento del 98 %.

60

18-4 Trifluoroacetato de 1-[2-(4-ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-ilmetil)urea

Se añaden 70 mg de (0,52 mmol) de HOBt y 99,4 mg (0,52 mmol) de EDC y después 0,25 ml (1,4 mmol) de diisopropiletilamina a una solución de 150 mg (0,47 mmol) de ácido 2-[3-(1H-imidazol-4-ilmetil)ureido]-3-(4-metoxifenil)propiónico y 123 mg (0,47 mmol) de 1-(4-ciclohexilpiperidin-4-il)propan-1-ona en 5 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 10 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiran por evaporación y después el residuo se purifica por HPLC preparativa (consúltense condiciones en página 38). Se obtienen 8,5 mg de trifluoroacetato de 1-[2-(4-ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-ilmetil)urea en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 4 %.

HPLC: (método N); Tiempo de retención: 9,93 min, 98 %, M + H: 524.

15 Ejemplo 19: 4-Ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo (compuesto 34):

19-1 1-[(R)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-(4-metoxifenil) propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo

A 3,22 g (10,9 mmol) de ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-metoxifenil)-propiónico disuelto en 20 ml de DMF se le añaden 2,29 g (12,0 mmol) de EDC, 1,62 g (12,0 mmol) de HOBt, 2,62 g (10,9 mmol) de 4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo (consúltense preparación 3-1-2) y 4,6 ml (32,7 mmol) de trietilamina. Después de agitar durante 2 horas 30 minutos, la reacción se detiene añadiendo una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y los productos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 7/3 de heptano/EtOAc). Se obtienen 3,70 g de 1-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexil-piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 66 %.

19-2 1-[(R)-2-Amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo

A 3,7 g (7,16 mmol) de 1-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo disuelto en 30 ml de DCM, sumergido en un baño a 0 °C se le añaden 10 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 1 hora 30 minutos, los disolventes se retiran por evaporación. El medio de reacción se lava con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se extrae con DCM. Después, la fase orgánica se lava con agua y después se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. Se obtienen 2,74 g de 1-[(R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 92 %.

19-3 4-Ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

A 2,35 g (5,64 mmol) de 1-[(R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo en 25 ml de DCM sumergido en un baño de agua fría se le añaden 1,25 g (6,21 mmol) de cloroformiato de 4-nitrofenilo. Después de calentar a temperatura ambiente, el medio de reacción se calienta durante 1 hora. La reacción se detiene añadiendo una solución acuosa NH₄OH y los compuestos orgánicos se extraen con DCM. Después, la fase orgánica se lava con agua y después se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se disuelve en 25 ml de DMF a 80 °C y después se añaden 0,70 g (6,3 mmol) de histamina. Después de 15 minutos, la reacción se detiene añadiendo una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y los compuestos orgánicos se extraen con DCM. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 86/14 de DCM/MeOH). Se obtienen 1,48 g de 4-ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 47 %.

RMN ¹H/DMSO_{D6} 100 °C: δ = 0,87-1,28 (m, 10H); 1,50-1,70 (m, 3H); 1,71-1,74 (m, 2H); 1,80-2,00 (m, 2H); 2,54-2,63 (m, 2H); 2,71-2,83 (m, 2H); 3,24 (c a, J = 6,4-6,8 Hz, 1 H); 3,74 (s, 3H); 3,75-4,05 (m, 4H); 4,12 (c a, J = 6,8-7,2 Hz, 2H); 4,81 (c a, J = 6,8-8,0 Hz, 1 H); 5,93 (t a, J = 4,8-5,6 Hz, 1 H); 6,01 (d a, J = 8,0 Hz, 1 H); 6,73 (s, 1 H); 6,82 (d a, J = 8,4 Hz, 2H); 7,08 (d a, J = 7,6 Hz, 2H); 7,44 (s, 1 H); 11,45 (s a, 1H).

60 Ejemplo 20: 1-[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea (compuesto 40):

20-1 1-(4-Ciclohexilpiperidin-4-il)butan-1-ona

Se diluyen 2,5 g (7,4 mmol) de 4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (consúltense preparación 17-1-4) en una mezcla que comprende 40 ml de diclorometano y 8 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y después la reacción se detiene añadiendo una solución acuosa 1 N de NaOH

y los compuestos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca y después se concentra. Se obtienen 2,1 g de 1-(4-ciclohexilpiperidin-4-il)butan-1-ona en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 100 %.

5 20-2 [(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]carbamato de *terc*-butilo

Se disuelven 2,1 g (8,9 mmol) de 1-(4-ciclohexilpiperidin-4-il)butan-1-ona, 2,6 g (8,9 mmol) de (R)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-metoxifenil)propiónico, 1,88 g (9,8 mmol) de EDC y 1,2 g (9,8 mmol) de HOBT en 30 ml de DMF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se lava con una solución acuosa al 2,5 % de ácido cítrico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución 10 N de NaOH y después se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El producto en bruto se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 70/30 heptano/acetato de etilo). Se obtienen 1,4 g de [(R)-2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]carbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 31 %.

15

20-3 1-{1-[(R)-2-Amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-il}-butan-1-ona

Se ponen 1,4 g (2,7 mmol) de [(R)-2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]carbamato de *terc*-butilo en una mezcla compuesta de 40 ml de DCM y 8 ml de ácido trifluoroacético. El medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después la reacción se detiene añadiendo una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y después se filtra y se concentra. Se obtienen 1,24 g de 1-{1-[(R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-il}butan-1-ona en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 100 %.

25

20-4 1-[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea

Se disuelven 1,24 g (3 mmol) de 1-{1-[(R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-il}butan-1-ona y 660 mg (3,3 mmol) de cloroformiato de para-nitrofenilo se disuelven en 40 ml de diclorometano a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y después la reacción se detiene añadiendo una solución acuosa al 20 % de amoniaco y los productos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua y después se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El sólido de color blanco obtenido se disuelve en 20 ml de DMF, la mezcla se calienta a 80 °C, después se añaden 0,367 g (3,3 mmol) de histamina y la solución se agita durante 5 minutos a 80 °C y durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo una solución acuosa 1 N de NaOH y el medio de reacción se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con agua y después se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 80/20 de DCM/MeOH). 1,1 g de 1-[(R)-2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 67 %.

30

RMN ¹H/DMSO_{D6} 100 °C: δ = 0,87-1,22 (m, 10H); 1,38-1,54 (m, 5H); 1,59-1,62 (m, 2H); 1,70-1,73 (m, 2H); 1,85-1,98 (m, 2H); 2,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,70-2,94 (m, 2H); 3,24 (c a, J = 6,4-6,8 Hz, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,75-4,05 (m, 4H); 4,79 (c a, J = 6,8-8,0 Hz, 1 H); 5,92 (t a, J = 4,8-5,6 Hz, 1 H); 5,99 (d a, J = 8,0 Hz, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,81 (d a, J = 8,4 Hz, 2H); 7,07 (d a, J = 7,6 Hz, 2H); 7,44 (s, 1H); 11,45 (s a, 1H).

45

Ejemplo 21: 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]ureido}propionil)piperidin-4-carboxilato de etilo (compuesto 45):

50 21-1 1-[(R)-2-*terc*-Butoxicarbonilamino-3-(3A-diclorofenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo

Se ponen 0,5 g (2,1 mmol) de piperidin-4-ciclohexil-4'-carboxilato de etilo (consúltese preparación 3-1-2), 0,7 g (2,1 mmol) de Boc-3,4-dicloro-D-fenilalanina, 0,31 g (2,3 mmol) de HOBT, 0,44 g (2,3 mmol) de EDC y 0,73 ml (4,2 mmol) de diisopropiletilamina en 5 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después se lava con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico acuoso y después con agua y se seca sobre sulfato sódico, se filtra y finalmente se concentra a sequedad. El aceite obtenido se somete a cromatografía (eluyente: 5/5 de heptano/acetato de etilo). Se obtienen 300 mg de 1-[(R)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(3,4-diclorofenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo con un rendimiento del 26 %.

