

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 476**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 5/02 (2006.01)

A61Q 19/10 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2012** **PCT/EP2012/062622**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013** **WO2013001030**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2012** **E 12730549 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017** **EP 2726478**

54 Título: **Derivados de oxazetidina, procedimiento para su preparación y su utilización en medicina humana y en cosméticos**

30 Prioridad:

30.06.2011 US 201161503068 P
02.11.2011 FR 1159911

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BOUIX-PETER, CLAIRE

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 620 476 T3

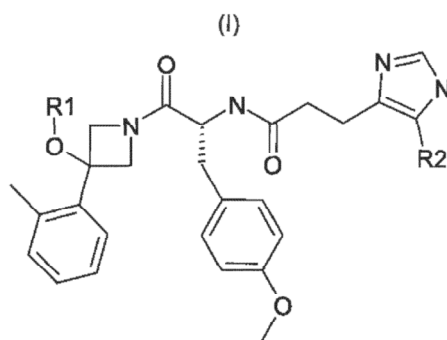
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de oxazetidina, procedimiento para su preparación y su utilización en medicina humana y en cosméticos

- 5 La presente invención se relaciona con el ámbito farmacéutico, y en particular con el tratamiento de patologías hipopigmentarias y de dermatosis fotosensibles. Más concretamente, la invención se relaciona con compuestos que son agonistas del receptor MC1 R y que exhiben una toxicidad reducida en relación a los otros compuestos de la misma clase.
- 10 Las melanocortinas forman la familia de péptidos reguladores que se sintetizan mediante un proceso postraducción de la hormona proopiomelanocortina (POMC - 131 aminoácidos de longitud). La POMC da lugar a la producción de tres clases de hormona: melanocortinas, la hormona adrenocorticotropina y diversas endorfinas, por ejemplo lignotropina (Cone *et al.*, Recent Prog. Horm. Res., 51: 287-317, (1996); Cone *et al.*, Ann. N.Y. Acad. Sc., 31: 342-363, (1993)).
- 15 Los MCR tienen papeles fisiológicos variados. MC1 R regula la formación de melanina en la piel y tiene un papel en la regulación del sistema inmunitario. MC2R regula la producción de corticosteroides en las glándulas adrenales. Los receptores MC3R y MC4R tienen un papel en el control de la ingestión de alimento y el comportamiento sexual. 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).
- 20 El uso potencial de MCR como dianas para medicamentos para el tratamiento de patologías importantes, tales como la obesidad, la diabetes, las afecciones inflamatorias y la disfunción sexual, crea la necesidad de compuestos que muestren una gran especificidad hacia un subtipo particular. Sin embargo, la modelación de medicamentos selectivos, para subtipos de receptores ligeramente diferentes, es una tarea difícil que se simplificaría si se tuviera un conocimiento detallado en cuanto a los determinantes de la interacción ligando-receptor.
- 25 El Solicitante ha descubierto ahora, de manera sorprendente e inesperada, que nuevos compuestos de fórmula general (I) como se define aquí más adelante muestran una muy buena actividad sobre los receptores de melanocortinas, y, en particular, que son altamente selectivos para MC1 R y exhiben una toxicidad reducida en relación a los otros compuestos de la misma clase.
- 30 Muchos agonistas de MC1 R, tales como los descritos, por ejemplo, en la patente WO 2010/52253, aun siendo muy activos sobre el receptor humano hMC1 R, no pueden ser contemplados como moléculas para progresar a pruebas clínicas en el hombre o como principios activos de medicamentos debido a una alerta en cuanto a los problemas potenciales de cardiotoxicidad revelados en un ensayo *in vitro* conocido como el canal hERG (Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M (Marzo de 2006). "hERG potassium channels and cardiac arrhythmia". Nature 440 (7083): 463-9).
- 35 Los medicamentos que prolongan la repolarización cardíaca han sido asociados a una taquicardia ventricular polimórfica potencialmente mortal conocida como "torsades de pointes" (TP).
- 40 Además, varios estudios *in vivo* han mostrado que un número creciente de moléculas de diana no cardiovascular son la causa del riesgo potencial de prolongación del tiempo QT y que también podrían provocar "torsades de pointes".
- 45 Se ha dicho que casi todos los medicamentos conocidos por ejercer efectos cardíacos adversos (prolongación del tiempo QT, torsades de pointes) en el hombre también bloquean el canal de potasio cardíaco del hERG. El canal del hERG (para "*human Ether-a-go-go related gene*") humano es un canal de membrana de seis segmentos en el corazón. Controla la corriente de IKr y se inactiva rápidamente (inactivación C-terminal).
- 50 Sorprendentemente, el Solicitante ha identificado una subfamilia de compuestos correspondientes a la estructura general (I) descrita en WO 2010/52253, siendo sus compuestos altamente activos sobre el receptor hMC1 R y no presentando ninguna alerta cardiotóxica en la prueba de los canales del hERG, a diferencia de las otras moléculas incluidas en esa misma patente. Concretamente, existe un riesgo teórico de efectos colaterales asociados a la actividad de los MC4R presentes en el SNC (perturbación del consumo de alimentos, etc.).
- 55 Estos compuestos hallan aplicaciones en medicina humana, especialmente en dermatología, y en el ámbito cosmético.
- 60

Por lo tanto, la presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula general (I) siguiente:



en la cual:

R1 representa un grupo ciclopropilmetilo y R2 representa un grupo metilo, o

R1 representa un grupo 4-hidroxibutilo y R2 representa un átomo de hidrógeno, y también con las sales y enantiómeros de los correspondientes compuestos de fórmula general (I).

La presente invención se relaciona preferiblemente con los siguientes compuestos:

- N-[(R)-2-[3-(4-hidroxibutoxi)-3-o-tolilazetidín-1-il]-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida;
 - N-[(R)-2-(3-ciclopropilmetoxi-3-o-tolilazetidín-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(5-metil-1H-imidazol-4-il)propionamida,
- y también con las sales y enantiómeros de los correspondientes compuestos de fórmula general (I).

Entre las sales de adición de los compuestos de fórmula general (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable, se pueden mencionar preferiblemente las sales con un ácido orgánico o con un ácido inorgánico.

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

Los ácidos orgánicos apropiados son, por ejemplo, el ácido pícrico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido para-toluensulfónico, el ácido cítrico, el ácido oxálico y el ácido tartárico.

