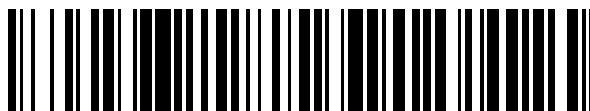


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 571**

51 Int. Cl.:

C07C 275/28 (2006.01)

C07C 275/30 (2006.01)

A61K 31/17 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2014 PCT/US2014/046203**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2015 WO15009545**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2014 E 14744725 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 3022174**

54 Título: **Derivados de aminoácidos sustituidos con N-urea como moduladores del receptor de péptido formilado**

30 Prioridad:

16.07.2013 US 201361846787 P

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

10.04.2019

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**BEARD, RICHARD L.;
DUONG, TIEN T.;
DONELLO, JOHN E.;
VISWANATH, VEENA y
GARST, MICHAEL E.**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 708 571 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 aminoácidos sustituidos con N-urea como moduladores del receptor de péptido formilado

5 **Campo de la invención**

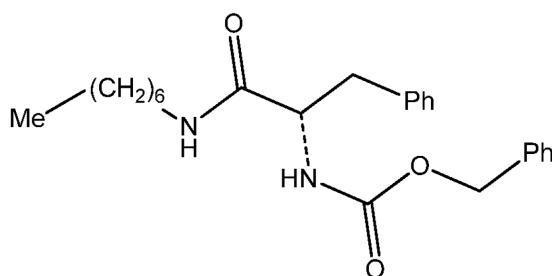
La presente invención se refiere a novedosos derivados de aminoácidos sustituidos con N-urea, a los procesos para prepararlos, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como productos farmacéuticos como moduladores del receptor 2 de péptido N-formilado (FPR2). La invención se refiere específicamente al uso de estos compuestos y sus composiciones farmacéuticas para tratar trastornos asociados con la modulación de FPR2.

Antecedentes de la invención

El receptor 2 de péptido N-formilado es un receptor acoplado a la proteína G que se expresa en células inflamatorias tales como monocitos y neutrófilos, así como linfocitos T, y se ha demostrado que tiene un papel crítico en el tráfico de leucocitos durante la inflamación y la patología en seres humanos. FPR2 es un receptor excepcionalmente promiscuo que responde a una amplia gama de ligandos endógenos y exógenos, incluidos el amiloide sérico A (serum amyloid A - SAA), variante de quimioquina sCK β 8-1, el péptido neuroprotector humano, lipoxina A4 (LXA4) eicosanoide antiinflamatoria y proteína anexina A1 modulada por glucocorticoide. FPR2 transduce los efectos antiinflamatorios de LXA4 en muchos sistemas, pero también puede mediar la cascada de señalización proinflamatoria de péptidos tales como SAA. Se propone que la capacidad del receptor para mediar dos efectos opuestos es resultado de diferentes dominios del receptor usados por diferentes agonistas (Parmentier, Marc et al. Cytokine & Growth Factor Reviews 17 (2006) 501-519).

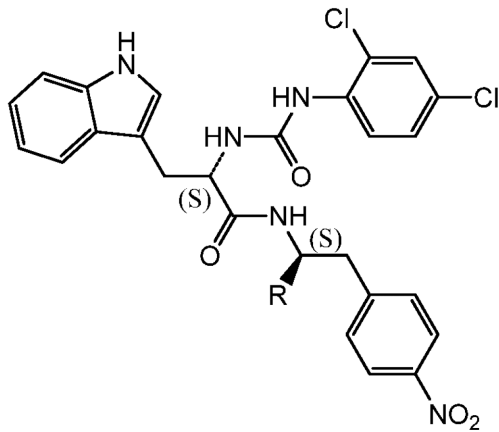
Se ha demostrado que la activación de FPR2 por LXA4 o sus análogos y por la proteína anexina I da como resultado una actividad antiinflamatoria, estimulando la resolución activa de la inflamación que implica la inhibición de neutrófilos polimorfonucleares (polymorphonuclear neutrophil - PMN) y la migración de eosinófilos y también la estimulación de la migración de monocitos, lo que permite el aclaramiento de las células apoptóticas desde el punto de inflamación de un modo no inflamatorio. Además, se ha demostrado que el FPR2 inhibe la citotoxicidad de los linfocitos citotóxicos naturales (natural killer - NK) y promueve la activación de los linfocitos T, lo que contribuye, además, a la regulación defectiva de las señales inflamatorias del daño tisular. Se ha demostrado que la interacción FPR2/LXA4 es beneficiosa en modelos experimentales de isquemia-reperusión, angiogénesis, inflamación dérmica, alopecia inducida por quimioterapia, inflamación ocular tal como uveítis inducida por endotoxina, cicatrización de heridas en la córnea, reepitelización, etc. De esta forma, FPR2 representa una novedosa diana molecular prorresolutiva importante para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos en enfermedades con respuestas inflamatorias excesivas.

La patente JP-06172288 describe la preparación de derivados de fenilalanina de fórmula general:



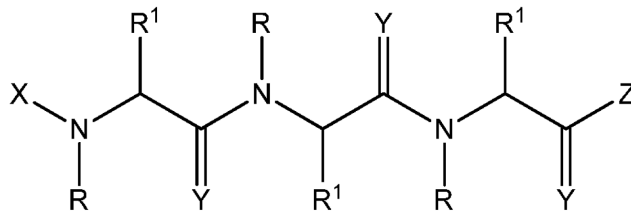
40 como inhibidores de los derivados de acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa útiles para el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con la arterioesclerosis, tales como angina de pecho, infarto de miocardio, espasmo isquémico temporal, trombosis periférica u obstrucción.

45 Journal of Combinatorial Chemistry (2007), 9 (3), 370-385 enseña una biblioteca de dipéptidos de timidinilurea con similitud estructural con la clase de antibióticos de péptido nucleósido:



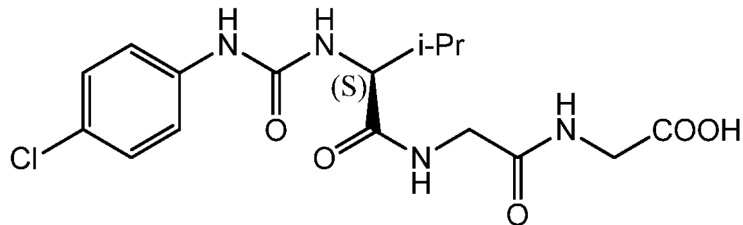
La patente WO 9965932 describe tetrapéptidos o análogos o peptidomiméticos que se unen selectivamente a los receptores opioideos de mamíferos:

5



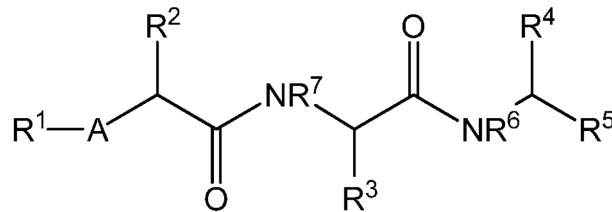
Helvetica Chimica Acta (1998), 81(7), 1254-1263 muestra la síntesis y caracterización espectroscópica de aductos de isocianato de 4-clorofenilo (1-cloro-4-isocianatobenceno) con aminoácidos como dosímetros potenciales para el biocontrol de la exposición al isocianato:

10



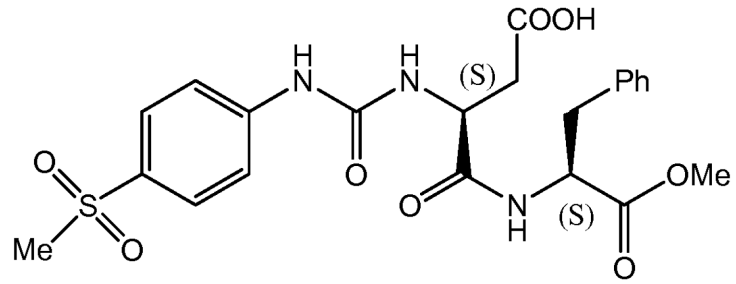
La patente EP 457195 describe la preparación de péptidos que tienen actividad antagonista de endotelina y composiciones farmacéuticas que los comprenden:

15

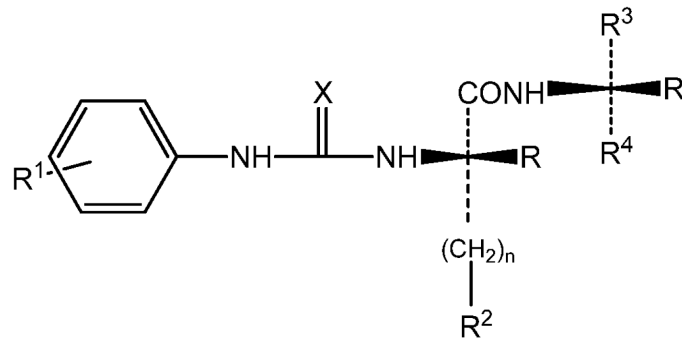


Yingyong Huaxue (1990), 7(1), 1-9 enseña las relaciones estructura-actividad de edulcorantes dipeptídicos y tripeptídicos y de derivados de L-fenilalanina:

