

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 997**

51 Int. Cl.:

A61K 31/17	(2006.01)	C07D 209/20	(2006.01)
C07C 275/28	(2006.01)	C07K 5/078	(2006.01)
A61P 27/02	(2006.01)	C07K 5/072	(2006.01)
C07K 5/062	(2006.01)	A61K 31/198	(2006.01)
C07C 275/30	(2006.01)		
A61K 31/197	(2006.01)		
A61K 31/216	(2006.01)		
A61K 31/4045	(2006.01)		
A61K 31/417	(2006.01)		
C07D 233/64	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2012 PCT/US2012/061448**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13062947**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2012 E 12781009 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2770989**

54 Título: **Derivados de amida de aminoácidos N-Urea sustituidos como moduladores del receptor análogo al receptor 1 de péptido formilado (FPRL-1)**

30 Prioridad:
26.10.2011 US 201161551772 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.04.2019

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 2 708 997 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 amida de aminoácidos N-Urea sustituidos como moduladores del receptor análogo al receptor 1 de péptido formilado (FPRL-1)

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a novedosos derivados de amida de aminoácidos N-urea sustituidos, a los procesos para prepararlos, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como productos farmacéuticos como moduladores del receptor análogo al receptor 1 de péptido N-formilado (FPRL-1) como se define en las reivindicaciones. La invención se refiere específicamente al uso de estos compuestos y sus composiciones farmacéuticas para tratar trastornos asociados con la modulación del receptor análogo al receptor 1 de péptido N-formilado (FPRL-1).

10

Antecedentes de la invención

15

El receptor análogo al receptor 1 de péptido N-formilado (FPRL-1) 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 del leucocitos durante la inflamación y la patología en seres humanos. FPRL-1 es un receptor excepcionalmente promiscuo que responde a una amplia gama de ligandos endógenos y exógenos, incluidos el amiloide sérico A (SAA), variante de quimiocina sCKβ8-1, el péptido neuroprotector, lipoxina A4 (LXA4) eicosanoide antiinflamatoria humana y proteína anexina A1 modulada por glucocorticoide. FPRL-1 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 y col. Cytokine & Growth Factor Reviews 17 (2006) 501-519).

20

25

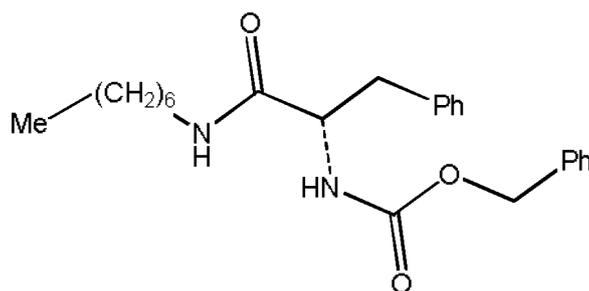
Se ha demostrado que la activación de FPRL-1 por LXA4 o sus análogos y por la proteína anexina I da como resultado una actividad antiinflamatoria promoviendo la resolución activa de la inflamación que implica la inhibición de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y la migración de eosinófilos y también estimula 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 FPRL-1 inhibe la citotoxicidad de los linfocitos citotóxicos naturales (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 FPRL-1/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, FPRL-1 representa una novedosa diana molecular prorresolutiva importante para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos en enfermedades con respuestas inflamatorias excesivas.

30

35

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

40

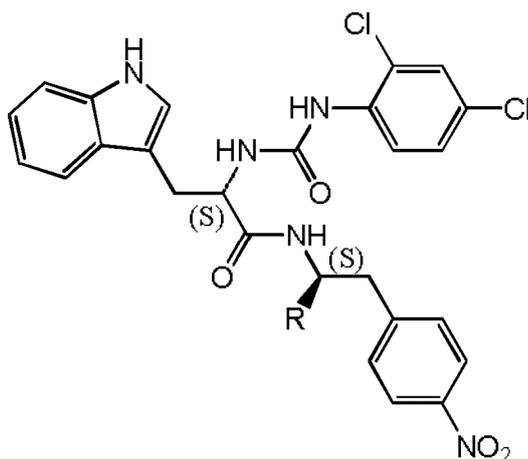


como inhibidores de los derivados de acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa útiles para el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con la arterioesclerosis, tales como angina de pecho, infarto de miocardio, espasmo isquémico temporal, trombosis periférica u obstrucción.