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

Los solventes adecuados para formar solvatos o hidratos son, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo etanol o isopropanol, o agua.

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

En un modo particular de la invención, los compuestos de fórmula general (I) en la presente invención tienen una actividad selectiva sobre el receptor MC1R y son particularmente útiles para tratar trastornos pigmentarios y trastornos inflamatorios e inmunes.

La invención también se relaciona con un método de tratamiento terapéutico o cosmético, consistente en la administración de una composición farmacéutica o cosmética que contiene 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 relaciona con un método terapéutico o cosmético, consistente en la administración de una composición farmacéutica o cosmética que contiene dicho compuesto para tratar trastornos pigmentarios o trastornos inflamatorios e inmunes. En un modo particular de la invención, los compuestos son moduladores selectivos del subtipo 1.

La invención también se relaciona con un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento de trastornos asociados a una disfunción del receptor MC1R.

Concretamente, los compuestos usados según la invención son particularmente adecuados para tratar y/o prevenir trastornos y/o enfermedades seleccionados entre:

- enfermedades inflamatorias del aparato digestivo, especialmente incluyendo el intestino (y en particular el colon en el caso del síndrome del intestino irritable, de la rectocolitis ulcerohemorrágica o de la enfermedad de Crohn); pancreatitis, hepatitis (aguda y crónica), patologías inflamatorias de la vesícula y gastritis;

- enfermedades inflamatorias del aparato locomotor, incluyendo artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, artritis traumática, artritis posinfecciosa, degeneración muscular y dermatomiositis;
 - enfermedades inflamatorias del aparato urogenital y especialmente glomerulonefritis;
 - enfermedades inflamatorias del aparato cardíaco y especialmente pericarditis y miocarditis, y enfermedades que incluyen aquellas para las cuales la inflamación es un factor subyacente (tales como aterosclerosis, aterosclerosis de trasplante, enfermedades vasculares periféricas, enfermedades vasculares inflamatorias, claudicación intermitente o cojera, reestenosis, accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios, isquemia miocárdica e infarto de miocardio), hipertensión, hiperlipemia, enfermedades coronarias, angina inestable (o *angina pectoris*), trombosis, agregación plaquetaria inducida por trombina y/o las consecuencias de la trombosis y/o de la formación de placas de ateroma;
 - enfermedades inflamatorias del aparato respiratorio y ORL, especialmente incluyendo asma, síndrome de distrés respiratorio agudo, fiebre del heno, rinitis alérgica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o alergias;
 - enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central y especialmente la enfermedad de Alzheimer y cualquier otra forma de demencia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la esclerosis múltiple y la 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 eritematosus, afecciones tiroideas, enfermedades autoinmunes de las glándulas adrenales y gastritis autoinmune, vitíligo y alopecia areata;
 - inflamaciones que acompañan a las infecciones bacterianas, víricas o fúngicas, especialmente tuberculosis, septicemia, fiebre, VIH, independientemente de la localización de la infección, herpes, citomegalovirus y hepatitis A, B y C;
 - rechazos de trasplantes o de injertos, tales como del riñón, del hígado, del corazón, del pulmón, del páncreas, de la médula ósea, de la córnea, del intestino o de la piel (aloinjerto, homoinjerto o heteroinjerto de piel, etc.);
 - el tratamiento del dolor, independientemente de su origen, tal como el dolor posoperatorio, el dolor neuromuscular, los dolores de cabeza, el dolor relacionado con el cáncer, el dolor dental o el dolor osteoarticular;
 - modulación de la pigmentación, para el tratamiento de:
 - enfermedades con trastornos de la pigmentación, y especialmente dermatosis benignas, tales como el vitíligo, el albinismo, el melasma, el léntigo, la efélides, el nevo melanocítico y todas las pigmentaciones posinflamatorias; y también tumores pigmentados, tales como los melanomas y sus metástasis locales (nódulos de permeación), regionales o sistémicas;
 - fotoprotección con el fin de prevenir:
 - los efectos perjudiciales de la luz solar, tales como el eritema actínico, el envejecimiento cutáneo, el cáncer de piel (espinocelular, basocelular y melanoma) y especialmente enfermedades que aceleran su aparición (xeroderma pigmentosum, síndrome del nevo basocelular y melanoma familiar);
 - fotodermatosis causadas por fotosensibilizadores exógenos, y especialmente las causadas por fotosensibilizadores de contacto (por ejemplo, furocumarinas, salicilanilidas halogenadas y derivados y sulfamidas locales y derivados), o las causadas por fotosensibilizadores sistémicos (por ejemplo, psoralenos, tetraciclinas, sulfamidas, fenotiazinas, ácido nalidíxico y antidepresivos tricíclicos);
 - episodios o brotes de dermatosis con fotosensibilidad, y especialmente
 - dermatosis agravadas por la luz (por ejemplo, lupus eritematosus, herpes recurrente, afecciones poiquilodérmicas o telangiectásicas congénitas con fotosensibilidad (síndrome de Bloom, síndrome de Cockayne o síndrome de Rothmund-Thomson), liquen plano actínico, granuloma actínico, poroqueratosis actínica diseminada superficial, acné rosácea, acné juvenil, dermatosis bullosa, enfermedad de Darier, linfoma del cutis, psoriasis, dermatitis atópica, eccema de contacto, Dermatitis Actínica Crónica (DAC), mucinosis folicular, eritema multiforme, erupción por fármacos fija, linfocitoma cutáneo, mucinosis eritematosa reticular y melasma);
 - dermatosis con fotosensibilidad por deficiencia del sistema protector con anomalías de la formación o distribución de la melanina (por ejemplo, albinismo oculocutáneo, fenilcetonuria

hipopituitarismo, vitiligo y piebaldismo) y con deficiencia en los sistemas de reparación del ADN (por ejemplo, xeroderma pigmentosum y síndrome de Cockayne);