20

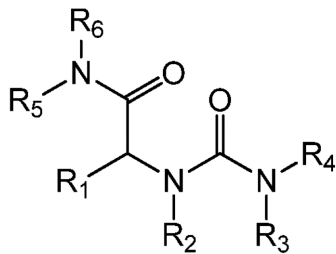
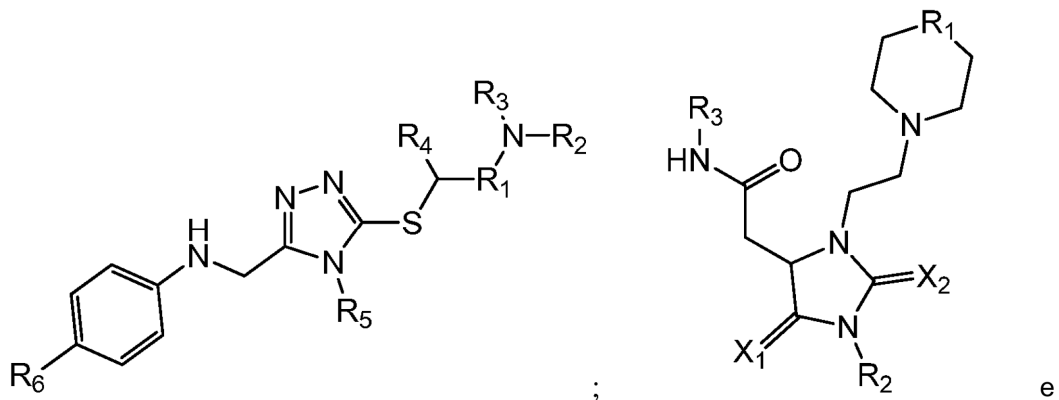


La patente FR 2533210 describe derivados de L-fenilalanina como edulcorantes sintéticos:



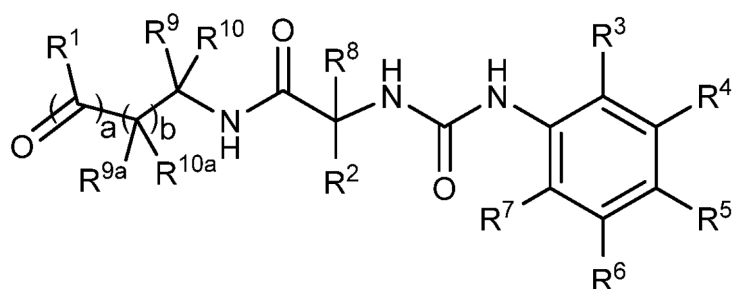
5

La patente WO2005047899 describe compuestos que activan de forma selectiva el receptor FPR2 representado por las siguientes estructuras:



10

La patente US 2013/0109866 describe compuestos de estructura general



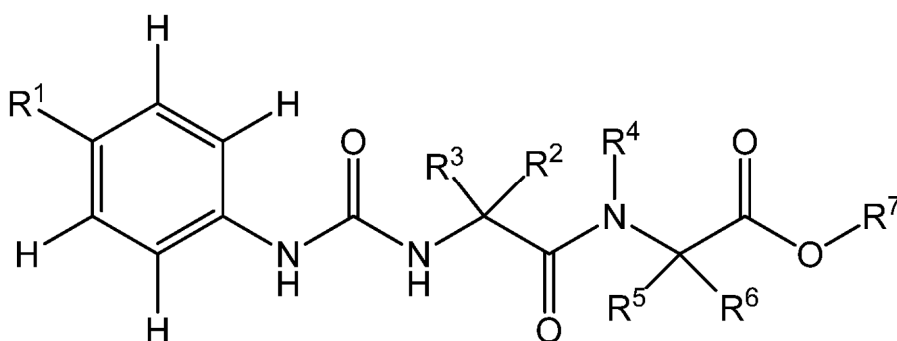
como moduladores de FPR2.

5 Resumen de la invención

Se ha descubierto un grupo de derivados de aminoácidos sustituidos con N-urea que son moduladores de FPR2 potentes y selectivos. Así, los compuestos descritos en la presente memoria son útiles para el tratamiento de una amplia diversidad de trastornos asociados con la modulación del receptor FPR2. El término “modulador”, como se utiliza en la presente memoria, incluye, aunque no de forma limitativa: agonista del receptor, antagonista, agonista inverso, antagonista inverso, agonista parcial y antagonista parcial.

La presente invención describe compuestos de Fórmula I que tienen actividad biológica frente al receptor FPR2. Los compuestos según la presente invención tienen por tanto un uso en medicina, por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos con enfermedades y afecciones que se alivian mediante modulación de FPR2.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula I o los isómeros geométricos individuales, enantiómeros individuales, diastereoisómeros individuales, tautómeros individuales, zwitteriones individuales o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula I

en donde:

- 25 R^1 es halógeno, $-CF_3$ o $-S(O)_nR^8$;
- 30 R^2 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_{3-8} opcionalmente sustituido;
- 35 R^3 es H, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_{3-8} opcionalmente sustituido;
- 40 R^4 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_{3-8} opcionalmente sustituido;
- 45 R^5 es H, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_{3-8} opcionalmente sustituido;
- R^6 es H, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_{3-8} opcionalmente sustituido;

R⁷ es H, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃₋₈ opcionalmente sustituido;

5 R⁸ es hidrógeno, CF₃ o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido; y

n es 0, 1 o 2,

10 en donde el sustituyente opcional de un alquilo se selecciona de átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos cicloalquilo, grupos amino, grupos heterocíclicos, grupos arilo, grupos ácido carboxílico, grupos ácido fosfónico, grupos ácido sulfónico, grupos ácido fosfórico, grupos nitro, grupos amida, grupos sulfonamida, grupos sulfato, grupos sulfuro, grupos sulfonato, grupos sulfóxido, grupos fosfonato, grupos fosfato, grupos ciano, grupos nitro, grupos éter, grupos éster, grupos aldehído y grupos cetona;

15 en donde el sustituyente opcional de un cicloalquilo se selecciona de átomos de halógeno, grupos alquilsulfonilo C₁₋₈, grupos alquilsulfóxido C₁₋₈, grupos sulfonamida, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C₁₋₈, grupos -S-alquilo C₁₋₈, grupos alquilo C₁₋₈, grupos alqueno C₂₋₆, grupos alquinilo C₂₋₆, grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C₃₋₈ y grupos hidroxilo;

20 en donde el sustituyente opcional de un cicloalqueno se selecciona de átomos de halógeno, grupos sulfonilo, grupos sulfóxido, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C₁₋₆, grupos -S-alquilo C₁₋₆, grupos alquilo C₁₋₆, grupos alqueno C₂₋₆, grupos alquinilo C₂₋₆, grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C₃₋₈ y grupos hidroxilo;

25 en donde el sustituyente opcional de un alqueno se selecciona de grupos alquilo y átomos de halógeno;

en donde el sustituyente opcional de un heterociclo se selecciona de átomos de halógeno, grupos sulfonilo, grupos sulfóxido, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C₁₋₆, grupos -S-alquilo C₁₋₆, grupos alquilo C₁₋₈, grupos alqueno C₂₋₆, grupos alquinilo C₂₋₆, grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C₃₋₈ y grupos hidroxilo;

30 y en donde el sustituyente opcional de un arilo se selecciona de átomos de halógeno, grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, grupos alquilsulfóxido C₁₋₈, grupos sulfonamida, grupos ácidos carbocíclicos, grupos carboxilato de alquilo C₁₋₆ (éster), grupos amida, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C₁₋₆, grupos -S-alquilo C₁₋₆, grupos alquilo C₁₋₆, grupos alqueno C₂₋₆, grupos alquinilo C₂₋₆, grupos cetona, aldehídos, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C₃₋₈ y grupos hidroxilo.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la **Fórmula I**, en donde:

40 R¹ es halógeno o -CF₃;

R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R³ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

45 R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁵ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

50 R⁶ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido; y

R⁷ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la **Fórmula I**, en donde:

55 R¹ es halógeno;

R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

60 R³ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁵ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

65 R⁶ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido; y

R⁷ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la **Fórmula I**, en donde:

5

R¹ es -CF₃;

R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

10

R³ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

15

R⁵ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁶ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido; y

R⁷ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido.

20

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la **Fórmula I**, en donde:

R¹ es halógeno;

R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

25

R³ es H;

R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

30

R⁵ es H;

R⁶ es H; y

R⁷ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido.

35

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la **Fórmula I**, en donde:

R¹ es -CF₃;

40

R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R³ es H;

R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

45

R⁵ es H;

R⁶ es H; y

50

R⁷ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la **Fórmula I**, en donde:

R¹ es halógeno;

55

R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R³ es H;

60

R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁵ es H;

R⁶ es H; y

65

R⁷ es H.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la **Fórmula I**, en donde:

5 R¹ es halógeno;

R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R³ es H;

10 R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁵ es H;

R⁶ es H; y

15 R⁷ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la **Fórmula I**, en donde:

20 R¹ es -CF₃;

R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R³ es H;

25 R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁵ es H;

30 R⁶ es H; y

R⁷ es H.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la **Fórmula I**, en donde:

35 R¹ es -CF₃;

R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

40 R³ es H;

R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁵ es H;

45 R⁶ es H; y

R⁷ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido.