60 21-2 1-[(R)-2-Amino-3-(3,4-diclorofenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo

Se diluyen 300 mg (0,54 mmol) de 1-[(R)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(3,4-dicloro-fenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo en 5 ml de una solución 2/1 de diclorometano/ácido trifluoroacético. Después de 2 horas, la mezcla se vierte en una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y después se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y después se filtra y se concentran a sequedad. Se obtienen 210 mg de 1-[(R)-2-amino-3-(3,4-

65

diclorofenil]propionil]-4-ciclo-hexilpiperidin-4-carboxilato de etilo con un rendimiento del 86 %.

21-3 bis(Trifluoroacetato) de 4-(3-aminopropil)-1H-imidazol-1-io

5 Se disuelven 0,5 g (1,4 mmol) de 3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propilamina en 8 ml de diclorometano con 2 ml de ácido trifluoroacético. Después de 2 horas, el medio se concentra. El sólido de color beige obtenido se recoge en EtOAc y agua, y después la fase acuosa se concentra a sequedad. Se obtienen 0,3 g de bis(tri-fluoroacetato) de 4-(3-aminopropil)-1H-imidazol-1-io con un rendimiento del 61 %.

10 *21-4 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]ureido}propionil)piperidin-4-carboxilato de etilo*

15 Se disuelven 0,07 g (0,15 mmol) de 1-[(R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo y 34 mg (0,17 mmol) de clorofornio de para-nitrofenilo en 5 ml de diclorometano. La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después la solución se vierte en agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a sequedad. El aceite incoloro obtenido se diluye en 5 ml de dimetilformamida, la mezcla se calienta a 80 °C y se añaden 57 mg (0,16 mmol) de bis(trifluoroacetato) de 3-(1H-imidazol-4-il)propilamina con 0,05 ml (0,3 mmol) de diisopropilamina. La solución se agita durante 5 minutos a 80 °C y durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y después se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua y después se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a sequedad. El aceite obtenido se somete a cromatografía (eluyente: 90/10 de DCM/MeOH). Se obtienen 40 mg de 4-ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]ureido}-propionil)piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 44 %.

25 RMN ¹H/DMSO_{D6} 100 °C: δ = 0,92-1,20 (m, 6H); 1,22 (t, 3H, 7,2 Hz); 1,27 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 1,72-1,84 (m, 3H); 1,98 (m, 3H); 2,82-3,22 (m, 6H); 3,64 (m, 4H); 3,93 (t, 2H, 6,8 Hz); 4,14 (cuad., 2H, 7,2 Hz); 4,87 (cuad., 1H, 6,4 Hz); 6,01 (m, 2H); 6,87 (s, 1 H); 7,07(s, 1 H); 7,18 (d, 1H, 6,8 Hz); 7,40 (d, 1H, 2,4 Hz); 7,47 (d, 1H, 8,4 Hz); 7,52 (s, 1H)

30 **Ejemplo 22:**

4-Ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-tioureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo (compuesto 47):

22-1 Trifluoroacetato de 1-[(R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo

35 A 10 g (19,4 mmol) de 1-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-metoxifenil)-propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo (consúltese preparación 19-1) en 80 ml de diclorometano se añaden, a temperatura ambiente, 20 ml de ácido trifluoroacético. El medio de reacción se agita durante 2 horas y después los disolventes se retiran por evaporación. Se añaden éter dietílico y unas gotas de diclorometano al aceite obtenido, y el sólido obtenido se retira por filtración y después se seca. Se obtienen 8 g de trifluoroacetato de 1-[(R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo con un rendimiento del 78 %.

22-2 4-Ciclohexil-1-[(R)-2-isotiocianato-3-(4-metoxifenil)propionil]-piperidin-4-carboxilato de etilo

45 A 500 mg (0,94 mmol) de trifluoroacetato de 1-[(R)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo disuelto en 5 ml de CH₂Cl₂ y 0,5 ml (2,8 mmol) de diisopropililamina se añaden 219 mg (0,94 mmol) de O,O-bis(2-piridil)éster del ácido tiocarbónico. Después de agitar el medio de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente, los disolventes se retiran por evaporación y el producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 6/4 heptano/EtOAc). Se obtienen 421 mg de 4-ciclohexil-1-[(R)-2-isotiocianato-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 97 %.

22-3 4-ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tioureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin carboxilato de etilo

55 A 400 mg (0,87 mmol) de 4-ciclohexil-1-[(R)-2-isotiocianato-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo en 5 ml de DMF se añaden 97 mg (0,87 mmol) de histamina y después 0,130 ml (0,87 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno. El medio de reacción se agita durante 2 horas y después se hidroliza añadiendo una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico. Los compuestos orgánicos se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto en bruto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 80/20 de CH₂Cl₂/MeOH). Se obtienen 265 mg de 4-ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tioureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color amarillo pálido con un rendimiento del 53 %.

60 HPLC: (método U); Tiempo de retención: 16,05 min, 95 %, M + H: 569.

65 La tabla I ilustra los ejemplos de compuestos de acuerdo con la invención.

En esta tabla:

- en la columna "sal", TFA representa un compuesto en forma de trifluoroacetato
- pureza (%) representa la pureza del producto obtenido del espectro de HPLC
- 5 - masa (M + H) representa la masa + H obtenida del espectro de masas asociado con el pico de HPLC del producto esperado

Tabla I:

Nº	Nombre	Sal	Pureza (%)	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa (M+H)	método de HPLC usado	RMN ¹ H/DMSOD6 100 °C:	Ruta sintética usada: hace referencia a nº de
1	1-[(S)-2-(4-Butiril-4-fenilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea	TFA	98,0	15,67	545	A1		1
2	1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-8-il)etil]urea						δ = 1,66 (d1, J = 13,2 Hz, 2H); 2,24- 2,32 (m, 1H); 2,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,75 (dd, J- 13,6 Hz, J-6,8 Hz, 1H); 2,86-2,93 (m, 5H); 3,22 - 3,28 (m, 2H); 3,42-3,73 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 4,60 (s, 2H); 4,87 (cl, J = 7,2 Hz, 1 H); 5,94 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 6,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,77-6,83 (m, 5H); 7,07- 7,13 (m, 2H); 7,21 (t, J - 7,6 Hz, 2H); 7,11 (s, 1H), 8,334 (s, 1H).	2
3	1-[2-(4-Ciano-4-fenilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea						δ = 1,92-2,13 (m, 2H); 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,72-2,99 (m, 8H); 3,26 (cl, J = 5,6 - 7,2 Hz, 2H); 3,67 (s, 3H); 4,87 (cl, J = 8,4 Hz, 1H); 5,95 (tl, 1H); 6,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,83 (d, J - 8,8 Hz, 2H); 7,11-7,14 (m, 2H); 7,34-7,53 (m, 7H).	2
4	1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil]urea						δ = 1,72-1,76 (m, 2H); 2,64 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 2,67-2,96 (m, 8H); 3,26 (cl, J = 5,6 -7,2 Hz, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,89 (cl, J = 8,4 Hz, 1H); 5,96 (tl, J = 5,6 Hz, 1H); 6,04 (d, J- 8,8 Hz, 1H); 6,77 (s, 1H); 6,83-6,86 (m, 2H); 7,11-7,20 (m, 5H); 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 7,53 (s, 1H).	2
5	1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-piperidin-1-ilet] urea	TFA	90,0	13,16	400	A		2
6	4-Ciclohexil-1-[2-(3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido)-3-(4-metoxifenil)- propionil]-piperidin-4-carboxilato de etilo						δ = 0,87-0,90 (m, 2H); 1,07-1,37 (m, 13H?); 1,57-1,64 (m, 3H); 1,72-1,75 (m, 2H), 1,92-1,96 (m, 2H); 2,66-2,82 (m, 4H?); 3,29-3,35 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 4,13 (c, J = 6,8-7,2 Hz, 2H); 4,80 (m, 1H); 6,00-6,10 (m, 2H); 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,30 (s, 1H); 8,80 (s, 1H)	3