- 5 - dermatosis con fotosensibilidad por anomalías metabólicas, por ejemplo la porfiria cutánea (por ejemplo, porfiria cutánea tardía, porfiria mixta, protoporfiria eritropoyética, porfiria eritropoyética congénita (enfermedad de Günther) y la coproporfiria eritropoyética), la pelagra o el eritema pelagroide (por ejemplo, pelagra, eritemas pelagroides y trastornos del metabolismo del triptófano);
- 10 - episodios o brotes de fotodermatitis idiopáticas, y especialmente la ELPM (erupción lumínica polimórfica), la erupción lumínica estival benigna, el prurigo actínico, fotosensibilizaciones persistentes (reticuloide actínico, fotosensibilizaciones remanentes y eccema fotosensible), la urticaria solar, la hidroa vacciniforme, la erupción primaveral juvenil y el prurito solar;
- 15 - modificación del color de la piel o del cabello y del vello corporal, y especialmente bronceando la piel aumentando la síntesis de melanina o blanqueándola interfiriendo con la síntesis de melanina, pero también previniendo la decoloración o el color gris del cabello o del vello corporal (por ejemplo, canicie y piebaldismo); y también modificación del color del cabello y del vello corporal en indicaciones cosméticas;
- 20 - modificación de las funciones sebáceas, y especialmente el tratamiento de:
 - afecciones hiperseborreicas, y especialmente acné, dermatitis seborreica, piel grasa y cabello graso, hiperseborrea en la enfermedad de Parkinson y la epilepsia y el hiperandrogenismo;
- 25 - afecciones con reducción de la secreción sebácea, y especialmente xerosis y todas las formas de piel seca;
- proliferación benigna o maligna de los sebocitos y de las glándulas sebáceas;
- afecciones inflamatorias de los folículos pilosebáceos, y especialmente acné, forúnculos, ántrax y foliculitis;
- 30 - trastornos neurodegenerativos, incluyendo depresión, ansiedad, trastornos compulsivos (tales como trastornos obsesivo-compulsivos), neurosis, psicosis, insomnio y trastorno del sueño, apnea del sueño y abuso de fármacos;
- 35 - disfunciones sexuales masculinas o femeninas; disfunciones sexuales masculinas, incluyendo, aunque sin limitación, impotencia, pérdida de libido y disfunción eréctil; disfunciones sexuales femeninas, incluyendo, aunque sin limitación, trastornos de la estimulación sexual o trastornos relacionados con el deseo, receptividad sexual, orgasmo y alteraciones de los puntos mayores de la función sexual; dolor, parto prematuro, dismenorrea, menstruación excesiva y endometriosis;
- 40 - trastornos relacionados con el peso, pero sin limitación a, la obesidad y la anorexia (tales como modificación o alteración del apetito, metabolismo del bazo, o la ingesta irreprochable expresable de grasa o carbohidratos); diabetes mellitus (por tolerancia a las dosis de glucosa y/o reducción de la resistencia a la insulina);
- 45 - cáncer, y en particular cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de intestino, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de hueso o trastornos de la angiogénesis, incluyendo la formación o el crecimiento de tumores sólidos.

50 Preferentemente, los compuestos según la invención pueden ser también usados para tratar y/o prevenir trastornos y/o enfermedades seleccionados 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;
- 55 - enfermedades autoinmunes, y especialmente lupus eritematosus, afecciones tiroideas, enfermedades autoinmunes de las glándulas adrenales y gastritis autoinmune, vitiligo y alopecia areata;
- enfermedades con trastornos de la pigmentación, y especialmente dermatosis benignas, tales como vitiligo, albinismo, melasma, léntigo, efélides, nevo melanocítico y todas las pigmentaciones posinflamatorias; y también tumores pigmentados, tales como melanomas y sus metástasis locales (nódulos de permeación), regionales o sistémicas;
- 60 - fotoprotección con el fin de prevenir:
- 65 • los efectos perjudiciales de la luz solar, tales como eritema actínico, envejecimiento cutáneo, cáncer de piel (espinocelular, basocelular y melanoma), y especialmente enfermedades que aceleran su aparición

(xeroderma pigmentosum, síndrome del nevo basocelular y melanoma familiar);

- fotodermatitis causadas por fotosensibilizadores exógenos, y especialmente las causadas por fotosensibilizadores de contacto (por ejemplo, furocumarinas, salicilanilidas halogenadas y derivados, y sulfamidas locales y derivados) o las causadas por fotosensibilizadores sistémicos (por ejemplo, psoralenos, tetraciclinas, sulfamidas, fenotiazinas, ácido nalidíxico y antidepresivos tricíclicos);

- episodios o brotes de dermatosis con fotosensibilidad, y especialmente

- dermatosis agravadas por la luz (por ejemplo, lupus eritematosus, herpes recurrente, afecciones poiquilodérmicas o telangiectásicas congénitas con fotosensibilidad (síndrome de Bloom, síndrome de Cockayne o síndrome de Rothmund-Thomson), liquen plano actínico, granuloma actínico, poroqueratosis actínica diseminada superficial, acné rosácea, acné juvenil, dermatosis bullosa, enfermedad de Darier, linfoma del cutis, psoriasis, dermatitis atópica, eccema de contacto, mucinosis folicular, eritema multiforme, erupción por fármacos fija, linfocitoma cutáneo, mucinosis eritematosa reticular y melasma);

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

- dermatosis con fotosensibilidad por anomalías metabólicas, por ejemplo porfiria cutánea (por ejemplo, porfiria cutánea tardía, porfiria mixta, 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);

- episodios o brotes de fotodermatitis idiopáticas, y especialmente la ELPM (erupción lumínica polimórfica), la erupción lumínica estival benigna, el prurigo actínico, las fotosensibilizaciones persistentes (retículoide actínico, fotosensibilizaciones remanentes y eccema fotosensible), urticaria solar, hidroa vacciniforme, erupción primaveral juvenil y prurito solar;

- modificación del color de la piel o del cabello y del vello corporal, y especialmente bronceando la piel por aumento de la síntesis de melanina o blanqueándola interfiriendo con la síntesis de melanina, pero también previniendo la decoloración o el color gris del cabello o del vello corporal (por ejemplo, canicie y piebaldismo);

- modificación del color del cabello y del vello corporal en indicaciones cosméticas.