50 El término “alquilo”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a restos de hidrocarburo saturados, monovalentes o divalentes, que tienen restos lineales o ramificados o combinaciones de los mismos y que contienen de 1 a 8 átomos de carbono. Un grupo metileno (-CH₂-) del grupo alquilo puede estar reemplazado por oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, por un cicloalquilo C₃₋₈ divalente, por un heterociclo divalente o por un grupo arilo divalente. Los grupos alquilo pueden tener uno o más centros quirales. Los grupos alquilo pueden estar independientemente sustituidos con átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos cicloalquilo, grupos amino, grupos heterocíclicos, grupos arilo, grupos ácido carboxílico, grupos ácido fosfónico, grupos ácido sulfónico, grupos ácido fosfórico, grupos nitro, grupos amida, grupos sulfonamida, grupos sulfato, grupos sulfuro, grupos alquenoilo C₂₋₆, grupos alquinoilo C₂₋₆, grupos cetona, grupos fosfato, grupos ciano, grupos nitro, grupos éter, grupos éster, grupos aldehído y grupos cetona.

60 El término “cicloalquilo”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo monovalente o divalente de 3 a 8 átomos de carbono derivado de un hidrocarburo cíclico saturado. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o policíclicos. El cicloalquilo puede estar independientemente sustituido con átomos de halógeno, grupos alquilsulfonilo C₁₋₈, grupos alquilsulfóxido C₁₋₈, grupos sulfonamida, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C₁₋₈, grupos -S-alquilo C₁₋₈, grupos alquilo C₁₋₈, grupos alquenoilo C₂₋₆, grupos alquinoilo C₂₋₆, grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C₃₋₈ o grupos hidroxilo.

5 El término “cicloalqueno”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo monovalente o divalente de 3 a 8 átomos de carbono derivado de un cicloalquilo saturado que tiene al menos un doble enlace. Los grupos cicloalqueno pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los grupos cicloalqueno pueden estar sustituidos independientemente con átomos de halógeno, grupos sulfonilo, grupos sulfóxido, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C₁₋₆, grupos -S-alquilo C₁₋₆, grupos alquilo C₁₋₆, grupos alqueno C₂₋₆, grupos alquino C₂₋₆, grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C₃₋₈ o grupos hidroxilo.

10 El término “halógeno”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un átomo de cloro, bromo, flúor, yodo.

15 El término “alqueno”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente o divalente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, derivado de un alquilo saturado, que tiene al menos un doble enlace. Un grupo metileno (-CH₂-) del alqueno puede estar sustituido con oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, por un cicloalquilo C₃₋₈ divalente, por un heterociclo divalente o por un grupo arilo divalente. El alqueno C₂₋₆ puede estar en la configuración E o Z. Los grupos alqueno pueden estar sustituidos con grupos alquilo, como se ha definido anteriormente, o con átomos de halógeno.

20 El término “alquino”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente o divalente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, derivado de un alquilo saturado, que tiene al menos un triple enlace. Un grupo metileno (-CH₂-) del alquino puede estar sustituido con oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, por un cicloalquilo C₃₋₈ divalente, por un heterociclo divalente o por un grupo arilo divalente. Los grupos alquino pueden estar sustituidos con grupos alquilo, como se ha definido anteriormente, o con átomos de halógeno.

25 El término “heterociclo”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un anillo de 3 a 10 miembros, que puede ser aromático o no aromático, saturado o insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, azufre o combinaciones de al menos dos de los mismos, que interrumpen la estructura de anillo carbocíclico. El anillo heterocíclico puede estar interrumpido con un C=O; los heteroátomos S y N pueden estar oxidados. Los heterociclos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los restos de anillo heterocíclico pueden estar sustituidos con átomos de halógeno, grupos sulfonilo, grupos sulfóxido, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C₁₋₆, grupos -S-alquilo C₁₋₆, grupos alquilo C₁₋₈, grupos alqueno C₂₋₆, grupos alquino C₂₋₆, grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C₃₋₈ o grupos hidroxilo.

35 El término “arilo”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un resto orgánico derivado de un hidrocarburo aromático que consiste en un anillo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, mediante retirada de un átomo de hidrógeno. El arilo puede estar sustituido con átomos de halógeno, grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, grupos alquilsulfóxido C₁₋₆, grupos sulfonamida, grupos ácidos carbocíclicos, grupos carboxilato de alquilo C₁₋₆ (éster), grupos amida, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C₁₋₆, grupos -S-alquilo C₁₋₆, grupos alquilo C₁₋₆, grupos alqueno C₂₋₆, grupos alquino C₂₋₆, grupos cetona, aldehídos, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C₃₋₈ o grupos hidroxilo. Los arilos pueden ser monocíclicos o policíclicos.

El término “hidroxilo”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-OH”.

45 El término “carbonilo”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-C(O)-”.

El término “cetona”, como se utiliza en la presente memoria, representa un compuesto orgánico que tiene un grupo carbonilo unido a un átomo de carbono, tal como -(CO)R^x, en donde R^x puede ser alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo como se ha definido anteriormente.

50 El término “amina”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-NR^xR^y”, en donde R^x y R^y pueden ser iguales o independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo como se ha definido anteriormente.

El término “carboxilo”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-C(O)O-”.

55 El término “sulfonilo”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-SO₂”.

El término “sulfato”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-O-S(O)₂-”.

60 El término “sulfonato”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de la fórmula “-S(O)₂-”.

La expresión “ácido carboxílico”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-C(O)OH”.

65 El término “éster”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-C(O)OR”, en donde R puede ser alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo como se ha definido anteriormente.

El término “éter”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-O-”.

El término “nitro”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-NO₂”.

5 El término “ciano”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-CN”.

El término “amida”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-C(O)NR^xR^y” en donde R^x y R^y pueden ser iguales o independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo como se ha definido anteriormente.

10 El término “sulfonamida”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-S(O)₂NR^xR^y”, en donde R^x y R^y pueden ser iguales o independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo como se ha definido anteriormente.

15 El término “sulfuro”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-S-”.

El término “sulfóxido”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-S(O)-”.

20 La expresión “ácido fosfónico”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-P(O)(OH)₂”.

La expresión “ácido fosfórico”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-OP(O)(OH)₂”.

25 El término “fosfonato”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-P(O)(O R^x)(O R^y)” en donde R^x y R^y pueden ser iguales o independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo como se ha definido anteriormente.

30 El término “fosfato”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-OP(O)(O R^x)(O R^y)” en donde R^x y R^y pueden ser iguales o independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo como se ha definido anteriormente.

La expresión “ácido sulfónico”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-S(O)₂OH”.

35 El término “aldehído”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-C(O)H”.

La fórmula “H”, como se utiliza en la presente memoria, representa un átomo de hidrógeno.

La fórmula “O”, como se utiliza en la presente memoria, representa un átomo de oxígeno.

40 La fórmula “N”, como se utiliza en la presente memoria, representa un átomo de nitrógeno.

La fórmula “S”, como se utiliza en la presente memoria, representa un átomo de azufre.

Son compuestos de la invención:

45 {{{(2S)-2-[[4-Bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil}(metil)amino}acetato de terc-butilo;

{Metil[(2S)-4-metil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino}acetato de terc-butilo;

50 {{{(2S)-2-[[4-Bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil}(propan-2-il)amino}acetato de terc-butilo;

[[{(2S)-2-[[4-Bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil](propil)amino}acetato de terc-butilo;

55 [[{(2S)-4-Metil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pentanoil](propil)amino}acetato de terc-butilo;

[[{(2S)-2-[[4-Bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil](etil)amino}acetato de terc-butilo;

{Etil[(2S)-4-metil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino}acetato de terc-butilo;

60 Ácido {{{(2S)-2-[[4-bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil}(metil)amino}acético;

Ácido {metil[(2S)-4-metil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino}acético;

Ácido {{{(2S)-2-[[4-bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil}(propan-2-il)amino}acético;

65 Ácido [[{(2S)-4-metil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pentanoil](propan-2-il)amino}acético;

Ácido {{{(2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil}(propil)amino}acético;

Ácido {{{(2S)-4-metil-2-[[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pentanoil}(propil)amino}acético;

Ácido {{{(2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil}(etil)amino}acético;

Ácido {etil[(2S)-4-metil-2-[[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino}acético.

10 Algunos compuestos de Fórmula I y algunos de sus intermedios tienen al menos un centro asimétrico en su estructura. Este centro asimétrico puede estar presente en una configuración R o S, dicha notación R y S se utiliza en correspondencia con las reglas descritas en Pure Appli. Chem. (1976), 45, 11-13.

15 La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales o complejos que conservan la actividad biológica deseada de los compuestos definidos anteriormente y muestran efectos toxicológicos indeseados mínimos o nulos. Las “sales farmacéuticamente aceptables” según la invención incluyen formas de sal de ácidos o bases no tóxicas, terapéuticamente activas, que los compuestos de Fórmula I son capaces de formar.

20 La forma de sal de adición de ácidos de un compuesto de Fórmula I que aparece en su forma libre como una base puede obtenerse tratando la base libre con un ácido adecuado, tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; o un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido hidroxiaético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido cítrico, ácido metilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido fórmico (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta- Zürich, 2002, 329-345).

30 La forma de sal de adición de base de un compuesto de Fórmula I que aparece en su forma de ácido puede obtenerse tratando el ácido con una base adecuada, tal como una base inorgánica, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido de magnesio, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, amoniaco y similares; o una base orgánica, tal como por ejemplo, L-Arginina, etanolamina, betaína, benzatina y morfolina (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta- Zürich, 2002, 329-345).