ES 2 486 316 T3

Nº	Nombre	Sal	Pureza (%)	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa (M+H)	método de HPLC usado	RMN ¹ H/DMSOD6 100 °C:	Ruta sintética usada: hace referencia a nº de
7	N-{1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-il}-N-fenil-propionamida						δ = 0,91 (t, J = 7,6 Hz, 3H); 1,01 -1,07 (m, 2H); 1,75-1,77 (m, 2H); 1,87 (c, J = 7,2 Hz, 2H); 2,54-2,79 (m, 6H?); 3,20 (cl, J = 6,0-6,8 Hz, 2H); 3,74 (s, 3H); 4,00-4,30 (m, 2H?); 4,53-4,59 (m, 1H); 4,76 (cl, J = 6,8-8,8 Hz, 1H); 5,87-5,94 (m, 2H); 6,74 (d1, J = 8,4 Hz, 3H); 6,99 (d1, J = 8,8 Hz, 2H); 7,12-7,14 (d1, 2H); 7,39-7,46 (m, 4H)	2
8	butirato de 1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]-3-fenilazetidín-3-ilo		86,0	12,15	534	B		4
9	1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4--metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo						δ = 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 1,35-1,41 (m, 1H?); 1,72-1,76 (m, 2H); 2,63 (1, J = 6,8 Hz, 2 H); 2,70-2,94 (m, 9H?); 3,25 (cl, J = 6 - 6,4 Hz, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,91-3,95 (m, 1H?); 4,09 (c, J = 7,2 Hz, 2H); 4,82 (cl, J = 7,6 Hz, 1H); 5,94 (tl, J = 5,6 Hz, 1H); 6,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,79-6,83 (m, 3H); 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,60 (si, 1H).	2
10	1-(2-(1H-Imidazol-4-il)etil)-3-(1-(4-metoxibencil)-2-[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]-2-oxoetil)urea						δ = 1,61-1,70 (m, 2H); 2,64 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 2,72-3,10 (m, 8H); 3,26 (cl, J = 6 - 6,8 Hz, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,88 (cl, J = 7,6 Hz, 1H); 5,97 (tl, J = 5,2 Hz, 1H); 6,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,78 (s, 1H); 6,82-6,99 (m, 5H); 7,11-7,19 (m, 3H); 7,55 (s, 1H).	2
11	1-(2-(3-Butoxi-3-fenilazetidín-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea		93,0	11,6	620	C		5
12	Metil 4-ciclohexil-1-(2-(3-(2-(1H-imidazo-4-il)etil]ureido)-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilamida		97,0	11,82	539	D		0
13	1-(2-(3-Ciclohexanocarbonil-azetidín-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-(2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea		86,0	12,36	482	E		7
14	4-ciclohexil-1-[2-(3-etil-3-(2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido)-3-(4-metoxifenil)propionil]-piperidina-4-carboxilato de etilo		91,0	20,72	582	F		8
15	N-Ciclopropil-N-(1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-il)propionamida		92,0	12,46	511	G		9
16	4-ciclohexil-1-(2-(3-(2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido)-3-fenil-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo	TFA	99,0	10,14	524	I		3
17	1-(2-(4-Butiril-4-ciclohexil-piperidín-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-(2-(3H-imidazol-4-il)-etil]urea	TFA	97,0	21,49	552	J		10

ES 2 486 316 T3

Nº	Nombre	Sal	Pureza (%)	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa (M+H)	método de HPLC usado	RMN ¹ H/DMSOD6 100 °C:	Ruta sintética usada: hace referencia a nº de
18	1-(2-(4-Butoxi-4-ciclohexil-piperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]urea						δ = 0,87-0,94 (m, 4H); 1,06-1,23 (m, 5H); 1,33-1,68 (m, 12H); 1,72-1,80 (m, 3H); 2,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 2,71-2,83 (m, 4H); 2,91-3,09 (m, 2H); 3,19-3,28 (m, 4H); 3,73 (s, 3H); 4,84 (cl, J = 6,4- 8,4 Hz, 1H); 5,96-6,02 (m, 2H); 6,79 (d, J = 5,6 Hz, 2H); 6,82 (s, 1H); 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,58 (s, 1H).	11
19	4-Ciclohexil-1-(2-(3-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)ureido)-2-fenil-acetil)piperidin-4-carboxilato de etilo		99,0	19,9	510	K		3
20	4-ciclohexil-1-(2-(3-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)ureido)-3-(4-metoxifenil)propionil)-piperidin-4-carboxilato de metilo						δ = 0,84-0,88 (m, 2H); 1,03-1,28 (m, 5H); 1,56-1,63 (m, 3H); 1,71-1,74 (m, 2H); 1,86-1,94 (m, 2H); 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,71-2,83 (m, 6H); 3,24 (cl, J = 6,0-6,8 Hz, 2H); 3,64 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,90-4,10 (m, 1H); 4,81 (cl, J = 6,0 - 8,4 Hz, 1H); 5,93 (tl, J = 5,2-5,6 Hz); 6,01 (d1, J = 8,8 Hz, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,45 (s, 1H); 7,97 (s, 1H).	3
21	1-[2-(4-Ciclohexil-4-etoxi-piperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea						δ = 0,88-0,93 (m, 2H); 1,06-1,29 (m, 8H); 1,36-1,68 (m, 7H); 1,72-1,76 (m, 2H); 2,62 (tl, J = 6,8-7,2 Hz, 2H); 2,71- 2,84 (m, 3H); 3,22-3,29 (m, 4H); 3,73 (s, 3H); 3,90-4,10 (m, 2H); 4,85 (cl, J = 6,4-8,0 Hz, 1H); 5,96 (tl, J = 5,2-6,0 Hz, 1H); 6,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,47 (s, 1H).	11
22	1-[2-(4-Acetil-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea	TFA	96,0	15,61	524	L		10
23	4-Ciclohexil-1-(2-(3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido)-2-fenil-acetil)piperidin-4-carboxilato de metilo		99,0	10,34	496	M		3
24	4-etil-1-[2-[3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido)-3-(4-metoxifenilo)propionil]-piperidin-4-carboxilato de etilo		93,0	9,32	500	M		12
25	1-[2-(4-Ciclohexil-4-propoxi-piperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea	TFA					δ = 0,90 (tl, J = 7,2-7,6 Hz, 4H); 1,17- 1,21 (m, 3H); 1,45-1,63 (m, 8H); 1,73- 1,76 (m, 2H); 2,71-2,83 (m, 6H); 3,00- 3,40 (m, 9H); 3,73 (s, 3H); 4,00-1,10 (m, 1H); 4,83 (tl, 1H); 5,90-6,10 (m, 2H); 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,32 (s, 1H); 8,82 (s, 1H).	11
26	Ácido ciclohexil-1-[2-[3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido)-3-(4-metoxifenil)propionil]-piperidin-4-carboxílico	TFA	96,0	14,75	526	L		13