Preferiblemente, los compuestos según la invención son usados para tratar y/o prevenir trastornos y/o enfermedades seleccionados entre:

- enfermedades con trastornos de la pigmentación, y especialmente dermatosis benignas, tales como vitiligo, albinismo, melasma, léntigo, efélides, nevo melanocítico y todas las pigmentaciones posinflamatorias; y también tumores pigmentados, tales como melanomas y sus metástasis locales (nódulos de permeación), regionales o sistémicas;

- protección contra el sol con el fin de prevenir:

- los efectos perjudiciales de la luz solar, tales como el eritema actínico, el envejecimiento cutáneo, el cáncer de piel (espinocelular, basocelular y melanoma), y especialmente enfermedades que aceleran su aparición (xeroderma pigmentosum, síndrome del nevo basocelular y melanoma familiar);

- fotodermatitis causadas por fotosensibilizadores exógenos, y especialmente las causadas por fotosensibilizadores de contacto (por ejemplo, furocumarina, salicilanilidas halogenadas y derivados y sulfamidas locales y derivados) o las causadas por fotosensibilizadores sistémicos (por ejemplo, psoralenos, tetraciclinas, sulfamidas, fenotiazinas, ácido nalidíxico y antidepresivos tricíclicos);

- episodios o brotes de dermatosis con fotosensibilidad, y especialmente:

- dermatosis agravadas por la luz (por ejemplo, lupus eritematosus, herpes recurrente, afecciones poiquilodérmicas o telangiectásicas congénitas con fotosensibilidad (síndrome de Bloom, síndrome de Cockayne o síndrome de Rothmund-Thomson), liquen plano actínico, granuloma actínico, poroqueratosis actínica diseminada superficial, acné rosácea, acné juvenil, dermatosis bullosa, enfermedad de Darier, linfoma del cutis, psoriasis, dermatitis atópica, eccema de contacto, mucinosis folicular, eritema multiforme, erupción por fármacos fija, 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, vitiligo y piebaldismo) y con deficiencia de los sistemas de reparación del ADN (por ejemplo, xeroderma pigmentosum y síndrome de Cockayne);

- 5 - dermatosis con fotosensibilidad por anomalías metabólicas, por ejemplo porfiria cutánea (por ejemplo, porfiria cutánea tardía, porfiria mixta, 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);
- 10 - episodios o brotes de fotodermatitis idiopáticas, y especialmente la ELPM (erupción lumínica polimórfica), erupción lumínica estival benigna, prurigo actínico, fotosensibilizaciones persistentes (retículoide actínico, fotosensibilizaciones remanentes y eccema fotosensible), urticaria solar, hidroa vacciniforme, erupción primaveral juvenil y prurito solar.
- 15 De manera alternativa, se usan para tratar y/o prevenir trastornos seleccionados 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.
- 20 Más preferiblemente, los compuestos según la invención pueden ser también utilizados para tratar y/o prevenir trastornos y/o enfermedades seleccionados entre:
 - afecciones de hiperseborrea;
 - afecciones con reducción de la secreción sebácea;
 - 25 - regulación de la proliferación benigna o maligna de los sebocitos y de las glándulas sebáceas;
 - afecciones inflamatorias de los folículos pilosebáceos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser también utilizados para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento y/o la piel o para la higiene corporal o capilar.

- 30 La presente invención también se relaciona con los compuestos seleccionados, que son agonistas de MC1 R, para su uso en el tratamiento de enfermedades que conllevan un problema de hipopigmentación (v.g.: vitiligo).

- 35 Es también un objeto de la presente invención una composición cosmética o farmacéutica destinada, en particular, al tratamiento de las afecciones antes mencionadas y que se caracteriza por contener, en un soporte farmacéuticamente aceptable compatible con el método de administración seleccionado para esta composición, un compuesto de fórmula general (I) en forma de uno de sus enantiómeros o de una de sus sales con un ácido farmacéuticamente aceptable. El término "soporte farmacéuticamente aceptable" significa un medio que es compatible con la piel, las membranas mucosas y los integumentos.

- 40 La administración de la composición según la invención puede ser realizada oral, enteral, parenteral, tópica u ocularmente. Preferiblemente, la composición cosmética o farmacéutica está acondicionada en una forma que resulte adecuada para aplicación tópica.

- 45 Para la vía oral, la composición puede estar en forma de tabletas, de cápsulas de gel, de tabletas recubiertas, de jarabes, de suspensiones, de soluciones, de polvos, de gránulos, de emulsiones, de suspensiones o de microesferas, nanoesferas o vesículas lipídicas o poliméricas que permiten una liberación controlada. Para la vía parenteral, la composición puede estar en forma de soluciones o suspensiones para perfusión o para inyección.

- 50 Los compuestos según la invención son generalmente administrados oral o sistémicamente a una dosis diaria de aproximadamente 0,01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, en una o más tomas de dosificación.

Los compuestos son usados sistémicamente a una concentración generalmente de entre el 0,001% y el 10% en peso, y preferiblemente de entre el 0,01% y el 1% en peso, en relación al peso de la composición.

- 55 Para la vía tópica, la composición farmacéutica según la invención está más particularmente destinada al tratamiento de la piel y de las membranas mucosas, y puede estar en forma líquida, pastosa o sólida, y más particularmente en forma de ungüentos, cremas, leches, emulsiones, lociones, pomadas, polvos, almohadillas impregnadas, syndets, soluciones, geles, sprays, espumas, suspensiones, barras, champús o bases de lavado. También puede estar en forma de suspensiones de microesferas o nanoesferas o vesículas lipídicas o poliméricas o de parches poliméricos o gelificados que permitan una liberación controlada.
- 60

- 65 Las composiciones usadas para aplicación tópica tienen una concentración de compuesto según la invención generalmente de entre el 0,001% y el 10% en peso y preferiblemente de entre el 0,01% y el 5% en peso en relación al peso total de la composición.

Los compuestos de fórmula general (I) según la invención también hallan una aplicación en el ámbito cosmético, en particular en la protección frente a los aspectos perjudiciales de la luz solar, para prevenir y/o combatir el envejecimiento fotoinducido o cronológico de la piel y de los integumentos. Preferiblemente, el/los compuesto/s de fórmula general (I) tiene/n una concentración de entre el 0,001% y el 5% en peso en relación al peso total de la composición.

Es, por lo tanto también un objeto de la invención una composición que incluye, en un soporte cosméticamente aceptable, al menos uno de los compuestos de fórmula general (I). El término "medio cosméticamente aceptable" significa un medio que es compatible con la piel, las membranas mucosas y los integumentos.

Es también un objeto de la invención el uso cosmético de una composición que incluye al menos un compuesto de fórmula general (I) para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento y/o la piel.

Es también un objeto de la invención el uso cosmético de una composición que incluye al menos un compuesto de fórmula general (I) para la higiene corporal o capilar.