35 Los compuestos de Fórmula I y sus sales pueden estar en forma de un solvato, que se incluye dentro del alcance de la presente invención. Dichos solvatos incluyen, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

40 Con respecto a la presente invención, la referencia a un compuesto o compuestos está destinada a abarcar ese compuesto en cada una de sus formas isoméricas posibles y mezclas de las mismas, a menos que se haga referencia específicamente a la forma isomérica particular.

Los compuestos de la invención están indicados para usar en el tratamiento o prevención de afecciones en las que es probable que esté un componente que implica el FPR2.

45 En otra realización se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 En una realización adicional de la invención se proporcionan métodos para tratar trastornos asociados con la modulación del FPR2. Dichos métodos pueden realizarse, por ejemplo, administrando a un sujeto que lo necesita una composición farmacéutica que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

55 Las utilidades terapéuticas de los moduladores de FPR2 son enfermedades inflamatorias oculares incluidas, aunque no de forma limitativa, degeneración macular relacionada con la edad (age-related macular degeneration - ARMD) húmeda y seca, uveítis, ojo seco, queratitis, enfermedad ocular alérgica y afecciones que afectan a la parte posterior del ojo, tales como maculopatías y degeneración retiniana incluidas degeneración macular relacionada con la edad no exudativa, degeneración macular relacionada con la edad exudativa, neovascularización coroidea, retinopatía diabética (proliferativa), retinopatía del prematuro (retinopathy of prematurity - ROP), neuroretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, edema macular cistoide y edema macular diabético; queratitis infecciosa, queratitis herpética, angiogénesis de la córnea, linfoangiogénesis, retinitis y coroiditis, tales como epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, uveítis intermedia (pars planitis) infecciosa (sífilis, enfermedad de Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), coroiditis multifocal, síndrome de puntos blancos evanescentes múltiples (multiple evanescent white dot syndrome - MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginoza, síndrome de fibrosis subretiniana y uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi y Harada; enfermedades vasculares / enfermedades exudativas tales como enfermedad oclusiva arterial de la retina, oclusión venosa central de la retina, edema macular cistoideo, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión venosa ramificada de la retina, cambios de fondo de ojo por hipertensión, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión venosa

hemirretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de la arteria ramificada de la retina, enfermedad de la arteria carótida (carotid artery disease - CAD), vasculitis ramificada escarchada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreoretinopatía familiar exudativa y enfermedad de Eales; dolencias traumáticas / quirúrgicas tales como oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de la retina, traumatismo, cicatrización de heridas de la córnea posteriores a la cirugía, dolencias causadas por láser, afecciones causadas por terapia fotodinámica, fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación y retinopatía por trasplante de médula ósea; trastornos proliferativos tales como retinopatía proliferativa vitreal y membranas epirretinianas y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (presumed ocular histoplasmosis syndrome - POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con infección por VIH, enfermedad coroidea asociada con infección por VIH, enfermedad uveítica asociada con infección por VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana exterior progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa y miasis; trastornos genéticos tales como la retinosis pigmentaria, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de conos, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia del epitelio pigmentario de la retina en patrón, retinosquisis vinculada al cromosoma X, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia del cristalino de Bietti y pseudoxantoma elasticum; agujeros / desgarres de retina tales como desprendimiento de la retina, agujero macular y desgarrar gigante de la retina; tumores tales como enfermedad retiniana asociada con tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y del epitelio pigmentario de la retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo de ojo, astrocitoma retiniano y tumores linfoides intraoculares; y una miscelánea de otras enfermedades que afectan a la parte posterior del ojo tal como la coroidopatía interna puntiforme, epitelopatía pigmentaria placode multifocal posterior aguda, degeneración macular por miopía y epitelitis pigmentaria retiniana aguda; enfermedades inflamatorias sistémicas tales como ictus, arteriopatía coronaria, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, infecciones retrovíricas mediadas por el VIH, trastornos cardiovasculares incluida la arteriopatía coronaria, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor y trastornos inmunitarios, asma, trastornos alérgicos, inflamación, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, trastornos del SNC tales como la enfermedad de Alzheimer, artritis, septicemia, enfermedad inflamatoria del intestino, caquexia, angina de pecho, inflamación de la córnea posterior a cirugía, blefaritis, disfunción de las glándulas de Meibomio, cicatrización de heridas dérmicas, quemaduras, rosácea, dermatitis atópica, acné, psoriasis, dermatitis seborreica, queratosis actínica, verrugas víricas, artritis reumatoide por fotoenvejecimiento y trastornos inflamatorios relacionados, alopecia, glaucoma, oclusión de ramificaciones de las venas, degeneración macular viteliforme de Best, retinosis pigmentaria, vitreoretinopatía proliferativa (proliferative vitreoretinopathy - PVR), y cualquier otra enfermedad degenerativa de los fotorreceptores o del EPR (Perretti, Mauro et al. *Pharmacology & Therapeutics* 127 (2010) 175-188.)

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de mamíferos, que incluyen seres humanos, con una gama de afecciones y enfermedades que se alivian mediante la modulación del receptor 2 de péptido N-formilado, incluidos, aunque no de forma limitativa, el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (age-related macular degeneration - ARMD) húmeda y seca, retinopatía diabética (proliferativa), retinopatía del prematuro (retinopathy of prematurity - ROP), edema macular diabético, uveítis, oclusión de la vena retiniana, edema macular cistoideo, glaucoma, oclusión de la ramificación de las venas, degeneración macular viteliforme de Best, retinosis pigmentaria, vitreoretinopatía proliferativa (proliferative vitreoretinopathy - PVR), y cualquier otra enfermedad degenerativa de los fotorreceptores o del EPR.

En otra realización más de la invención se proporcionan métodos para tratar trastornos asociados con la modulación del receptor FPR2. Estos métodos pueden llevarse a cabo, por ejemplo, administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o cualquier combinación del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, formas cristalinas e isómeros individuales, enantiómeros y diastereómeros de los mismos.

La presente invención concierne al uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares incluidas, aunque no de forma limitativa, degeneración macular relacionada con la edad (age-related macular degeneration - ARMD) húmeda y seca, uveítis, ojo seco, queratitis, enfermedad ocular alérgica y afecciones que afectan a la parte posterior del ojo, tales como maculopatías y degeneración de la retina, incluida la degeneración macular no exudativa asociada con la edad, degeneración macular exudativa asociada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía diabética (proliferativa), retinopatía del prematuro (retinopathy of prematurity - ROP), neuroretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, edema macular cistoide y edema macular diabético; queratitis infecciosa, uveítis, queratitis herpética, angiogénesis de la córnea, linfangiogénesis, uveítis, retinitis y coroiditis, tales como epitelopatía pigmentaria placode multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, uveítis intermedia (pars planitis) infecciosa (sífilis, enfermedad de Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), coroiditis multifocal, síndrome de puntos blancos evanescentes múltiples (multiple evanescent white dot syndrome - MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpigínea, síndrome de fibrosis subretiniana y uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi y Harada; enfermedades vasculares / enfermedades exudativas tales como enfermedad oclusiva arterial de la retina, oclusión venosa central de la retina, edema macular cistoideo, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión venosa ramificada de la retina, cambios de fondo de ojo por hipertensión,

síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión venosa hemirretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de la arteria ramificada de la retina, enfermedad de la arteria carótida (carotid artery disease - CAD), vasculitis ramificada escarchada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioideas, vitreoretinopatía familiar exudativa, y enfermedad de Eales; dolencias traumáticas / quirúrgicas tales como oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de la retina, traumatismo, cicatrización de heridas de la córnea posteriores a la cirugía, dolencias causadas por láser, afecciones causadas por terapia fotodinámica, fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación y retinopatía por trasplante de médula ósea; trastornos proliferativos tales como retinopatía proliferativa vitreal y membranas epirretinianas y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (presumed ocular histoplasmosis syndrome - POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con infección de VIH, enfermedad coroidea asociada con infección por VIH, enfermedad uveítica asociada con infección por VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana exterior progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa y miasis; trastornos genéticos tales como la retinosis pigmentaria, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de conos, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia del epitelio pigmentario de la retina en patrón, retinosquias vinculada al cromosoma X, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia del cristalino de Bietti y pseudoxantoma elasticum; agujeros / desgarres de retina tales como desprendimiento de la retina, agujero macular y desgarre gigante de la retina; tumores tales como enfermedad retiniana asociada con tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y del epitelio pigmentario de la retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo de ojo, astrocitoma retiniano y tumores linfoides intraoculares; y una miscelánea de otras enfermedades que afectan a la parte posterior del ojo tal como la coroidopatía interna puntiforme, epitelopatía pigmentaria placode multifocal posterior aguda, degeneración macular por miopía y epitelitis pigmentaria retiniana aguda, enfermedades inflamatorias sistémicas tales como ictus, arteriopatía coronaria, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, infecciones retrovíricas mediadas por el VIH, trastornos cardiovasculares incluida la arteriopatía coronaria, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor y trastornos inmunitarios, asma, trastornos alérgicos, inflamación, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, trastornos del SNC tales como la enfermedad de Alzheimer, artritis, septicemia, enfermedad inflamatoria del intestino, caquexia, angina de pecho, inflamación de la córnea posterior a cirugía, blefaritis, disfunción de las glándulas de Meibomio, cicatrización de heridas dérmicas, quemaduras, rosácea, dermatitis atópica, acné, psoriasis, dermatitis seborreica, queratosis actínica, verrugas víricas, artritis reumatoide por fotoenvejecimiento y trastornos inflamatorios relacionados, alopecia, glaucoma, oclusión de ramificaciones de las venas, degeneración macular viteliforme de Best, retinosis pigmentaria, vitreoretinopatía proliferativa (proliferative vitreoretinopathy - PVR) y cualquier otra enfermedad degenerativa de los fotorreceptores o del EPR.