Nº	Nombre	Sal	Pureza (%)	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa (M+H)	método de HPLC usado	RMN ¹ H/DMSOD6 100 °C:	Ruta sintética usada: hace referencia a n° de
27	1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-(1-(4-metoxibencil)-2-[3-(2-metil-ciclohexil)-3-propoxiazetidín-1-il]-2-oxoetil)urea	TFA					δ = 0,79-0,86 (m, 3H); 0,88-0,95 (m, 3H); 1,10-1,30 (m, 2H); 1,40-1,50 (m, 8H); 1,63-1,73 (m, 2H); 1,98-2,05 (m, 1H); 2,78 (cl, J = 6,8-8,8 Hz, 5H); 3,22- 3,38 (m, 2H); 3,56-3,70 (m, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,80-4,20 (m, 1H); 4,34 (tl, J = 7,2 Hz, 1H); 5,90-6,20 (m, 2H); 6,85 (d1, 2H); 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,31 (s, 1H); 8,82 (s, 1H).	14
28	4-ciclohexil-1-[2-[3-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)ureido]-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de propilo	TFA					δ = 0,85-0,92 (m, 5H); 1,02-1,24 (m, 5H); 1,59-1,65 (m, 5H); 1,69-1,73 (m, 2H); 1,85-1,94 (m, 2H); 2,48-2,54 (m, 1H); 2,69-2,81 (m, 5H); 3,29-3,3 1 (m, 2H); 3 72 (s, 4H); 3,90-4,06 (m, 4H); 4,78 (m, 1 H); 5,95-6,20 (m, 2H); 6,81 (d1, J = 7,2 Hz, 2H); 7,06 (d1, J = 7,6 Hz, 2H); 7,30 (s, 1H); 8,79 (s, 1H).	3
29	1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-(3-pentil-3-fenilazetidín-1-il)etil]urea	-	97,0	10,55	518	N		15
30	1-((R)-3-(4-clorofenil)-2-[3-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)ureido]-propionil)-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo	-	96,0	11,01	558	N		16
31	1-((S)-3-(4-clorofenil)-2-[3-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)ureido]-propionil)-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo	-	98,0	11	558	N		16
32	1-[2-(4-Ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea	TFA	97,0	9,98	538	N		17
33	1-(2-(4-Ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil)-3-(1H-imidazol-4-il)etilurea	TFA	98,0	9,93	324	N		16
34	4-Ciclohexil-1-((R)-2-(3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil)ureido]-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo	-						10
35	4-Ciclopropilmetil-1-(2-[3-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)ureido]-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo	TFA	2 picos: 69 % + 30 %	2 picos: 18,53 - 18,73	528	O		12
36	4-ciclohexil-(2-(3-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)ureido)-3-fenil-propil) piperidin-4-carboxilato de propilo	TFA	98,0	10,91	538	N		3
37	4-ciclopentil-1-[3-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)ureido]-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo	TFA	93,0	16,99	510	P		12
38	4-Ciclohexil-1-((S)-2-(3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido)-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo	TFA	98,0	9,92	540	O		12
39	4-Ciclohexil-1-((S)-2-(3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido)-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo		100,0	10,33	554	N		19

Nº	Nombre	Sal	Pureza (%)	Tiempo de retención de HPLC (min)	Masa (M+H)	método de HPLC usado	RMN ¹ H/DMSOD6 100 °C:	Ruta sintética usada: hace referencia a nº de
40	1-[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexil-piperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)urea	-					δ = 0,87-1,22 (m, 10H), 1,38-1,54 (m, 5H); 1,59-1,62 (m, 2H); 1,70-1,73 (m, 2H); 1,85-1,98 (m, 2H); 2,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,70- 2,94 (m, 2H); 3,24 (cl, J = 6,4-6,8 Hz, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,75-4,05 (m, 4H); 4,79 (cl, J = 6,8-8,0 Hz, 1H); 5,92 (dl, J = 4,8-5,6 Hz, 1H); 5,99 (d1, J = 8,0 Hz, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,81 (dl, J = 8,4 Hz, 2H); 7,07 (d1, J = 7,6 Hz, 2H); 7,44 (s, 1H); 11,45 (s1, 1H).	20
41	1-((R)-2-(4-Butilil-4-ciclohexil-piperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil)-3-(2-(1H-imidazol-4-il)-etil)urea	-	99,0	18,04	540	R		20
42	1-[(R)-1-Bencil-2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-2-il)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea	-	99,0	17,95	522	R		20
43	1-[(R)-2-(4-Butil-4-ciclohexil-piperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]urea	-	98,0	15,69	566	S		20
44	1-[(R)-2-(4-Butilil-4-ciclohexil-piperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-(2-(1H-imidazol-4-il)-etil)urea	-	92,0	16,64	559	S		20
45	4-Ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-(3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]ureido)propionil)piperidin-4-carboxitato de etilo	-			606		δ = 0,52-1,20(m, 6H); 1,22 (t, 3H, 7,2 Hz); 1,27 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 1,72-1,84 (m, 3H); 1,98 (m, 3H); 2,82-3,22 (m, 6H); 3,64 (m, 4H); 3,93 (t, 2H, 6,8 Hz); 4,14 (cuad., 2H, 7,2 Hz); 4,87 (cuad., 1H, 6,4 Hz); 6,01 (m, 2H); 6,87 (s, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,18 (d, 1H, 6,8 Hz); 7,40 (d, 1H, 2,4 Hz); 7,47 (d, 1H, 8,4 Hz); 7,52 (s, 1H)	21
46	4-Ciclohexil-1-((R)-3-(4-metoxifenil)-2-(3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]ureido)propionil)-piperidin-4-carboxitato de etilo	-			567		δ: 0,39 (m, 2H); 1,06 - 1,19 (m, 4H); 1,21 (m, 3H); 1,28 (m, 2H); 1,60 (m, 3H); 1,72 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 2,63 (t, 2H, 6,8 Hz); 2,76 (m, 6H); 3,21 (cuad., 2H, 6,8 Hz); 3,52 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 4,13 (cuad., 2H, 7,2 Hz); 4,82 (cuad., 1H, 7,6 Hz); 6,02 (m, 2H); 6,65 (s, 1H); 6,82 (d, 2H, 8 Hz); 7,08 (d, 2H, 8 Hz); 7,40 (s, 1H); 7,96 (s, 1H)	19
47	4-Ciclohexil-1-((R)-2-(3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tioureido)-3-(4-metoxifenil)propionil)piperidin-4-carboxitato de etilo	-	95,0	16,05	569	U		22

Ejemplo 23: Ensayo de transactivación

5 **Células:** Las líneas HEK293 se transfectaron con los vectores pCRE-Luc y hMC1R. Las células se cultivan a 37 °C y un 5% de CO₂, en medio DMEM suplementado con un 10% de suero fetal bovino.

10 **Principio del ensayo:** En presencia de un activador (agonista), el receptor de melanocortina activará la ruta del AMPc, el cual, por medio del vector CRE-Luc, dará lugar a la síntesis de luciferasa. Después de la adición de un tampón de lisis que contiene un sustrato de luciferasa luminiscente, se puede medir la luminiscencia que es proporcional al grado de activación o inhibición del receptor.

Ensayo de los productos: Los productos se disuelven en DMSO 10 mM. Se ensayan como la dosis respuesta a un 0,1% de DMSO final. El intervalo comprende 10 puntos y comienza en cero a 10 μ M con diluciones de cuatro veces. Para ensayar los agonistas, los productos se ensayan solos. Para determinar el comportamiento de los antagonistas, los productos de interés se ensayan en presencia de NDP-MSH 1 nM (agonista de referencia). Las células se inoculan a una tasa de 5.000 células por pocillo (placa de 384 pocillos) en medio DMEM libre de suero y se incuban una noche a 37 °C y un 5% de CO₂.

Los productos y el ligando de referencia (NDP-MSH) se añaden al día siguiente y las placas se reincuban durante 6 horas a 37 °C y un 5% de CO₂. Después de añadir el tampón de lisis que contiene luciferina, las placas se leen en una máquina Top-Count. Los resultados se normalizan como el porcentaje de actividad utilizando el 100% (células + NDP-MSH a 10 nM) y los controles como el 0% (células solas). Se calculó una CE50 para cada producto utilizando el software XLFit. Los resultados se dan en nM.