Las composiciones farmacéuticas y cosméticas previamente descritas pueden contener también aditivos inertes o incluso farmacodinámicamente activos en lo que se refiere a las composiciones farmacéuticas, o combinaciones de estos aditivos, y especialmente:

- agentes humectantes;
- potenciadores del sabor;
- agentes conservantes, tales como ésteres del ácido para-hidroxibenzoico;
- estabilizadores;
- reguladores de la humedad;
- reguladores del pH;
- modificadores de la presión osmótica;
- emulsores;
- agentes tamizadores de los UV-A y los UV-B;
- antioxidantes, tales como α -tocoferol, butilhidroxianisól o butilhidroxitolueno, superóxido dismutasa o ubiquinol;
- emolientes;
- humectantes, por ejemplo glicerol, PEG-400, tiamorfolinona y sus derivados o urea;
- agentes antiseborreicos o antiacné, tales como S-carboximetilcisteína, S-bencilcisteamina, sus sales o sus derivados, o peróxido de benzoílo.

No es necesario decir que un experto en la técnica velará por seleccionar el/los compuesto/s eventual/es que se ha/n de añadir a estas composiciones de tal modo que las propiedades ventajosas intrínsecamente asociadas a la presente invención no resulten adversamente afectadas, o no lo sean substancialmente, por la adición contemplada.

Se darán ahora varios ejemplos de producción de compuestos de fórmula general (I) según la invención y los resultados biológicos, a modo de ilustración y sin naturaleza limitante.

Ejemplos:

Ejemplo 1: síntesis de N-[(R)2-(3-ciclopropilmetoxi-3-o-tolilazetidino-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(5-metil-1H-imidazol-4-il)propionamida

3-Hidroxi-3-o-tolilazetidino-1-carboxilato de terc-butilo

Se añaden 60 ml de una solución 1 M de cloruro de o-tolilmagnesio en tetrahidrofurano gota a gota a una solución, preenfriada hasta -78°C , de 7,4 g (42,8 mmol) de 3-oxazetidino-1-carboxilato de terc-butilo en 60 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar a -78°C durante 1 hora 30 minutos, se hidroliza el medio de reacción con 200 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con 150 ml de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se obtienen 12 g de un residuo bruto y se purifican sobre gel de sílice eluido con una mezcla de heptano/acetato de etilo, aumentando la polaridad de 90/10 a 50/50. Se obtienen 8,9 g (79%) de 3-hidroxi-3-o-tolilazetidino-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido blanco.

3-Ciclopropilmetoxi-3-o-tolilazetidino-1-carboxilato de terc-butilo

Se añaden 3 g (11,4 mmol) de 3-hidroxi-3-o-tolilazetidino-1-carboxilato de terc-butilo en 20 ml de N,N-dimetilformamida gota a gota a una suspensión de 1,4 g de hidruro de sodio al 60% en aceite (34,2 mmol) en 14 ml de N,N-dimetilformamida, preenfriada hasta 0°C . Después de agitar durante 20 minutos, se añade 1 ml de bromometilciclopropano (11,4 mmol) y se continúa agitando durante 1 hora 30 minutos. Se hidroliza el medio de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae después con una mezcla 1/1 de heptano/acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se obtienen 4 g de residuo bruto y se purifica por

cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo, aumentando la polaridad de 95/5 a 80/20. Se obtienen 2,9 g (81%) de 3-ciclopropilmetoxi-3-o-tolilazetidino-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite amarillo.

5 Clorhidrato de 3-ciclopropilmetoxi-3-o-tolilazetidina

Se ponen 2,8 g (9,0 mmol) de 3-ciclopropilmetoxi-3-o-tolilazetidino-1-carboxilato de terc-butilo en 40 ml de una solución 3M de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. Se concentra el medio de reacción bajo una corriente de nitrógeno y se recoge luego en una mezcla 50/50 de heptano/acetato de etilo y se concentra a vacío. Se obtienen 2,2 g (96%) de clorhidrato de 3-ciclopropilmetoxi-3-o-tolilazetidina en forma de un sólido de color beis.

[(R)-2-(3-Ciclopropilmetoxi-3-o-tolilazetidino-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

15 Se añaden sucesivamente 1,9 g de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (10,2 mmol), 1,4 g de N-hidroxibenzotriazol (10,2 mmol), 3,8 ml de trietilamina (27,2 mmol) y luego 2,2 g (8,7 mmol) de clorhidrato de 3-ciclopropilmetoxi-3-o-tolilazetidina disueltos en 35 ml de N,N-dimetilformamida a una solución de 2,7 g (9,2 mmol) de ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-metoxifenil)propanoico en 55 ml de N,N-dimetilformamida. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 38 horas. Se añade una mezcla 1/1 de heptano/acetato de etilo y se lava el medio de reacción con una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio. Se lava entonces la fase orgánica con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se obtienen 2,7 g de residuo bruto y se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo, aumentando la polaridad de 95/5 a 60/40. Se obtienen 1,8 g (41%) de [(R)-2-(3-ciclopropilmetoxi-3-o-tolilazetidino-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido blanco.

Clorhidrato de (R)-2-amino-1-(3-ciclopropilmetoxi-3-o-tolilazetidino-1-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona

30 Se ponen 1,7 g (3,5 mmol) de [(R)-2-(3-ciclopropilmetoxi-3-o-tolilazetidino-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo en 45 ml de una solución 3M de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras evaporación bajo una corriente de nitrógeno, se recoge el producto bruto en una mezcla de heptano y acetato de etilo y se concentra después a vacío. Se obtienen 1,6 g (100%) de clorhidrato de (R)-2-amino-1-(3-ciclopropilmetoxi-3-o-tolilazetidino-1-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona en forma de un sólido de color beis.

35 Clorhidrato de ácido 3-(5-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico

Se introducen 60 mg de paladio al 10% sobre carbón en una solución de 387 mg (2,1 mmol) de clorhidrato de ácido (E)-3-(5-metil-1H-imidazol-4-il)acrílico en 8 ml de tetrahidrofurano/agua 1/1, purgados previamente con nitrógeno. Se pone el medio de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno y se agita después durante 19 horas. Después de filtrar a través de Celite y de aclarar abundantemente con diclorometano, se concentra el filtrado recuperado a vacío. Se recoge el residuo bruto en tolueno y se concentra de nuevo para eliminar el agua residual, y se recoge luego en una mezcla de heptano y éter diisopropílico (80/20) con agitación durante aproximadamente 2 horas. El producto deseado precipita y es filtrado a vacío. Se obtienen 326 mg (83%) de clorhidrato de ácido 3-(5-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico en forma de un sólido blanco.