La cantidad real del compuesto a administrar en cualquier caso dado la determinará un médico teniendo en cuenta las circunstancias pertinentes, tales como la severidad de la afección, la edad y el peso del paciente, el estado físico general del paciente, la causa de la afección y la vía de administración.

El compuesto se administrará al paciente por vía oral en cualquier forma aceptable, tal como comprimido, líquido, cápsula, polvo y similares, pudiendo ser deseables o necesarias otras rutas, en especial si el paciente experimenta náuseas. Estas otras rutas pueden incluir, sin excepción, la administración transdérmica, parenteral, subcutánea, intranasal, a través de un stent de implante, intratecal, intravítrea, tópica al ojo, administración ocular posterior, intramuscular, intravenosa e intrarrectal. De forma adicional, las formulaciones pueden diseñarse para retrasar la liberación del compuesto activo durante un período de tiempo dado o para controlar cuidadosamente la cantidad de fármaco liberada en un momento determinado durante el curso de la terapia.

En otra realización de la invención se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo. La frase "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyente o excipiente deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden utilizarse en forma de un sólido, una solución, una emulsión, una dispersión, un parche, una micela, un liposoma y similares, en donde la composición resultante contiene uno o más compuestos de la presente invención, como un ingrediente activo, en mezcla con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones enterales o parenterales. Los compuestos de la invención pueden combinarse, por ejemplo, con los vehículos no tóxicos habituales farmacéuticamente aceptables para comprimidos, pastillas, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para usar. Los vehículos que pueden utilizarse incluyen glucosa, lactosa, goma de acacia, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos y otros vehículos adecuados para usar en preparaciones de fabricación, en forma sólida, semisólida o líquida. De forma adicional, pueden utilizarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. Los compuestos de la invención se incluyen en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso o estado de la enfermedad.

65

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, comprimidos, pastillas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina, agentes saborizantes tales como menta, aceite de gaulteria o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos que contienen los compuestos de la invención en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos también pueden fabricarse mediante métodos conocidos. Los excipientes utilizados pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico; (2) agentes granulantes y disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; (3) agentes aglutinantes tales como goma tragacanto, almidón de maíz, gelatina o acacia, y (4) agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción constante durante un período más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como el monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

En algunos casos, las formulaciones para uso oral pueden estar en la forma de cápsulas de gelatina dura, en donde los compuestos de la invención se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. También pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blanda, en donde los compuestos de la invención se mezclan con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según métodos conocidos utilizando agentes dispersantes o agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite suave y fijo incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos, ácidos grasos (incluido el ácido oleico), aceites vegetales naturales como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní, aceite de semilla de algodón, etc., o vehículos grasos sintéticos como oleato de etilo o similar. Pueden incorporarse tampones, conservantes, antioxidantes y similares según sea necesario.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico, por ejemplo, como suspensiones oleosas, como soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o líquidos no acuosos o como emulsiones líquidas de aceite en agua o de agua en aceite. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse combinando una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo con excipientes oftálmicamente y farmacéuticamente aceptables convencionales y mediante preparación de dosis unitarias adecuadas para uso ocular tópico. La cantidad terapéuticamente eficaz está típicamente entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 5 % (p/v), preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 2,0 % (p/v) en formulaciones líquidas.

Para aplicación oftálmica, las soluciones preferibles se preparan utilizando una solución salina fisiológica como vehículo principal. El pH de dichas soluciones oftálmicas debe mantenerse preferiblemente entre 4,5 y 8,0 con un sistema de tampón adecuado, prefiriéndose, pero no de un modo esencial, un pH neutro. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizantes y tensioactivos farmacéuticamente aceptables convencionales. Los conservantes preferidos que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercurio y nitrato fenilmercurio. Un tensioactivo preferido es, por ejemplo, Tween 80. Del mismo modo, pueden utilizarse diversos vehículos preferidos en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, aunque no de forma limitativa, polivinil alcohol, povidona, hidroxipropil metil celulosa, poloxámeros, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, ciclodextrina y agua purificada.

Pueden añadirse ajustadores de tonicidad según sea necesario o conveniente. Estos incluyen, aunque no de forma limitativa, sales, particularmente cloruro sódico, cloruro potásico, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de tonicidad oftálmicamente aceptable adecuado.

Pueden usarse diversos tampones y medios para ajustar el pH, siempre y cuando la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. En consecuencia, los tampones incluyen tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Pueden utilizarse ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según se necesite.

De una manera similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable para usar en la presente invención incluye, aunque no de forma limitativa, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

Otros componentes de excipientes que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. El agente quelante preferido es edentato disodio, aunque también pueden utilizarse otros agentes quelantes en lugar de o junto con el mismo.

Los ingredientes se utilizan habitualmente en las siguientes cantidades:

Ingrediente	Cantidad (% p/v)
ingrediente activo	aproximadamente 0,001-5
conservante	0-0,10
vehículo	0-40
ajustador de la tonicidad	0-10
tampón	0,01-10
ajustador del pH	q.s. pH 4,5-7,8
antioxidante	según sea necesario
tensioactivo	según sea necesario
agua purificada	para hacer el 100 %

5 La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico y de la afección que se trate; la selección de la dosis adecuada está bien dentro del conocimiento del técnico experto.

10 Las formulaciones oftálmicas de la presente invención se empaquetan convenientemente en formas adecuadas para aplicación medida, tal como en recipientes equipados con un gotero, para facilitar la aplicación en el ojo. Los recipientes adecuados para la aplicación gota a gota están hechos habitualmente de un material plástico no tóxico, inerte adecuado, y contienen generalmente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15 ml de solución. Un paquete puede contener una o más dosis unitarias. Especialmente, las soluciones libres de conservantes se formulan habitualmente en recipientes no resellables que contienen hasta aproximadamente diez, preferiblemente hasta aproximadamente cinco dosis unitarias, donde una dosis unitaria típica tiene de una a aproximadamente 8 gotas, preferiblemente de una a aproximadamente 3 gotas. El volumen de una gota es habitualmente de aproximadamente 20-35 µl.

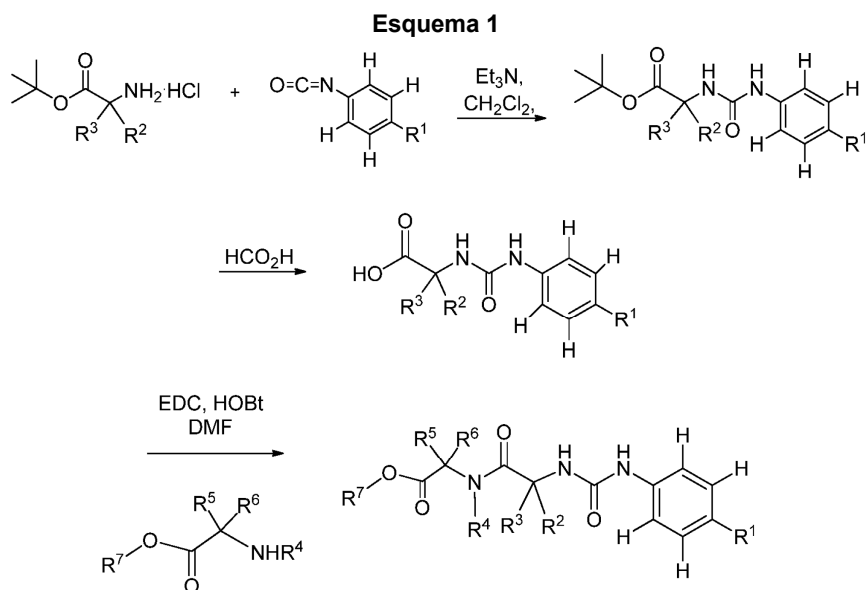
15 Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma de supositorios para una administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando los compuestos de la invención con un excipiente adecuado no irritante, tal como la manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos de polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero que se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

20 Puesto que los pacientes individuales pueden presentar una amplia variación en cuanto a la severidad de los síntomas y que cada fármaco tiene sus características terapéuticas únicas, el modo preciso de administración y dosificación empleados para cada paciente se deja a la discreción del médico.

25 Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento son útiles como medicamentos en mamíferos, incluidos seres humanos, para el tratamiento de enfermedades y/o alivio de afecciones que responden al tratamiento mediante agonistas o antagonistas funcionales del receptor 2 de péptido N-formilado. Por tanto, en realizaciones adicionales de la invención se proporcionan métodos para tratar un trastorno asociado con la modulación del receptor 2 de péptido N-formilado. Dichos métodos pueden llevarse a cabo, por ejemplo, administrando a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención. Como se utiliza en la presente memoria, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de composición farmacéutica que logrará la respuesta biológica o médica de un paciente que lo necesite buscada por el investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico. En algunas realizaciones, el sujeto que lo necesita es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano.

30 La presente invención también se refiere a procesos para preparar los compuestos de Fórmula I. Los compuestos de fórmula I según la invención pueden prepararse análogamente a métodos convencionales como entienden los expertos en la técnica de química orgánica sintética. El Esquema Sintético 1 expuesto a continuación ilustra cómo pueden prepararse los compuestos según la invención.