Compuesto N°	CE50 hMC1-R (nM)
34	60
40	120

Ejemplo 24: Ensayo de la estabilidad metabólica en presencia de microsomas hepáticos:

Microsomas hepáticos: Los microsomas son vesículas del retículo endoplásmico celular obtenidos tras la purificación del tejido hepático. Contienen enzimas de membrana (Citocromos P450) implicadas en el metabolismo oxidativo (fase I).

Principio del ensayo: En un medio de reacción tamponado a 37 °C, el producto de ensayo se incuba en presencia de los microsomas de diferentes especies. Se toman muestras del incubado a diferentes tiempos (cinéticas). La cuantificación por análisis CL/EM/EM hace posible medir la desaparición del producto parental que se asocia con la fase I del metabolismo hepático.

Ensayo de los productos: Los productos se disuelven en DMSO 10 mM. Se incuban a 10 μ M en presencia de los microsomas (0,5 mg/ml). El medio de reacción se forma con tampón fosfato 100 mM a pH 7,4, G6PDH (0,4 U/ml), 0,01% de ácido Plurónico y los cofactores MgCl₂ 5 mM, NADP y G6P (1,3 mM y 3,3 mM, respectivamente). Se toman muestras del medio de reacción a los 0, 5, 10, 15, 30 y 60 minutos. Cada vez, se para la reacción enzimática añadiendo metanol. Tras la centrifugación (3000 rpm, 30 minutos), las muestras se analizan por CL/EM/EM. La concentración del producto parental remanente se cuantifica durante un tiempo y se calcula la semivida de cada producto.

Compuesto N°	t _{1/2} (min)
34	3-4 min
40	3-4 min

Ejemplo 25: Log P y Log D por HPLC-MS

Definición:

Log P, también conocido como Log K_{ow}, (coeficiente de partición octanol/agua) posibilita la caracterización de la naturaleza lipofílica de una molécula.

$$\text{LogP} = \text{Log} (C_{\text{oct}}/C_{\text{agua}})$$

Al contrario que con Log P, Log D es una determinación a un pH determinado.

Preparación de las muestras

La molécula a 10⁻² en DMSO se coloca en una mezcla de octanol-agua (50/50 volumen/volumen).

Tras agitar durante diez horas, la muestra se centrifuga y se separan las dos fases con el fin de analizarlas. La fase de octanol se diluye con metanol antes del ensayo.

Las concentraciones de la molécula de ensayo en cada fase se determina por el análisis LC/MS/MS.

$$\text{LogP} = \text{Log} (\text{área}_{\text{oct}} * \text{factor de dilución} / \text{área}_{\text{agua}})$$

Compuesto N°	LogD (pH 6,5)
34	4
40	4,8

Ejemplo 26: Modulación de la pigmentación del pelo durante el crecimiento tras la depilación en ratones: (resultados en la tabla de la figura 2)

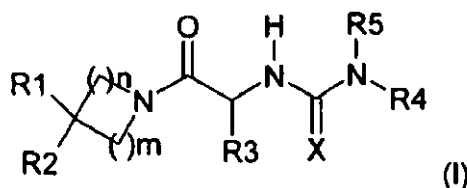
- 5 Se afeitaron ratones hembra B6.Cg-Ay de 8 semanas de edad y luego se sometieron a depilación con cera fría bajo anestesia gaseosa para sincronizar todos los folículos pilosos al principio de la fase anagénica.

10 Tras la depilación, se aplicaron tópicamente los agonistas MC1R diluidos al 5% en etanol cada día en el área depilada durante 11 días. Diecinueve días después de la depilación la pigmentación en el área de crecimiento de los pelos se midió por colorimetría: el valor L mide el color en un intervalo de escala desde el negro hasta el blanco (cuanto menor es el valor de L, más oscuro es el pelo).

	Valor de L a D 19	
	Media	EEM
Vehículo	56,33	0,10
Compuesto 34	27,42	0,48
Compuesto 40	31,00	1,45

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I)



5

donde:

10

15

20

25

30

R1 representa un átomo de hidrógeno, un arilo que es un fenilo o naftilo sin sustituir, un arilo sustituido que es un fenilo o un naftilo sustituido con uno o más grupos de átomos elegidos entre un alquilo, un alcoxi, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro, un alquilo, un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo o un cicloalquilalquilo, R2 representa un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un alquilo inferior que es una cadena basada en hidrocarburo saturado o insaturado, lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o una cadena insaturada que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, un alquilo inferior sustituido que es una cadena basada en hidrocarburo, saturada o insaturada, lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y está sustituida con uno o más átomos de halógeno o con un hidroxilo, o una cadena basada en hidrocarburo insaturado que contiene de 2 a 4 átomos de carbono y está sustituida con uno o más átomos de halógeno o con un hidroxilo, un alquilo superior que es una cadena basada en hidrocarburo saturado o insaturado, lineal o ramificada que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, un alquilo superior sustituido que es una cadena basada en hidrocarburo, saturada o insaturada, lineal o ramificada que contiene de 5 a 10 átomos de carbono y está sustituida con uno o más átomos de halógeno o con un hidroxilo, un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo, un alcoxi inferior que es un átomo de oxígeno sustituido con un alquilo inferior, un alcoxi inferior sustituido que es un átomo de oxígeno sustituido con un alquilo inferior sustituido, un alcoxi superior que es un átomo de oxígeno sustituido con un alquilo superior, un alcoxi superior sustituido que es un átomo de oxígeno sustituido con un alquilo superior sustituido, un cicloalquilalcoxi, un aciloxi, un acilo, un alcoxycarbonilo, una carboxamida, un ácido carboxílico, un ciano o un amino disustituido con un acilo y un arilo o alquilo,

R3 representa un aralquilo que es un alquilo sustituido con un arilo o un aralquilo sustituido que es un alquilo sustituido con un arilo sustituido,

R4 representa un heteroaralquilo que es un alquilo sustituido con heteroarilo o un heteroaralquilo sustituido que es un alquilo sustituido con un heteroarilo sustituido,

R5 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo,

X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,
n, m es igual a 1 o 2;

35

y también las sales y enantiómeros correspondientes.

2. Compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, donde:

40

R1 representa un átomo de hidrógeno, un arilo, un arilo sustituido, un alquilo, un cicloalquilo o un cicloalquilalquilo, R2 representa un átomo de hidrógeno, un alquilo inferior, un alquilo inferior sustituido, un alquilo superior, un alquilo superior sustituido, un cicloalquilo, un cicloalquilalquilo, un alcoxi inferior, un alcoxi inferior sustituido, un alcoxi superior, un alcoxi superior sustituido, un cicloalquilalcoxi, un aciloxi, un acilo, un alcoxycarbonilo, una carboxamida o un ciano,

R3 representa un aralquilo o un aralquilo sustituido,

R4 representa un heteroaralquilo o un heteroaralquilo sustituido,

45

R5 representa un átomo de hidrógeno,

X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,
n, m es igual a 1 o 2;

50

y también las sales y enantiómeros correspondientes.

3. Compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la Reivindicación 2, donde:

55

R1 representa a cicloalquilo o un cicloalquilalquilo,

R2 representa un alcoxi inferior, un cicloalquilalcoxi, un acilo, un alcoxycarbonilo o un ciano,

R3 representa un aralquilo o un aralquilo sustituido,

R4 representa a heteroaralquilo o un heteroaralquilo sustituido,

R5 representa un átomo de hidrógeno,

X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,
n, m es igual a 2;

y también las sales y enantiómeros correspondientes.

4. Compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la Reivindicación 3, donde:

- 5 R1 representa a cicloalquilo,
 R2 representa un alcoxi inferior, un acilo o un alcóxicarbonilo,
 R3 representa un aralquilo o un aralquilio sustituido,
 R4 representa a heteroaralquilo,
 R5 representa un átomo de hidrógeno,
 10 X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,
 n, m es igual a 2;

y también las sales y enantiómeros correspondientes.

15 5. Compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la Reivindicación 4, donde:

- R1 representa a cicloalquilo,
 R2 representa un acilo o un alcóxicarbonilo,
 R3 representa un aralquilo o un aralquilio sustituido,
 20 R4 representa un imidazol sustituido o sin sustituir,
 R5 representa un átomo de hidrógeno,
 X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,
 n, m es igual a 2;

25 y también las sales y enantiómeros correspondientes.

6. Compuesto de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** el compuesto de fórmula general (I) se elige entre el grupo formado por:

- 30 1-[(S)-2-(4-Butiril-4-fenilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]dec-8-il)etil]urea
 1-[2-(4-Ciano-4-fenilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil]urea
 1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-piperidin-1-il-etil]urea
 35 4-ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 N-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-il]-N-fenilpropionamida
 Butirato de 1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]-3-fenil-azetidín-3-ilo
 1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]-piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-[4-(2-metoxifenil)-piperidin-1-il]-2-oxoetil]urea
 40 1-[2-(3-Butoxi-3-fenilazetidín-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 Metil 4-ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilamida
 1-[2-(3-Ciclohexanocarbonilazetidín-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 N-Ciclopropil-N-{1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-il}propionamida
 45 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(3H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Butoxi-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-2-fenilacetil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de metilo
 50 1-[2-(4-Ciclohexil-4-etoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Acetil-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-2-fenilacetil)-piperidin-4-carboxilato de metilo
 4-Etil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 55 Ácido 4-ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxílico
 1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-[3-(2-metilciclohexil)-3-propoxiazetidín-1-il]-2-oxoetil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de propilo
 1-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-(3-pentil-3-fenil-azetidín-1-il)etil]urea
 1-((R)-3-(4-clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil)-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo
 60 1-((S)-3-(4-clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil)-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-((R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclopropilmetil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 65 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de propilo
 4-Ciclopentil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de etilo

- 4-Ciclopentil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-[(S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 5 1-[[[(R)-1-Bencil-2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]-ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 10 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(4-metoxifenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tioureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[[[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tiourea
 15 1-[[[(R)-2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tiourea
 1-[[[(R)-1-Bencil-2-(4-ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tiourea
 1-[[[(R)-1-Bencil-2-(4-ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(4-metoxifenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-etil]tioureido}propio-nil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 20 4-Ciclohexil-1-((R)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenil-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[[[(R)-2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-((R)-3-(4-clorofenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]ureido}-propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(4-fluorofenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]-ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 25 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(4-fluorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(4-fluorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tio-ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-((R)-3-(4-Clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tioureido}propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo
 1-((R)-3-(4-Clorofenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]tioureido}-propionil]-4-ciclohexil-piperidin-4-carboxilato de etilo
 30 1-[[[(R)-2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[[[(R)-1-(4-Clorobencil)-2-(4-ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
- y también las sales y enantiómeros respectivos de los mismos.
- 35 7. Compuesto de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** el compuesto de fórmula general (I) se elige entre el grupo formado por:
- 1-[[[(S)-2-(4-Butiril-4-fenilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Ciano-4-fenilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 40 1-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil]urea
 4-ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]-piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]-3-{1-(4-metoxibencil)-2-[4-(2-metoxifenil)-piperidin-1-il]-2-oxoetil]urea
 1-[2-(3-Butoxi-3-fenilazetidín-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 45 Metil 4-ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilamida
 1-[2-(3-Ciclohexanocarbonilazetidín-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-etil-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil]-piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(3H-imidazol-4-il)etil]urea
 50 1-[2-(4-Butoxi-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-2-fenilacetil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de metilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-etoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Acetil-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 55 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-2-fenilacetil)-piperidin-4-carboxilato de metilo
 4-Etil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]-3-{1-(4-metoxibencil)-2-[3-(2-metilciclohexil)-3-propoxiazetidín-1-il]-2-oxoetil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de propilo
 60 1-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]-3-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-(3-pentil-3-fenil-azetidín-1-il)etil]urea
 1-((R)-3-(4-clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo
 1-((S)-3-(4-Clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil]-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propionil]piperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propionil]piperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 65 4-Ciclohexil-1-((R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclopropilmetil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de propilo
 4-Ciclopentil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclopentil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-{4-metoxifenil}-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-1-Bencil-2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]-ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(4-metoxifenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tioureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

y también las sales y enantiómeros respectivos de los mismos.

8. Compuesto de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el compuesto de fórmula general (I) se elige entre el grupo formado por:

4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(3H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Butoxi-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de metilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-etoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Acetil-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Etil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de propilo
 1-((R)-3-(4-Clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil)-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-((R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclopentilmetil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de propilo
 4-Ciclopentil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-1-Bencil-2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]urea
 1-(((R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(3,4-diclorofenil)-2-{3-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]-ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((R)-3-(4-metoxifenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-((R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tioureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

y también las sales y enantiómeros respectivos de los mismos.

9. Compuesto de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por que** el compuesto de fórmula general (I) se elige entre el grupo formado por:

4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(3H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Butoxi-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de metilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-etoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Acetil-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propoxipiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de propilo
 1-((R)-3-(4-Clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil)-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea

4-Ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de propilo
 4-Ciclopentil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-[(S)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 5 1-[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[(R)-1-Bencil-2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 10 4-Ciclohexil-1-[(R)-3-(4-metoxifenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tioureido}-3-(4-metoxi-fenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

y también las sales y enantiómeros respectivos de los mismos.

15 10. Compuesto de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por que** el compuesto de fórmula general (I) se elige entre el grupo formado por:

4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
 20 1-[2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(3H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de metilo
 1-[2-(4-Acetil-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de propilo
 25 1-[(R)-3-(4-Clorofenil)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil)-4-ciclohexilpiperidin-4-carboxilato de etilo
 1-[2-(4-Ciclohexil-4-propionilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-(4-metoxifenil)-propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 4-Ciclohexil-1-(2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]ureido}-3-fenilpropionil)-piperidin-4-carboxilato de propilo
 30 1-[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-fluorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[(R)-1-Bencil-2-(4-butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 1-[(R)-2-(4-Butiril-4-ciclohexilpiperidin-1-il)-1-(4-clorobencil)-2-oxoetil]-3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]urea
 4-Ciclohexil-1-[(R)-3-(4-metoxifenil)-2-{3-[2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)etil]ureido}propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo
 35 4-Ciclohexil-1-[(R)-2-{3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]tioureido}-3-(4-metoxifenil)propionil]piperidin-4-carboxilato de etilo

y también las sales y enantiómeros respectivos de los mismos.