N-[2-(3-Ciclopropilmetoxi-3-o-tolilazetidino-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(5-metil-1H-imidazol-4-il)propionamida

50 Se añaden 389 mg (1,2 mmol) de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 0,5 ml de trietilamina (3,7 mmol) a una solución de 260 mg (1,4 mmol) de clorhidrato de ácido 3-(5-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico en 4 ml de N,N-dimetilformamida. Después de 5 minutos, se añaden 402 mg (0,94 mmol) de clorhidrato de (R)-2-amino-1-(3-ciclopropilmetoxi-3-o-tolilazetidino-1-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona disueltos en 4 ml de N,N-dimetilformamida. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 72 horas, se añade entonces una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y se extrae el medio con 50 ml de una mezcla 1/1 de heptano/acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se obtienen 110 mg de residuo bruto y se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano, aumentando la polaridad entonces hasta una mezcla 90/10 de diclorometano/metanol. Se obtienen 279 mg (56%) de N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-3-o-tolilazetidino-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(5-metil-1H-imidazol-4-il)propionamida en forma de un sólido blanco.

60 ¹H RMN (DMSO, 400 MHz) a 100°C: 1,74 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,30-2,45 (m, 2H); 2,55-2,70 (m, 2H); 2,74-3,10 (m, 2H); 3,55-3,80 (m, 5H); 4,00-4,45 (m, 4H); 4,50 (c, J = 8,0 Hz, 1H); 6,65-6,85 (m, 2H); 7,00-7,15 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H); 7,75-7,90 (m, 1H).

Ejemplo 2: síntesis de N-[(R)-2-[3-(4-hidroxibutoxi)-3-o-tolilazetidino-1-il]-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida

2-1: 3-(4-Benciloxibutoxi)-3-o-tolilazetidino-1-carboxilato de terc-butilo

Se añade gota a gota 1 g (3,79 mmol) de 3-hidroxi-3-o-tolilazetidino-1-carboxilato de terc-butilo disuelto en 5 ml de N,N-dimetilformamida a una suspensión de 455 mg (11,4 mmol) de hidruro de sodio al 60% en aceite, preenfriado hasta 20°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añaden 2,77 g (11,4 mmol) de bromuro de 4-benciloxibutilo y se continúa agitando durante 15 horas a temperatura ambiente. Se hidroliza el medio de reacción con agua y se extrae luego con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica tres veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo bruto obtenido por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo, aumentando la polaridad de 100/0 a 90/10. Se obtienen 1,43 g de 3-(4-benciloxibutoxi)-3-o-tolilazetidino-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 80%.

2-2: Trifluoroacetato de 3-(4-benciloxibutoxi)-3-o-tolilazetidina

Se disuelven 1,43 g (3,36 mmol) de 3-(4-benciloxibutoxi)-3-o-tolilazetidino-1-carboxilato de terc-butilo en 10 ml de diclorometano. Se añaden gota a gota 4 ml (52 mmol) de ácido trifluoroacético y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentra después a sequedad. Se obtienen 1,5 g de trifluoroacetato de 3-(4-benciloxibutoxi)-3-o-tolilazetidina en forma de un aceite incoloro con un rendimiento cuantitativo.

2-3: [(R)-2-[3-(4-Benciloxibutoxi)-3-o-tolilazetidino-1-il]-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

Se añaden sucesivamente 778 mg (4 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 544 mg (4 mmol) de N-hidroxibenzotriazol a una solución de 1 g (3,36 mmol) de ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-metoxifenil)propanoico disuelto en 10 ml de N,N-dimetilformamida. Después de agitar durante 15 minutos, se añaden 1,5 g (3,36 mmol) de trifluoroacetato de 3-(4-benciloxibutoxi)-3-o-tolilazetidina y se continúa agitando durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 2,34 ml (13,4 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añade una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se extrae el medio de reacción dos veces con acetato de etilo. Se lava entonces la fase orgánica con hidróxido de sodio acuoso 1N y luego con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo bruto obtenido por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo, aumentando la polaridad de 100/0 a 70/40. Se obtienen 1,14 g de [(R)-2-[3-(4-benciloxibutoxi)-3-o-tolilazetidino-1-il]-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo en forma de una resina incolora, con un rendimiento del 53%.

2-4: Trifluoroacetato de 2-amino-1-[3-(4-benciloxibutoxi)-3-o-tolilazetidino-1-il]-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona

Se disuelven 1,14 g (1,89 mmol) de [(R)-2-[3-(4-benciloxibutoxi)-3-o-tolilazetidino-1-il]-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo en 10 ml de diclorometano. Se añaden gota a gota 3 ml (39 mmol) de ácido trifluoroacético y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentra después a sequedad. Se obtienen 1,4 g de trifluoroacetato de 2-amino-1-[3-(4-benciloxibutoxi)-3-o-tolilazetidino-1-il]-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona en forma de una resina incolora, con un rendimiento cuantitativo.

2-5: N-[(R)-2-[3-(4-Benciloxibutoxi)-3-o-tolilazetidino-1-il]-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida

Se añaden 910 mg (2,83 mmol) de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 0,8 ml (5,67 mmol) de trietilamina a una solución de 500 mg (1,89 mmol) de clorhidrato de ácido 3-(5-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico en 5 ml de N,N-dimetilformamida. Después de 60 minutos, se añaden 1,4 g (1,89 mmol) de trifluoroacetato de 2-amino-1-[3-(4-benciloxibutoxi)-3-o-tolilazetidino-1-il]-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona disueltos en 5 ml de N,N-dimetilformamida. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente durante 72 horas, se añade entonces una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y se extrae el medio dos veces con 50 ml de una mezcla 2/8 de heptano/acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con hidróxido de sodio acuoso 1N y luego con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto bruto obtenido por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10 de diclorometano/metanol. Se obtiene 1 g de N-[(R)-2-[3-(4-benciloxibutoxi)-3-o-tolilazetidino-1-il]-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 84%.