40



5 Los compuestos de Fórmula I se prepararon como se representa en el Esquema 1. En general, un derivado de éster de t-butilo de un aminoácido se hace reaccionar con un fenilisocianato sustituido para producir un derivado de fenilurea. El grupo protector de éster de t-butilo se elimina a continuación en condiciones ácidas para obtener la urea del aminoácido. Después, el grupo de ácido carboxílico se convierte en una amida tratando el compuesto con reactivos de activación, tales como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) e hidroxibenzotriazol (HOBT) en presencia de una amina, o por otros métodos conocidos por los expertos en la técnica. En esta etapa, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden preparar muchos compuestos adicionales que se encuentran dentro del alcance de la invención realizando diversas reacciones químicas comunes. En los ejemplos se proporcionan detalles de algunas transformaciones químicas específicas.

15 Los expertos en la técnica serán capaces de modificar y/o adaptar rutinariamente el siguiente esquema para sintetizar cualquiera de los compuestos de la invención cubiertos por la Fórmula I.

Descripción detallada de la invención

20 Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son únicamente ejemplares y explicativas y no son restrictivas de la invención reivindicada que únicamente está limitada por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Como se utiliza en la presente memoria, el uso del singular incluye el plural, salvo que se indique lo contrario de forma específica.

25 Será evidente para los expertos en la técnica que algunos de los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros asimétricos, de manera que los compuestos pueden existir en formas tanto enantioméricas como diastereoméricas. Salvo que se indique lo contrario específicamente, el alcance de la presente invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas. Algunos de los compuestos de la invención pueden formar sales con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, y dichas sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria también están dentro del alcance de la invención.

30 La presente invención incluye todos los compuestos enriquecidos isotópicamente farmacéuticamente aceptables. Cualquier compuesto de la invención puede contener uno o más átomos isotópicos enriquecidos o diferentes de la relación natural, tal como deuterio ^2H (o D) en lugar de hidrógeno ^1H (o H) o uso de material enriquecido con ^{13}C en lugar de ^{12}C y similares. Pueden utilizarse sustituciones similares para N, O y S. El uso de isótopos puede ayudar en los aspectos analíticos y terapéuticos de la invención. Por ejemplo, el uso de deuterio puede aumentar la semivida *in vivo* alterando el metabolismo (tasa) de los compuestos de la invención. Estos compuestos pueden prepararse según las preparaciones descritas mediante el uso de reactivos enriquecidos isotópicamente.

40 Los siguientes ejemplos son únicamente para propósitos ilustrativos y no están destinados ni deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente variaciones y modificaciones de los siguientes ejemplos comprendidos dentro del alcance de la invención según se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

45 Como resultará evidente para el experto en la técnica, pueden obtenerse formas isoméricas individuales mediante separación de mezclas de las mismas de un modo convencional. Por ejemplo, en el caso de los diastereoisómeros, puede emplearse una separación cromatográfica.

Los nombres compuestos se generaron con ACD versión 12.5. En general, la caracterización de los compuestos se realiza según los siguientes métodos; los espectros de RMN se registran en un aparato Varian de 300 o 600 MHz y se adquieren a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm con referencia a la señal del TMS interno o a la señal de disolvente.

Todos los reactivos, disolventes, catalizadores para los que no se ha descrito la síntesis se adquieren de proveedores químicos tales como Sigma Aldrich, Fluka, Bio-Blocks, Combi-blocks, TCI, VWR, Lancaster, Oakwood, Trans World Chemical, Alfa, Fisher, Maybridge, Frontier, Matrix, Ukrorgsynth, Toronto, Ryan Scientific, SiliCycle, Anaspec, Syn Chem, Chem-Impex, MIC-scientific, Ltd; sin embargo, algunos productos intermedios conocidos se prepararon según procedimientos publicados.

Normalmente, los compuestos de la invención se purificaron mediante cromatografía líquida de media presión, salvo que se indique lo contrario.

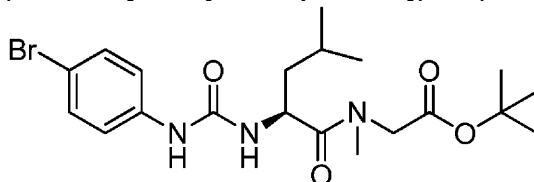
En los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

Et ₃ N	triethylamina
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CD ₃ OD	metanol deuterado
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
DMF	N,N-dimetilformamida
EDCI/EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HOBt	hidroxibenzotriazol
THF	tetrahidrofurano
EtOAc	acetato de etilo
HCO ₂ H	ácido fórmico

Los siguientes esquemas sintéticos ilustran cómo se puede preparar los compuestos según la invención. Los expertos en la técnica podrán modificar y/o adaptar de forma rutinaria los siguientes esquemas para sintetizar cualquier compuesto de la invención cubierto por la Fórmula I.

Ejemplo 1

Compuesto 1
[[[(2S)-2-[[[4-Bromofenil]carbamoi]amino]-4-metilpentanoil]](metil)amino]acetato de terc-butilo

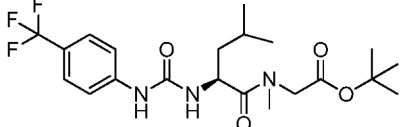
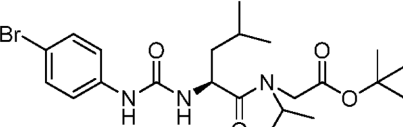
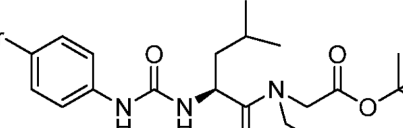
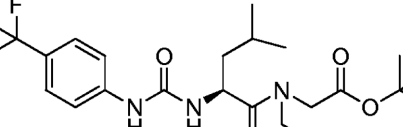
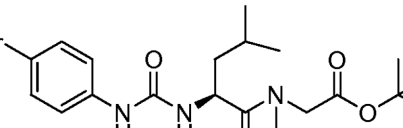
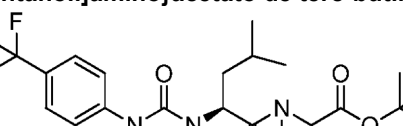


A una solución de L-Leucina, N-[[[4-bromofenil]amino]carbonilo] (300 mg, 0,91 mmol) y 12 ml de DMF anhidra a 25 °C se añadió EDCI (262 mg, 1,37 mmol), HOBt (185 mg, 1,37 mmol), terc-butil éster de sarcosina (249 mg, 1,37 mmol) y N-metilmorfolina (184 mg, 1,82 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con agua (5 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (40 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía líquida de media presión sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo:hexano (20:80) para producir el **Compuesto 1** en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 1,00 (t, J = 7,47 Hz, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,52 - 1,59 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,71 (d, J = 17,3, 1H), 4,18 (d, J = 17,6, 1H), 4,64 - 4,93 (m, 1H), 7,25 - 7,43 (m, 4H).

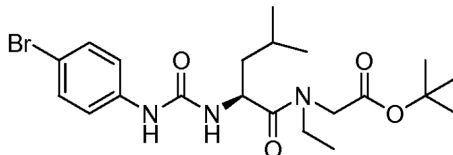
Los **Compuestos 2 a 7** se prepararon a partir del aminoácido correspondiente de una manera similar al procedimiento descrito en el **Ejemplo 1** para el **Compuesto 1**, partiendo del aminoácido adecuado. Los resultados se describen a continuación en la **Tabla 1**.

Tabla 1

N.º compuesto	Nombre IUPAC Estructura	RMN ¹ H δ (ppm)
2	<p>{Metil[(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino}pentanoil]amino}acetato de terc-butilo</p> 	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,50 - 7,58 (m, 4H), 4,90 (m, 1H), 4,25 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,24 (s a, 3H), 1,74 - 1,87 (m, 1H), 1,51 - 1,60 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,01 (dd, J = 9,1, 6,7 Hz, 6H).</p>
3	<p>{[(2S)-2-({[4-Bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil)(propan-2-il)amino}acetato de terc-butilo</p> 	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,64 (s, NH), 7,23 - 7,43 (m, 4H), 4,89 - 4,99 (m, 1H), 4,20 - 4,56 (m, 1H), 3,85 - 4,02 (m, 1H), 3,75 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 1,70 - 1,85 (m, 1H), 1,54 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,27 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,89 - 1,11 (m, 6H).</p>
4	<p>{[(2S)-2-({[4-Bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil)(propil)amino}acetato de terc-butilo</p> 	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,22 - 7,44 (m, 4H), 6,25 (d, J = 10,0 Hz, NH), 4,86 (m, 1H), 4,15 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,41 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,64 - 1,84 (m, 4H), 1,52 - 1,59 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,91 - 1,07 (m, 9H).</p>
5	<p>{[(2S)-4-Metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino}pentanoil)(propil)amino}acetato de terc-butilo</p> 	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,52 (s, 4H), 4,85 (m, 1H), 3,74 - 4,34 (m, 1H), 3,36 - 3,48 (m, 2H), 1,63 - 1,84 (m, 3H), 1,51 - 1,60 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,92 - 1,05 (m, 9H).</p>
6	<p>{[(2S)-2-({[4-Bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil)(etil)amino}acetato de terc-butilo</p> 	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,24 - 7,40 (m, 4H), 4,78 - 4,89 (m, 1H), 3,97 - 4,21 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,44 - 3,60 (m, 2H), 1,77 (m 1H), 1,55 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,23 - 1,32 (m, 3H), 0,94 - 1,05 (m, 6H).</p>
7	<p>{Etil[(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino}pentanoil]amino}acetato de terc-butilo</p> 	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,53 (s, 4H), 4,81 - 4,88 (m, 1H), 4,00 - 4,21 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 1,69 - 1,86 (m, 1H), 1,51 - 1,61 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,22 - 1,34 (m, 3H), 0,89 - 1,07 (m, 6H).</p>

Ejemplo 2

Compuesto 8
Ácido {[[(2S)-2-[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]}(metil)amino}acético



5

10

Una solución del **Compuesto 1** (360 mg, 0,79 mmol) y 12 ml de ácido fórmico se agitó a 25 °C durante 12 horas. La reacción resultante se inactivó con agua (10 ml) y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se enjuagó cuatro veces con acetona:hexano (2:98) para producir el **Compuesto 8** en forma de un sólido de color blanco.