40 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, utilizado como un medicamento.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 para la fabricación de una composición para tratar y/o prevenir trastornos y/o enfermedades elegidas de entre:

- enfermedades inflamatorias del aparato digestivo, especialmente que incluyan el intestino (y particularmente el colon en el caso de síndrome de colon irritable, rectocolitis ulcero-hemorrágica o enfermedad de Crohn); pancreatitis, hepatitis (aguda y crónica), patologías inflamatorias de la vesícula y gastritis;
- enfermedades inflamatorias del aparato locomotor, incluyendo la artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, artritis traumática, artritis post-infecciosa, degeneración muscular y dermatomiositis;
- enfermedades inflamatorias del aparato urogenital y especialmente glomerulonefritis.
- 50 - enfermedades inflamatorias del aparato cardíaco y especialmente pericarditis y miocarditis y enfermedades que incluyen aquellas en las que la inflamación es el factor subyacente (tales como, aterosclerosis, aterosclerosis por trasplante, enfermedades vasculares periféricas, enfermedades vasculares inflamatorias, claudicación intermitente o cojera, restenosis, choques, ataques de isquemia transitoria, isquemia miocárdica e infarto de miocardio), hipertensión, hiperlipidemia, enfermedades coronarias, angina inestable (o angina pectoris), trombosis, agregación plaquetaria inducida por la trombina y/o las consecuencias de trombosis y/o la formación de placas ateromatosas;
- enfermedades inflamatorias del aparato respiratorio y ORL, incluyendo especialmente el asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fiebre del heno, rinitis alérgica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o alergias;
- enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central y especialmente de la enfermedad de Alzheimer y cualquier otra forma de demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esclerosis múltiple y meningitis;
- enfermedades inflamatorias de la piel, y especialmente urticaria, escleroderma, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, ictiosis, acné y otras formas de foliculitis, rosácea y alopecia;
- enfermedades autoinmunes y especialmente lupus eritematoso, problemas tiroideos, enfermedades autoinmunes de las glándulas adrenales y gastritis autoinmune, vitiligo y alopecia areata;

- Inflamaciones que acompañan infecciones bacterianas, víricas o fúngicas, especialmente tuberculosis, septicemia, fiebre, VIH, sin tener en cuenta la localización de la infección, herpes, citomegalovirus, y hepatitis A, B y C;
 - rechazos de trasplantes o injertos, tales como de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, médula ósea, córnea, intestino o piel (aloinjerto, homoinjerto o heteroinjerto de piel, etc.).
- 5
- tratamiento del dolor, independientemente de su origen, tal como dolor postoperatorio, dolor neuromuscular, dolores de cabeza, dolor relacionado con el cáncer, dolor dental o dolor osteoarticular.
 - modulación la pigmentación, y el tratamiento de:
- 10
- enfermedades con trastornos de pigmentación y especialmente dermatosis benignas tales como vitíligo, albinismo, melasma, lentigo, efélides, nevos melanocíticos y todas las pigmentaciones post-inflamatorias; y también los tumores pigmentarios tales como los melanomas y sus metástasis locales (moléculas de impregnación), regionales o sistémicas;
 - protección solar con el fin de prevenir:
- 15
- los efectos perjudiciales de la luz solar, tales como eritema actínico, envejecimiento de la piel, cáncer de piel (espinocelular, basocelular y melanoma) y especialmente enfermedades que aceleran su presentación (xeroderma pigmentoso, síndrome de nevos basocelulares y melanoma familiar);
 - fotodermatitis producidas por fotosensibilizantes exógenos y especialmente las que se producen por fotosensibilizantes de contacto (por ejemplo furocumarinas, salicilanilidas halogenadas y derivados, y sulfamidas y derivados) o la producidas por fotosensibilizantes sistémicos (por ejemplo, psoralenos, tetraciclinas, sulfamidas, fenotiacinas, ácido nalidixico y antidepresivos tricíclicos);
 - accesos de dermatosis con fotosensibilidad y especialmente
- 20
- las dermatosis agravadas por la luz solar (por ejemplo, lupus eritematoso, herpes recurrente, poiquiloderma congénita o afecciones telangiectásicas con fotosensibilidad (síndrome de Bloom, síndrome de Cockayne o síndrome de Rothmund-Thomson), liquen actínico plano, granuloma actínico, poroqueratosis actínica diseminada superficial, acné, rosácea, acné juvenil, dermatosis bullosa, enfermedad de Darier, linfoma cutis, psoriasis, dermatitis atópica, eczema de contacto, mucinosis folicular, eritema multiforme, erupción medicamentosa, linfocitoma cutáneo, mucinosis eritematosa reticular, y melasma;
 - dermatosis con fotosensibilidad por deficiencia del sistema protector con anomalías de la formación o distribución de melanina (por ejemplo, albinismo oculocutáneo, fenilcetonuria, hipopituitarismo, vitíligo y piebaldismo) con deficiencia de sistemas de reparación de ADN (por ejemplo, xeroderma pigmentosa y síndrome de Cockayne),
- 25
- dermatosis con fotosensibilidad por anomalías metabólicas, por ejemplo, porfiria cutánea (por ejemplo porfiria cutánea tardía, porfiria mezclada, protoporfiria eritropoyética, porfiria eritropoyética congénita (enfermedad de Günther), y coproporfiria eritropoyética), pelagra o eritema pelagroide (por ejemplo, pelagra, eritemas pelagroides, y trastornos del metabolismo del triptófano);
- 30
- accesos de fotodermatitis idiopáticas y especialmente PMLE (erupción polimorfa lumínica), erupción lumínica benigna veraniega, prurigo actínico, fotosensibilizantes persistentes (reticuloides actínicos, fotosensibilizaciones remanentes y eczema fotosensible), urticaria solar, hidroa vacuniforme, erupción juvenil primaveral y prurito solar);
- 35
- modificación del color de la piel o el pelo de la cabeza y el pelo corporal, y especialmente por oscurecimiento de la piel por el aumento de la síntesis de la melanina o blanqueamiento por la interferencia de la síntesis de melanina, pero también la prevención del blanqueamiento o canosidad del pelo de la cabeza y pelo corporal (por ejemplo, canosidad y piebaldismo); y también modificación del color del pelo de la cabeza y pelo corporal en indicaciones cosméticas.
- 40
- modificación de la función sebácea y especialmente para tratar:
 - . las molestias de la hiperseborrea y especialmente el acné, la dermatitis seborreica, la piel grasienta y el pelo grasiento, la hiperseborrea en la enfermedad de Parkinson y epilepsia e hiperandrogenismo;
 - . las molestias de la reducción de la secreción sebácea y especialmente la xerosis y todas las formas de piel seca;
 - . regulación de la proliferación benigna o maligna de sebocitos y de las glándulas sebáceas;
 - . las molestias inflamatorias de los folículos pilosebáceos y especialmente, el acné, forúnculos, carbuncos y foliculitis.
- 45
- trastornos neurodegenerativos, incluyendo depresión, ansiedad, trastornos compulsivos (tales como los trastornos obsesivo compulsivos), neurosis, psicosis, insomnio y trastornos del sueño, apnea del sueño, y abuso de drogas
 - disfunciones sexuales masculinas y femeninas; las disfunciones sexuales masculinas incluyen pero no se limitan a estas, impotencia, pérdida de libido y disfunción eréctil; las disfunciones sexuales femeninas incluyen, pero no se limitan a estas, trastornos de estimulación sexual o trastornos relacionados con el deseo, receptividad sexual, orgasmo, y alteraciones de los puntos más importantes de la función sexual; dolor, parto prematuro,
- 50
- 55
- 60
- 65

dismenorrea, menstruación excesiva, y endometriosis

- trastornos relacionados con el peso pero no se limitan a obesidad y anorexia (tales como modificación o deficiencia del apetito, metabolismo del bazo, o ansiedad irrefrenable de comer grasa o carbohidratos); diabetes mellitus (por tolerancia a dosis de glucosa y/o reducción de resistencia a la insulina);

5 - cáncer y en particular el cáncer pulmonar, cáncer de próstata, cáncer de intestino grueso, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de huesos o trastornos de la angiogénesis incluyendo la formación o crecimiento de tumores sólidos.