2-6: N-[(R)-2-[3-(4-Hidroxibutoxi)-3-o-tolilazetidino-1-il]-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida

Se disuelven 900 mg (1,44 mmol) de N-[(R)-2-[3-(4-benciloxibutoxi)-3-o-tolilazetidino-1-il]-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida en 100 ml de ácido acético. Se añaden 90 mg de hidróxido de paladio al 20% disperso en carbón activo y se pone la mezcla bajo una atmósfera de dihidrógeno y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se filtra el medio de reacción a través de una capa de Celite y se concentra después a

sequedad. Se purifica el residuo bruto obtenido por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 85/15 de diclorometano/metanol. Se obtienen 440 mg de N-[(R)-2-[3-(4-hidroxibutoxi)-3-o-tolilazetidin-1-il]-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 67%.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz) a 100°C: 1,74 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,30-2,45 (m, 2H); 2,55-2,70 (m, 2H); 2,74-3,10 (m, 2H); 3,55-3,80 (m, 5H); 4,00-4,45 (m, 4H); 4,50 (c, J = 8,0 Hz, 1H); 6,65-6,85 (m, 2H); 7,00-7,15 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H); 7,75-7,90 (m, 1H).

Ejemplo 3: estudio de la toxicidad de los compuestos

Este ejemplo describe un estudio comparativo de la toxicidad de los compuestos seleccionados.

El objeto del estudio era rastrear el perfil de inhibición de siete compuestos selectivos con líneas celulares humanas establemente transfectadas con el gen para la expresión de la proteína IKr del canal de potasio hERG. Se evaluaron varios compuestos agonistas de MC1 R y especialmente los compuestos de interés en el contexto de la invención. Se realizó la evaluación de la toxicidad usando tres concentraciones crecientes (1, 3 y 10 μ M) de 2 células transfectadas con hERG (no se usó compuesto de referencia) de los siguientes compuestos:

Compuesto 1 (invención): N-[(R)-2-[3-(4-hidroxibutoxi)-3-o-tolilazetidin-1-il]-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida

Compuesto 2 (comparativo): (S)-N-[(R)-2-(3-butoxi-3-o-tolilazetidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida

Compuesto 3 (comparativo): 3-(1H-imidazol-4-il)-N-[(R)-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2-[3-o-tolil-3-(4,4,4-trifluorobutoxi)azetidin-1-il]etil]propionamida

Compuesto 4 (comparativo): N-[(R)-2-(3-but-2-iniloxi-3-o-tolilazetidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(5-metil-1H-imidazol-4-il)propionamida

Compuesto 5 (comparativo): N-[(R)-2-(3-ciclobutilmetoxi-3-o-tolilazetidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(5-metil-1H-imidazol-4-il)propionamida

Compuesto 6 (invención): N-[(R)-2-(3-ciclopropilmetoxi-3-o-tolilazetidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(5-metil-1H-imidazol-4-il)propionamida

Compuesto 7 (comparativo): N-[(R)-2-(3-butoxi-3-o-tolilazetidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-guanidinopropionamida; sal de bis(ácido trifluoroacético)

Se resume el efecto sobre la amplitud de la IKr codificada por hERG (como los cambios en los porcentajes en relación al control) por compuesto y por concentración en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

	1 μ M	3 μ M	10 μ M	CI ₅₀ calculada para el bloqueo del canal hERG
Compuesto 1	-1,5 $\pm$ 2,5	-3,0 $\pm$ 1,0	-7,5 $\pm$ 3,5	-
Compuesto 2	+1,0 $\pm$ 1,0	-5,0 $\pm$ 5,0	-51,5 $\pm$ 6,5	10 μ M
Compuesto 3	-16,0 $\pm$ 3,0	-42,5 $\pm$ 5,5	-86,5 $\pm$ 3,5	>3 μ M
Compuesto 4	-20,5 $\pm$ 9,5	-22,0 $\pm$ 10,0	-42,5 $\pm$ 2,5	>10 μ M
Compuesto 5	-17,0 $\pm$ 4,0	-49,5 $\pm$ 16,5	-76,5 $\pm$ 17,5	3 μ M
Compuesto 6	- 5,0 $\pm$ 3,0	- 9,5 $\pm$ 3,5	- 16,0 $\pm$ 7,0	-
Compuesto 7	-19,5 $\pm$ 4,5	-29,5 $\pm$ 9,5	-33,0 $\pm$ 12,0	>10 μ M

- Compuesto 1 (invención): no se observó ningún efecto sobre la amplitud de IKr
- Compuesto 2 (comparativo): se modificó la amplitud de IKr, pero sólo a la concentración más alta (10 μ M)
- Compuesto 3 (comparativo): se observó el efecto de la dosis disminuyendo la amplitud de IKr partiendo de 1 μ M con una disminución del 86,5% con 10 μ M
- Compuesto 4 (comparativo): se observó el efecto de la dosis disminuyendo la amplitud de IKr partiendo de 3 μ M con una disminución del 42,5% con 10 μ M
- Compuesto 5 (comparativo): se observó el efecto de la dosis disminuyendo la amplitud de IKr partiendo de 1 μ M con una disminución del 76,5% con 10 μ M

- Compuesto 6 (invención): no se observó ningún efecto sobre la amplitud de IKr
- Compuesto 7 (comparativo): se observó un ligero efecto de la dosis disminuyendo la amplitud de IKr partiendo de 1 μ M con una disminución del 33% con 10 μ M

Conclusión

En las condiciones experimentales, cinco de los siete compuestos evaluados son responsables de la prolongación del tiempo QT, ya sea ligeramente (compuesto 7) o más substancialmente (compuestos 2, 3, 4 y 5). Por el contrario, sólo dos compuestos (compuesto 1 y compuesto 6) no exhibían esta característica.

Este ejemplo muestra que los compuestos seleccionados (compuesto 1: N-[(R)-2-[3-(4-hidroxibutoxi)-3-o-tolilazetidin-1-il]-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(1H-imidazol-4-il)propionamida y compuesto 6: N-[(R)-2-(3-ciclopropilmetoxi-3-o-tolilazetidin-1-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxoetil]-3-(5-metil-1H-imidazol-4-il)propionamida) no presentan ninguna alerta cardiotoxicidad en la prueba del canal hERG, a diferencia de otras moléculas, y por ello muestran una mejor toxicidad.