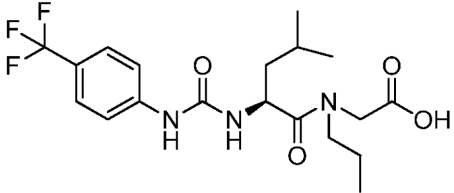
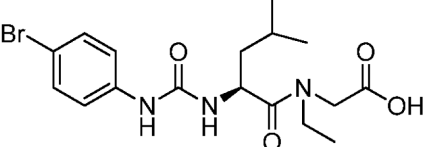
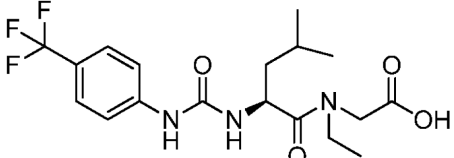
RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 0,92 - 1,07 (m, 6H), 1,44 - 1,62 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,77 (d, J = 17,6, 1H), 4,22 (d, J = 16,7, 1H), 4,67 (m, 1H), 7,24 - 7,41 (m, 4H).

15 Los **compuestos 9 a 15** se prepararon a partir del derivado de urea correspondiente de una manera similar al procedimiento descrito en el **Ejemplo 2** para el **Compuesto 8**. Estos resultados se describen a continuación en la **Tabla 2**.

Tabla 2

N.º compuesto	Nombre IUPAC Estructura	RMN ¹ H δ (ppm)
9	<p>Ácido {metil[(2S)-4-metil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino}acético</p>	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,46 - 7,59 (m, 4H), 4,91 (m, 1H), 4,34 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 1,72 - 1,88 (m, 1H), 1,45 - 1,63 (m, 2H), 1,01 (dd, J = 10,7, 6,6 Hz, 6H).
10	<p>Ácido {[[(2S)-2-[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]}(propan-2-il)amino}acético</p>	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,52 (s, NH), 7,23 - 7,42 (m, 4H), 4,80 - 4,94 (m, 1H), 4,35 - 4,55 (dt, J = 13,3, 6,4 Hz, 1H), 3,94 - 4,14 (m, 1H), 3,76 - 3,98 (m, 1H), 1,68 - 1,91 (m, 1H), 1,47 - 1,63 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,84 - 1,14 (m, 6H).
11	<p>Ácido {[[(2S)-4-metil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pentanoil]}(propan-2-il)amino}acético</p>	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,78 (s, NH), 7,52 (s, 4H), 6,29 - 6,44 (m, NH), 4,96 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,46 - 4,74 (m, 1H), 3,78 - 4,14 (m, 1H), 1,78 (dt, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 1,48 - 1,63 (m, 2H), 1,21 - 1,38 (m, 6H), 1,08 - 1,15 (m, 1H), 0,90 - 1,06 (m, 6H).
12	<p>Ácido {[[(2S)-2-[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]}(propil)amino}acético</p>	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,22 - 7,42 (m, 4H), 4,90 (m, 1H), 4,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,36 - 3,48 (m, 2H), 1,65 - 1,85 (m, 3H), 1,50 - 1,58 (m, 2H), 0,91 - 1,05 (m, 9H).

20

13	<p>Ácido {(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)pentanoil}(propil)amino}acético</p> 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,78 (s, NH), 7,55 (s, 4H), 4,87 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,36 - 3,50 (m, 2H), 1,66 - 1,86 (m, 3H), 1,48 - 1,63 (m, 2H), 0,88 - 1,11 (m, 9H).
14	<p>Ácido {(2S)-2-({[4-bromofenil]carbamoil]amino)-4-metilpentanoil}(etil)amino}acético</p> 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,22 - 7,44 (m, 4H), 4,87 (m, 1H), 4,03 - 4,33 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,43 - 3,64 (m, 2H), 1,67 - 1,87 (m, 1H), 1,46 - 1,62 (m, 2H), 1,23 - 1,35 (m, 3H), 0,91 - 1,05 (m, 6H).
15	<p>Ácido {etil[(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)pentanoil]amino}acético</p> 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,53 (s, 4H), 4,87 (m, 1H), 4,04 - 4,34 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,45 - 3,62 (m, 2H), 1,72 - 1,86 (m, 1H), 1,47 - 1,63 (m, 2H), 1,22 - 1,36 (m, 3H), 0,91 - 1,06 (m, 6H).

Datos biológicos

- 5 La actividad biológica de los compuestos según la Fórmula I se expone en la **Tabla 3** a continuación. Las células CHO-Gα16 que expresan FPRL1 de forma estable se cultivaron en (F12, FBS a 10 %, PSA a 1 %, 400 µg/ml de geneticina y 50 µg/ml de higromicina) y las células HEK-Gq15 que expresan FPR1 de forma estable se cultivaron en (DMEM con alto contenido en glucosa, FBS a 10 %, PSA a 1 %, 400 µg/ml de geneticina y 50 µg/ml de higromicina). En general, el día antes del experimento, se sembraron 18.000 células/pocillo en una placa de 384 pocillos de fondo transparente revestidos con poli-d-lisina. Al día siguiente, se realizó un cribado según la actividad de calcio inducida por el compuesto sobre FLIPR^{Tetra}. El fármaco se preparó en microplacas de 384 pocillos utilizando los sistemas de manipulación robótica de líquidos EP3 y MultiPROBE. Los compuestos se ensayaron por lo general a concentraciones que varían de 0,61 a 10.000 nM. Los resultados se expresaron como CE₅₀ (nM) y valores de eficacia.

15 Tabla 3

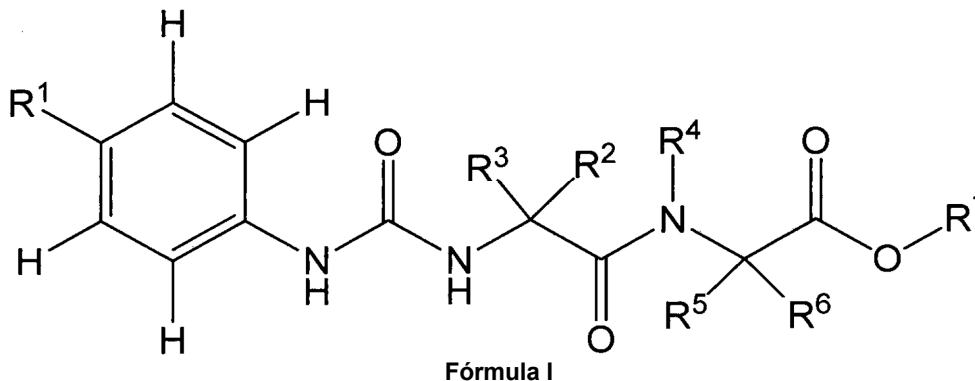
Nombre IUPAC Compuesto	FPR2 Ga16-CHO CE ₅₀ (nM) (Ef. rel.)
Ácido {(2S)-2-({[4-bromofenil]carbamoil]amino)-4-metilpentanoil}(propan-2-il)amino}acético	0,24 nM (0,97)
{(2S)-2-({[4-Bromofenil]carbamoil]amino)-4-metilpentanoil}(propan-2-il)amino}acetato de terc-butilo	163 nM (1,06)
Ácido {metil[(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)pentanoil]amino}acético	0,41 nM (1,02)
{Metil[(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)pentanoil]amino}acetato de terc-butilo	995 nM (1,02)
Ácido {(2S)-2-({[4-bromofenil]carbamoil]amino)-4-metilpentanoil}(metil)amino}acético	< 1 nM (1,00)
{(2S)-2-({[4-Bromofenil]carbamoil]amino)-4-metilpentanoil}(metil)amino}acetato de terc-butilo	11,8 nM (0,85)
Ácido {etil[(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)pentanoil]amino}acético	0,32 nM (1,02)
{Etil[(2S)-4-metil-2-({[4-	17 nM