45

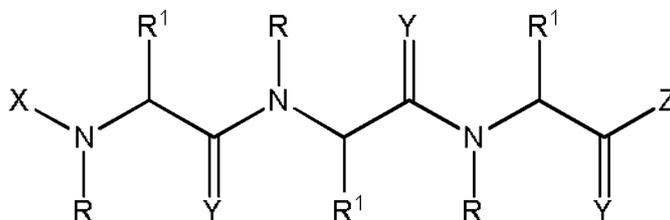
El Journal of Combinatorial Chemistry (2007), 9 (3), 370-385 enseña una colección de dipéptido de timidilurea con similitud estructural con la clase de antibióticos de péptido nucleósido:

50



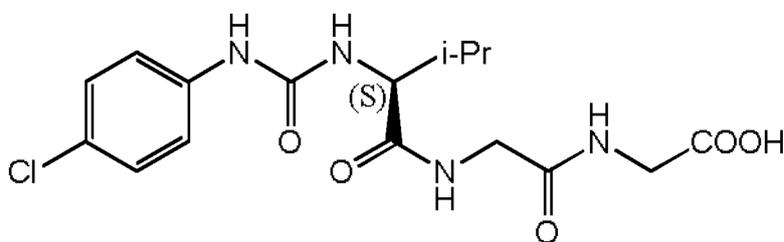
El documento WO 9965932 divulga tetrapéptidos o análogos o peptidomiméticos que se unen selectivamente a los receptores opioideos de mamíferos:

5



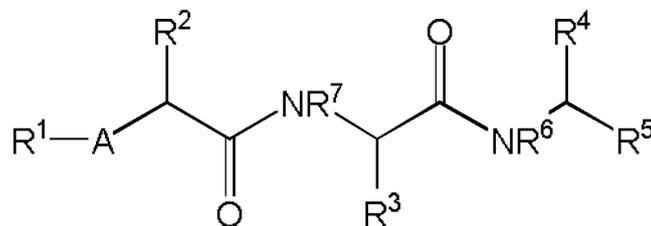
La Helvetica Chimica Acta (1998), 81(7), 1254-1263 enseña la síntesis y caracterización espectroscópica de aductos de isocianato de 4-clorofenil (1-cloro-4-isocianatobenceno) con aminoácidos como dosímetros potenciales para el biocontrol de la exposición al isocianato:

10



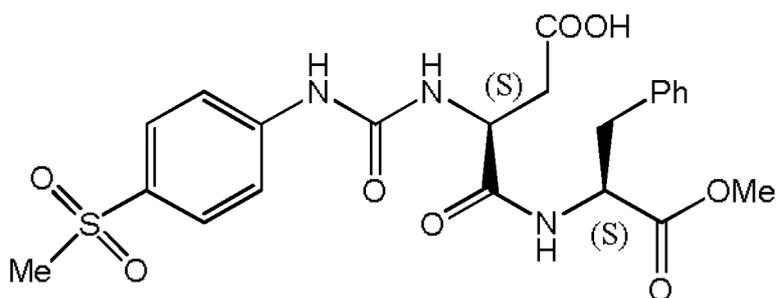
La patente EP-457195 divulga la preparación de péptidos que tienen actividad antagonista de endotelina y composiciones farmacéuticas que los comprenden:

15

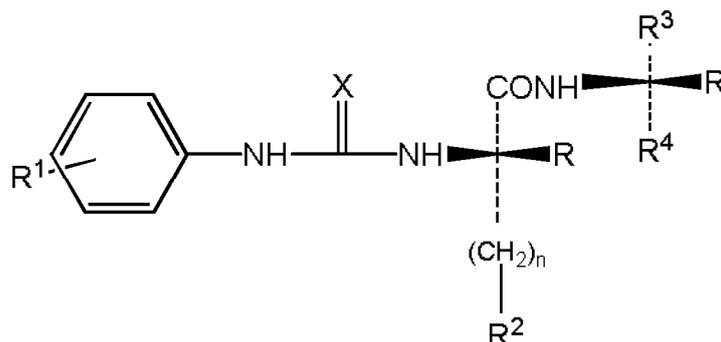


Yingyong Huaxue (1990), 7(1), 1-9 enseña las relaciones estructura-actividad de edulcorantes dipeptídicos y tripeptídicos y de derivados de L-fenilalanina:

20

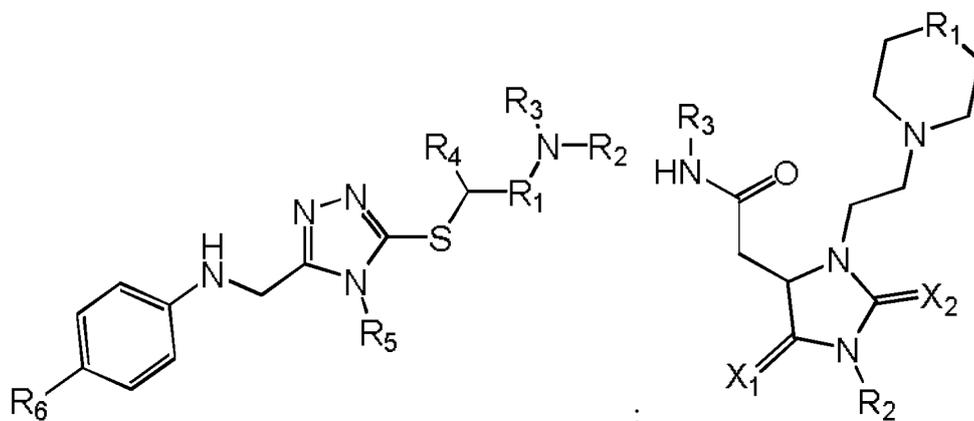


La patente FR-2533210 divulga derivados de L-fenilalanina como edulcorantes sintéticos:



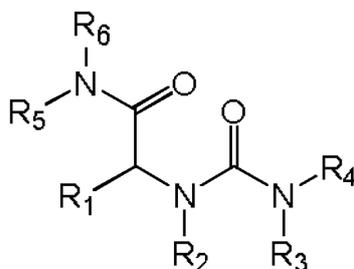
5

El documento WO2005047899 divulga compuestos que activan de forma selectiva el receptor FPRL-1 representado por las siguientes estructuras:



10

y



15

La patente US-5 492 896 A describe derivados de fenilurea amida como nuevos pseudopéptidos que tienen una acción antivírica.

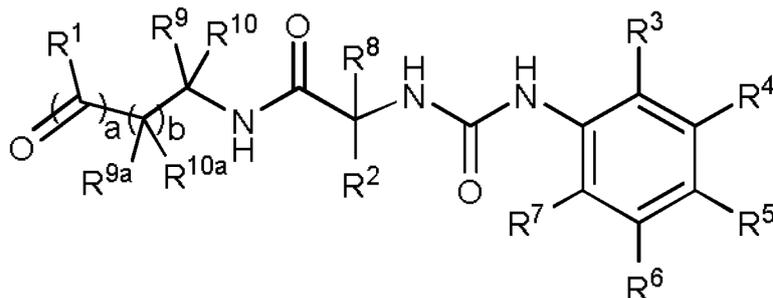
El documento WO 2005/047899 A1 se refiere al uso del receptor de lipoxina, FPRL1, como herramienta para identificar compuestos eficaces en el tratamiento del dolor y la inflamación y describe en este sentido derivados de fenilurea amida.