Ejemplo 4: Prueba de transactivación de los receptores de melanocortinas:

El objetivo de este ejemplo es mostrar la selectividad para el receptor de melanocortinas del compuesto 1 y del compuesto 6 de la presente invención:

Células: Se transfectan las líneas HEK293 con los vectores pCRE-Luc y hMC1 R o hMC4R. Se cultivan las células a 37°C y con un 5% de CO₂, en medio DMEM suplementado con un 10% de suero fetal de ternera.

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

Ensayo de los productos: Se disuelven los productos a 10 mM en DMSO. Se estudian como una dosis-respuesta al 0,1% de DMSO final. El rango que comprende 10 puntos y un cero comienza a 10 μ M con diluciones cuádruples. Para estudiar los agonistas, los productos son estudiados solos. Para determinar el comportamiento antagonista, se estudian los productos de interés en presencia de NDP-MSH 1 nM (agonista de referencia). Se inoculan las células a razón de 5.000 células por pocillo (placa de 384 pocillos) en medio DMEM libre de suero y se incuban durante la noche a 37°C y con un 5% de CO₂.

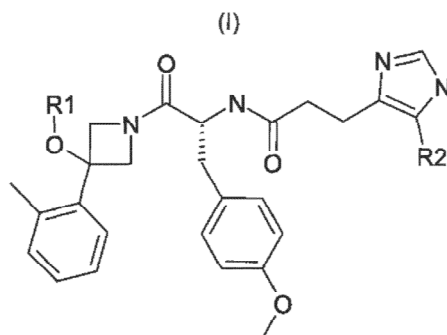
Se añaden los productos y el ligando de referencia (NDP-MSH) al día siguiente y se reincuban las placas durante 6 horas a 37°C y con un 5% de CO₂. Después de añadir el tampón de lisis que contiene luciferina, se leen las placas en una máquina Top-Count. Se normalizan los resultados como porcentaje de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

Compuesto	CE ₅₀ hMC1- R (nM)	CE ₅₀ hMC4 - R (nM)
Compuesto 1	250	8000
Compuesto 6	70	4500

Este ejemplo muestra claramente que el compuesto 1 y el compuesto 6 son altamente selectivos para hMC1 R.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I) siguiente:



en la cual:

R1 representa un grupo ciclopropilmetilo y R2 representa un grupo metilo, o R1 representa un grupo 4-hidroxibutilo y R2 representa un átomo de hidrógeno, y también las sales y enantiómeros de los correspondientes compuestos de fórmula general (I).

2. Compuesto según la Reivindicación 1, como medicamento.

3. Compuesto según la Reivindicación 1 ó 2 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos y/o enfermedades seleccionados entre:

- enfermedades inflamatorias del aparato digestivo, pancreatitis, hepatitis aguda y crónica, patologías inflamatorias de la vesícula y gastritis;
- enfermedades inflamatorias del aparato locomotor;
- enfermedades inflamatorias del aparato urogenital;
- enfermedades inflamatorias del aparato cardíaco;
- enfermedades inflamatorias del aparato respiratorio y ORL;
- enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central;
- enfermedades inflamatorias de la piel;
- enfermedades autoinmunes;
- . inflamaciones que acompañan a infecciones bacterianas, víricas o fúngicas;
- . rechazos de trasplantes o de injertos;
- el tratamiento del dolor, independientemente de su origen;
- modulación de la pigmentación, para el tratamiento de:
- enfermedades con trastornos de la pigmentación; y también tumores pigmentados;
- fotoprotección con el fin de prevenir:
 - . los efectos perjudiciales de la luz solar;
 - . fotodermatitis causadas por fotosensibilizadores exógenos;
 - . episodios o brotes de dermatosis con fotosensibilidad;
- episodios o brotes de fotodermatitis idiopáticas;
- modificación del color de la piel o del cabello y del vello corporal; y también modificación del color del cabello y del vello corporal en indicaciones cosméticas;
- modificación de las funciones sebáceas;
- trastornos neurodegenerativos;
- disfunciones sexuales masculinas o femeninas;
- trastornos relacionados con el peso; diabetes mellitus;
- cáncer.

4. Compuesto según la Reivindicación 1 ó 2 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos y/o enfermedades seleccionados entre:

- enfermedades de la piel;
- enfermedades autoinmunes;
- enfermedades con trastornos de la pigmentación; y también tumores pigmentados;
- fotoprotección con el fin de prevenir:

- . los efectos perjudiciales de la luz solar;
 - . fotodermatitis causadas por fotosensibilizadores exógenos;
 - . episodios o brotes de dermatosis con fotosensibilidad;
 - . episodios o brotes de fotodermatitis idiopáticas;
- 5
- modificación del color de la piel o del cabello y del vello corporal;
 - modificación del color del cabello y del vello corporal en indicaciones cosméticas.
- 10
5. Compuesto según la Reivindicación 1 ó 2 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos y/o enfermedades seleccionados entre:
- afecciones de hiperseborrea;
 - afecciones con reducción de la secreción sebácea;
 - regulación de la proliferación benigna o maligna de los sebocitos y de las glándulas sebáceas;
 - afecciones inflamatorias de los folículos pilosebáceos.
- 15
6. Compuesto según la Reivindicación 3, **caracterizado por** seleccionar los trastornos entre:
- enfermedades de la piel;
 - enfermedades con trastornos de la pigmentación; y también tumores pigmentados.
- 20
7. Composición farmacéutica, **caracterizada por** incluir, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (I) como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 ó 2.
- 25
8. Composición según la Reivindicación 7, **caracterizada por** ser la concentración de compuesto de fórmula general (I) de entre el 0,001% y el 10% en peso en relación al peso total de la composición.
- 30
9. Composición según la Reivindicación 7 ó 8, **caracterizada por** ser la concentración de compuesto de fórmula general (I) para una aplicación tópica de entre el 0,01% y el 5% en peso en relación al peso total de la composición.
- 35
10. Composición cosmética, **caracterizada por** incluir, en un soporte cosméticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (I) como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 ó 2.
11. Composición según la Reivindicación 10, **caracterizada por** ser la concentración de compuesto de fórmula general (I) de entre el 0,001% y el 3% en peso en relación al peso total de la composición.
12. Uso cosmético de una composición como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 10 y 11 para prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento y/o la piel.
- 40
13. Uso cosmético de una composición como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 10 y 11 para la higiene corporal o capilar.