ES 2 708 571 T3

(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)pentanoil]amino}acetato de terc-butilo	(0,91)
Ácido {[{(2S)-2-{{(4-bromofenil)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil}(etil)amino}acético	0,13 nM (0,99)
{[(2S)-2-{{(4-Bromofenil)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil}(etil)amino}acetato de terc-butilo	1972 nM (0,50)
Ácido {[{(2S)-4-metil-2-{{(4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)pentanoil}(propil)amino}acético	<1 nM (1,04)
{[(2S)-4-Metil-2-{{(4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)pentanoil}(propil)amino}acetato de terc-butilo	434 nM (0,95)
{[(2S)-2-{{(4-Bromofenil)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil}(propil)amino}acetato de terc-butilo	0,29 nM (1,04)
Ácido {[{(2S)-4-metil-2-{{(4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)pentanoil}(propan-2-il)amino}acético	1728 nM (0,75)
Ácido {etil}[(2S)-4-metil-2-{{(4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)pentanoil]amino}acético	1,85 nM (0,85)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula I, sus enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, hidratos, solvatos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

10 R^1 es halógeno, $-CF_3$ o $-S(O)_nR^8$;

15 R^2 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} opcionalmente sustituido;

20 R^3 es H, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} opcionalmente sustituido;

25 R^4 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} opcionalmente sustituido;

30 R^5 es H, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} opcionalmente sustituido;

35 R^6 es H, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} opcionalmente sustituido;

40 R^7 es H, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} opcionalmente sustituido;

45 R^8 es hidrógeno, CF_3 o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido; y

n es 0, 1 o 2,

50 en donde el sustituyente opcional de un alquilo se selecciona de átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos cicloalquilo, grupos amino, grupos heterocíclicos, grupos arilo, grupos ácido carboxílico, grupos ácido fosfónico, grupos ácido sulfónico, grupos ácido fosfórico, grupos nitro, grupos amida, grupos sulfonamida, grupos sulfato, grupos sulfuro, grupos sulfonato, grupos sulfóxido, grupos fosfonato, grupos fosfato, grupos ciano, grupos nitro, grupos éter, grupos éster, grupos aldehído y grupos cetona;

en donde el sustituyente opcional de un cicloalquilo se selecciona de átomos de halógeno, grupos alquilsulfonilo C_{1-8} , grupos alquilsulfóxido C_{1-8} , grupos sulfonamida, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C_{1-8} , grupos -S-alquilo C_{1-8} , grupos alquilo C_{1-8} , grupos alquenilo C_{2-6} , grupos alquinilo C_{2-6} , grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C_{3-8} y grupos hidroxilo;

en donde el sustituyente opcional de un cicloalquenilo se selecciona de átomos de halógeno, grupos sulfonilo, grupos sulfóxido, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C_{1-6} , grupos -S-alquilo C_{1-6} , grupos alquilo C_{1-6} , grupos alquenilo C_{2-6} , grupos alquinilo C_{2-6} , grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C_{3-8} y grupos hidroxilo;

en donde el sustituyente opcional de un alquenilo se selecciona de grupos alquilo y átomos de halógeno;

en donde el sustituyente opcional de un heterociclo se selecciona de átomos de halógeno, grupos sulfonilo, grupos sulfóxido, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C_{1-6} , grupos -S-alquilo C_{1-6} , grupos

alquilo C₁₋₈, grupos alquenilo C₂₋₆, grupos alquinilo C₂₋₆, grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C₃₋₈ y grupos hidroxilo;

5 y en donde el sustituyente opcional de un arilo se selecciona de átomos de halógeno, grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, grupos alquilsulfóxido C₁₋₆, grupos sulfonamida, grupos ácidos carbocíclicos, grupos carboxilato de alquilo C₁₋₆ (éster), grupos amida, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C₁₋₆, grupos -S-alquilo C₁₋₆, grupos alquilo C₁₋₆, grupos alquenilo C₂₋₆, grupos alquinilo C₂₋₆, grupos cetona, aldehídos, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C₃₋₈ y grupos hidroxilo.

10 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:

R¹ es halógeno o -CF₃;

15 R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R³ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

20 R⁵ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁶ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido; y

R⁷ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido.

25 3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:

R¹ es halógeno;

30 R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R³ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

35 R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁵ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁶ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido; y

40 R⁷ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:

45 R¹ es -CF₃;

R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R³ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

50 R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁵ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

55 R⁶ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido; y

R⁷ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:

60 R¹ es halógeno;

R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R³ es H;

65 R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

- 5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
- R⁵ es H;
R⁶ es H; y
R⁷ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido.
6. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:
R¹ es -CF₃;
R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;
R³ es H;
R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;
R⁵ es H;
R⁶ es H; y
R⁷ es H o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido.
7. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:
R¹ es halógeno;
R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;
R³ es H;
R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;
R⁵ es H;
R⁶ es H; y
R⁷ es H.
8. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:
R¹ es halógeno;
R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;
R³ es H;
R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;
R⁵ es H;
R⁶ es H; y
R⁷ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido.
9. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:
R¹ es -CF₃;
R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;
R³ es H;
R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;
R⁵ es H;

R⁶ es H; y

R⁷ es H.

5 10. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:

R¹ es -CF₃;

10 R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R³ es H;

15 R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁵ es H;

R⁶ es H; y

20 R⁷ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

25 {{{(2S)-2-[[4-Bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil}(metil)amino}acetato de terc-butilo;

{Metil[(2S)-4-metil-2-{{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}pentanoil]amino}acetato de terc-butilo;

{{(2S)-2-[[4-Bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil}(propan-2-il)amino}acetato de terc-butilo;

30 {{{(2S)-2-[[4-Bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil}(propil)amino}acetato de terc-butilo;

{{(2S)-4-Metil-2-{{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}pentanoil}(propil)amino}acetato de terc-butilo;

35 {{{(2S)-2-[[4-Bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil}(etil)amino}acetato de terc-butilo;

{Etil[(2S)-4-metil-2-{{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}pentanoil]amino}acetato de terc-butilo;

Ácido {{{(2S)-2-[[4-bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil}(metil)amino}acético;

40 Ácido {metil[(2S)-4-metil-2-{{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}pentanoil]amino}acético;

Ácido {{{(2S)-2-[[4-bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil}(propan-2-il)amino}acético;

45 Ácido {{{(2S)-4-metil-2-{{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}pentanoil}(propan-2-il)amino}acético;

Ácido {{{(2S)-2-[[4-bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil}(propil)amino}acético;

Ácido {{{(2S)-4-metil-2-{{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}pentanoil}(propil)amino}acético;

50 Ácido {{{(2S)-2-[[4-bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil}(etil)amino}acético; y

Ácido {etil[(2S)-4-metil-2-{{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}pentanoil]amino}acético.

12. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 11 en donde el compuesto se selecciona de:

60 {{{(2S)-2-[[4-Bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil}(metil)amino}acetato de terc-butilo;

{Metil[(2S)-4-metil-2-{{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}pentanoil]amino}acetato de terc-butilo;

{{(2S)-2-[[4-Bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil}(propan-2-il)amino}acetato de terc-butilo;

65 {{{(2S)-2-[[4-Bromofenil]carbamoil]amino}-4-metilpentanoil}(propil)amino}acetato de terc-butilo;

{{(2S)-4-Metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)pentanoil}(propil)amino)acetato de terc-butilo;

{{(2S)-2-({[4-Bromofenil]carbamoil}amino)-4-metilpentanoil}(etil)amino)acetato de terc-butilo;

5 {Etil[(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)pentanoil]amino)acetato de terc-butilo;

Ácido {{(2S)-2-({[4-bromofenil]carbamoil}amino)-4-metilpentanoil}(metil)amino}acético;

10 Ácido {metil[(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)pentanoil]amino}acético;

Ácido {{(2S)-2-({[4-bromofenil]carbamoil}amino)-4-metilpentanoil}(propan-2-il)amino}acético;

Ácido {{(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)pentanoil}(propan-2-il)amino}acético;

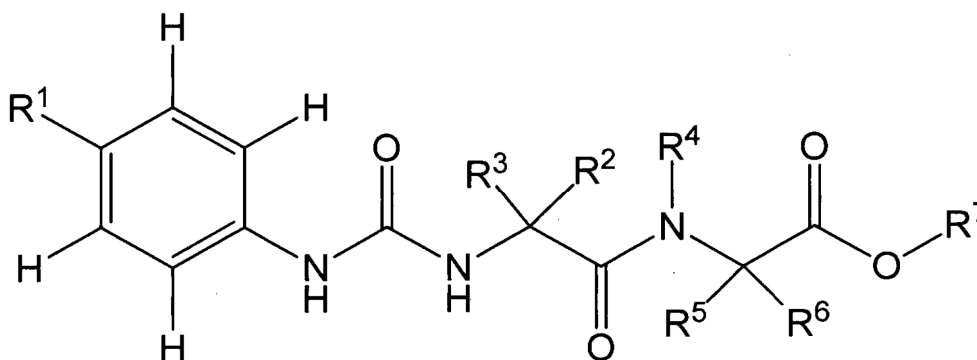
15 Ácido {{(2S)-2-({[4-bromofenil]carbamoil}amino)-4-metilpentanoil}(propil)amino}acético;

Ácido {{(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)pentanoil}(propil)amino}acético;

20 Ácido {{(2S)-2-({[4-bromofenil]carbamoil}amino)-4-metilpentanoil}(etil)amino}acético; y

Ácido {etil[(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)pentanoil]amino}acético.

14. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

en donde:

30 cada uno de R¹; R²; R³; R⁴; R⁵; R⁶; R⁷; R⁸; y n es como se define en la reivindicación 1, para usar en un método de tratamiento de un trastorno asociado con la modulación del receptor 2 de péptido N-formilado.

15. Compuesto para usar según la reivindicación 14, en donde el trastorno es una enfermedad inflamatoria ocular.