10 13. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 para la fabricación de una composición para tratar y/o prevenir trastornos y/o enfermedades escogidas de entre:

- Enfermedades de la piel, y especialmente urticaria, escleroderma, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, ictiosis, acné y otras formas de foliculitis, rosácea y alopecia;

15 - Enfermedades autoinmunes y especialmente lupus eritematoso, problemas tiroideos, enfermedades autoinmunes de las glándulas adrenales y gastritis autoinmune, vitiligo y alopecia areata;

- enfermedades con trastornos de pigmentación y especialmente dermatosis benignas tales como vitiligo, albinismo, melasma, lentigo, efélides, nevos melanocíticos y todas las pigmentaciones post-inflamatorias; y también los tumores pigmentarios tales como los melanomas y sus metástasis locales (moléculas de impregnación), regionales o sistémicas;

20 - protección solar con el fin de prevenir:

. los efectos perjudiciales de la luz solar, tales como eritema actínico, envejecimiento de la piel, cáncer de piel (espinocelular, basocelular y melanoma) y especialmente enfermedades que aceleran su presentación (xeroderma pigmentoso, síndrome de nevos basocelulares y melanoma familiar);

25 . fotodermatitis producidas por fotosensibilizantes exógenos y especialmente los que se producen por fotosensibilizantes de contacto (por ejemplo furocumarinas, salicilanilidas halogenadas y derivados, y sulfamidas locales y derivados) o la producidas por fotosensibilizantes sistémicos (por ejemplo, psoralenos, tetraciclinas, sulfamidas, fenotiacinas, ácido nalidíxico y antidepresivos tricíclicos);

30 . accesos de dermatosis con fotosensibilidad y especialmente

- las dermatosis agravadas por la luz solar (por ejemplo, lupus eritematoso, herpes recurrente, poiquiloderma congénita o afecciones telangiectásicas con fotosensibilidad (síndrome de Bloom, síndrome de Cockayne o síndrome de Rothmund-Thomson), liquen plano actínico, granuloma actínico, poroqueratosis actínico diseminado superficial, acné rosácea, acné juvenil, dermatosis bullosa, enfermedad de Darier, linfoma cutis, psoriasis, dermatitis atópica, eczema de contacto, mucinosis folicular, eritema multiforme, erupción medicamentosa, linfocitoma cutáneo, mucinosis eritematosa reticular, y melasma);

35 - dermatosis con fotosensibilidad por deficiencia del sistema protector con anomalías de la formación o distribución de melanina (por ejemplo, albinismo oculocutáneo, fenilcetonuria, hipopituitarismo, vitiligo y piebaldismo) con deficiencia de sistemas de reparación de ADN (por ejemplo, xeroderma pigmentosa y síndrome de Cockayne),

40 - dermatosis con fotosensibilidad por anomalías metabólicas, por ejemplo, porfiria cutánea (por ejemplo porfiria cutánea tardía, porfiria mezclada, protoporfiria eritropoyética, porfiria eritropoyética congénita (enfermedad de Günther), y coproporfiria eritropoyética), pelagra o eritema pelagroide (por ejemplo, pelagra, eritemas pelagroides, y trastornos del metabolismo del triptófano);

45 . accesos de fotodermatitis idiopáticas y especialmente PMLE (erupción polimorfa lumínica), erupción lumínica benigna veraniega, prurigo actínico, fotosensibilizantes persistentes (reticuloides actínicos, fotosensibilizaciones remanentes y eczema fotosensible), urticaria solar, hidroa vacuniforme, erupción juvenil primaveral y prurito solar);

50 - modificación del color de la piel o el pelo de la cabeza y el pelo corporal, y especialmente por oscurecimiento de la piel por el aumento de la síntesis de la melanina o blanqueamiento por la interferencia de la síntesis de melanina, pero también la prevención del blanqueamiento o canosidad del pelo de la cabeza y pelo corporal (por ejemplo, canosidad y piebaldismo); y también la modificación del color del pelo de la cabeza y pelo corporal en indicaciones cosméticas.

55 14. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 para la fabricación de una composición para tratar trastornos/enfermedades elegidas de entre:

60 - las molestias de la hiperseborrea y especialmente el acné, la dermatitis seborreica, la piel grasienta y el pelo grasiento, la hiperseborrea en la enfermedad de Parkinson y epilepsia e hiperandrogenismo;

- las molestias de la reducción de la secreción sebácea y especialmente la xerosis y todas las formas de piel seca;

- la regulación de la proliferación benigna o maligna de sebocitos y de las glándulas sebáceas;

65 - las molestias inflamatorias de los folículos pilosebáceos y especialmente, el acné, forúnculos, carbuncos y foliculitis.

15. El uso de acuerdo con la Reivindicación 14, **caracterizado por que** los trastornos se eligen de entre:
- 5 enfermedades con trastornos de pigmentación y especialmente dermatosis benignas tales como vitíligo, albinismo, melasma, lentigo, efélides, nevos melanocíticos y todas las pigmentaciones post-inflamatorias; y también los tumores pigmentarios tales como los melanomas y sus metástasis locales (moléculas de impregnación), regionales o sistémicas.
16. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 para la fabricación de una composición para tratar y/o prevenir trastornos y/o enfermedades que se eligen de entre:
- 10 - enfermedades de la piel, y especialmente urticaria, escleroderma, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, ictiosis, acné y otras formas de foliculitis, rosácea y alopecia.
17. Una composición farmacéutica, **caracterizada por que** comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (I) como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10.
- 15 18. La composición de acuerdo con la Reivindicación 17, **caracterizada por que** la concentración del compuesto de fórmula general (I) está entre el 0,001% y el 10% por peso con respecto al peso total de la composición.
- 20 19. La composición de acuerdo con las Reivindicaciones 17 o 18, **caracterizada por que** la concentración del compuesto de fórmula general (I) para aplicación tópica está entre el 0,01% y el 5% por peso con respecto al peso total de la composición.
- 25 20. Una composición cosmética, **caracterizada por que** comprende, en un soporte cosméticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10.
21. La composición de acuerdo con la Reivindicación 20, **caracterizada por que** la concentración del compuesto de fórmula general (I) está entre el 0,001% y el 3% por peso con respecto al peso total de la composición.
- 30 22. El uso cosmético de una composición como se ha definido en cualquiera de las Reivindicaciones 20 y 21, para prevenir y/o tratar los signos de envejecimiento de la piel.
- 35 23. El uso cosmético de una composición como se ha definido en cualquiera de las Reivindicaciones 20 y 21, para la higiene del cuerpo o el cabello.

Figura 1

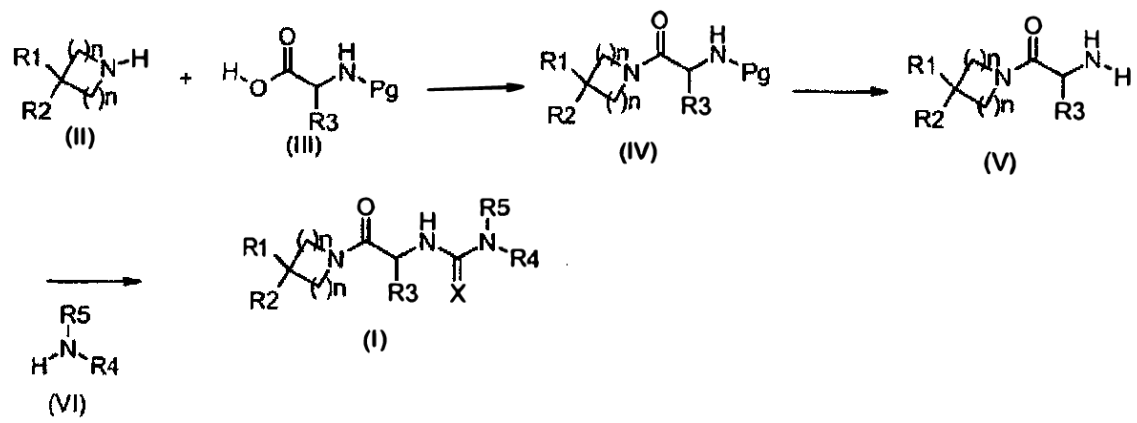


Figura 2