20

Sumario de la invención

Se ha descubierto un grupo de derivados de amida de aminoácidos N-urea sustituidos que son moduladores de FPRL-1 potentes y selectivos. Así, los compuestos descritos y reivindicados en la presente memoria son útiles para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos asociados con la modulación del receptor FPRL-1. El término “modulador”, como se utiliza en la presente memoria, incluye aunque no de forma limitativa: agonista, antagonista, agonista inverso, antagonista inverso, agonista parcial y antagonista parcial del receptor.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto representado por la **fórmula II** o los isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, iones dipolares, hidratos, formas cristalinas, solvatos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

**Fórmula II**

en donde:

a es 1 y b es 0;

a es 0 y b es 1; o

a es 1 y b es 1;

R¹ es 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, -NR¹¹R¹² u -OR¹³;

R² es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido o arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, halógeno, -COOR¹⁵, -OR¹³, -NR¹¹R¹², NO₂, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o cicloalqueno C₃₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, halógeno, -COOR¹⁵, -OR¹³, -NR¹¹R¹², NO₂, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o cicloalqueno C₃₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁵ es halógeno, -CF₃ o -S(O)_nR¹⁴;

n es 0, 1 o 2;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, halógeno, -COOR¹⁵, -OR¹³, -NR¹¹R¹², NO₂, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o cicloalqueno C₃₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, halógeno, -COOR¹⁵, -OR¹³, -NR¹¹R¹², NO₂, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o cicloalqueno C₃₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido o arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido;

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido o arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido o arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido;

R^{9a} es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido o arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido;

R^{10a} es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido o arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

5

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

10 R¹⁴ es hidrógeno, CF₃ o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

con las condiciones:

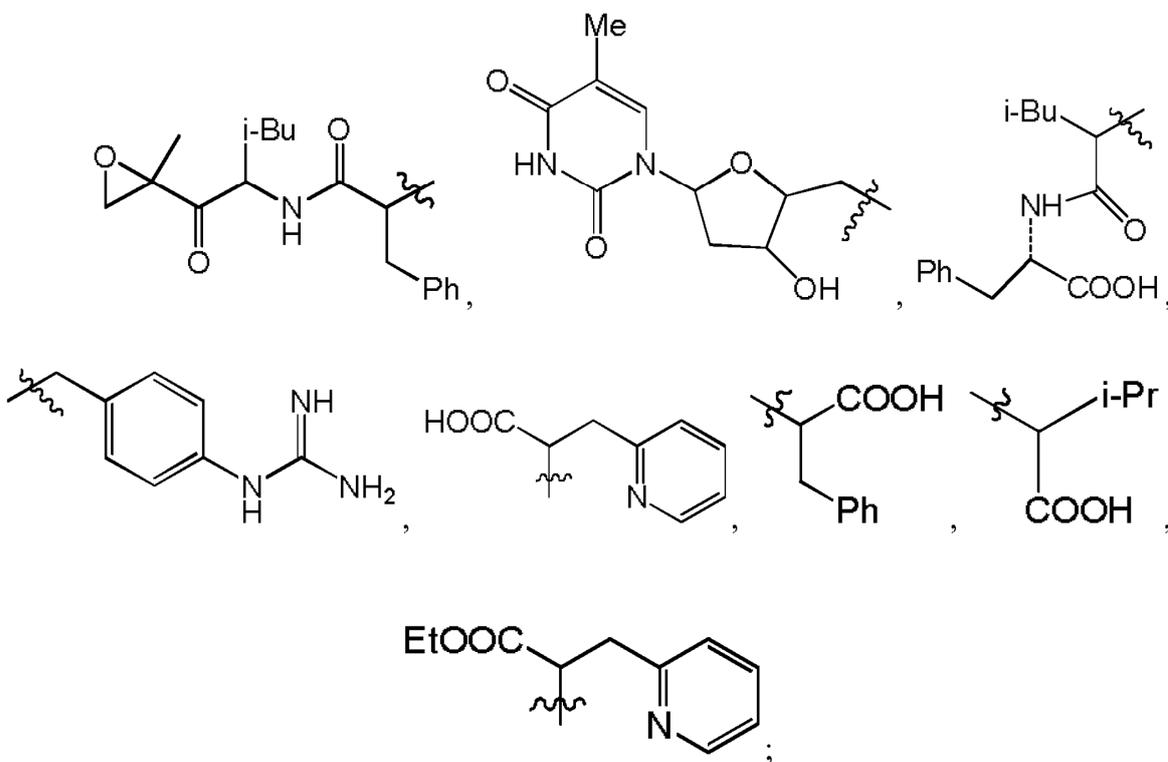
15

a). cuando a = 1 y b=0 entonces:

R⁹ no es bencilo opcionalmente sustituido; y

20

R¹¹ no es:

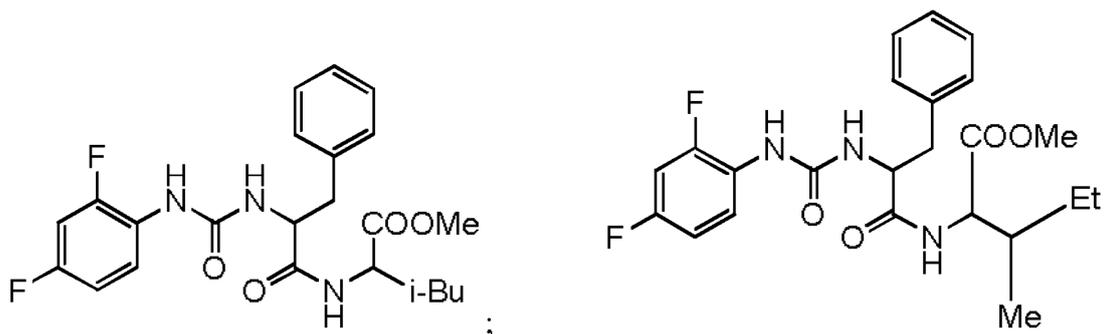


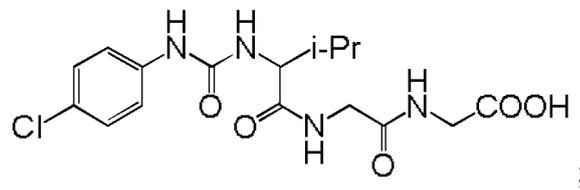
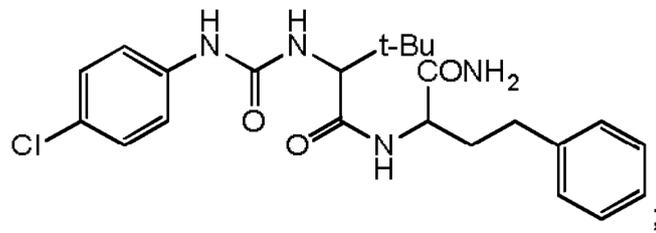
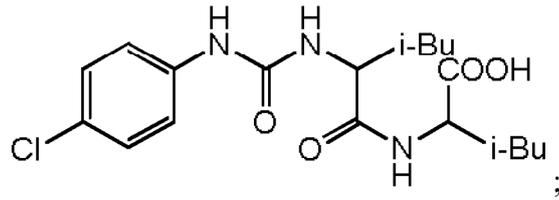
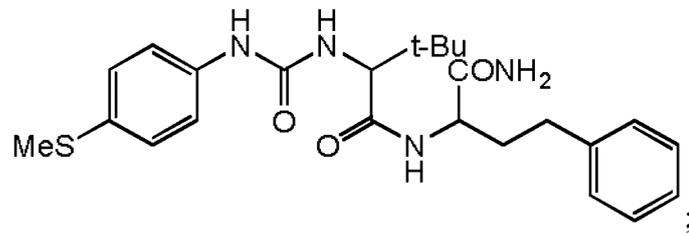
25

o

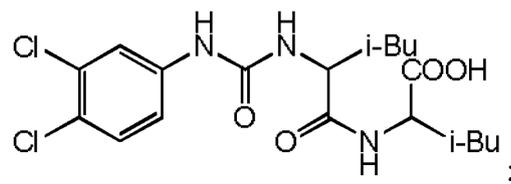
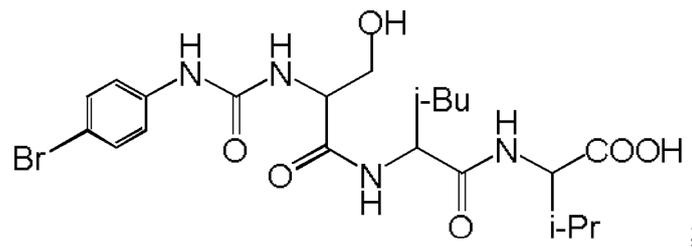
y

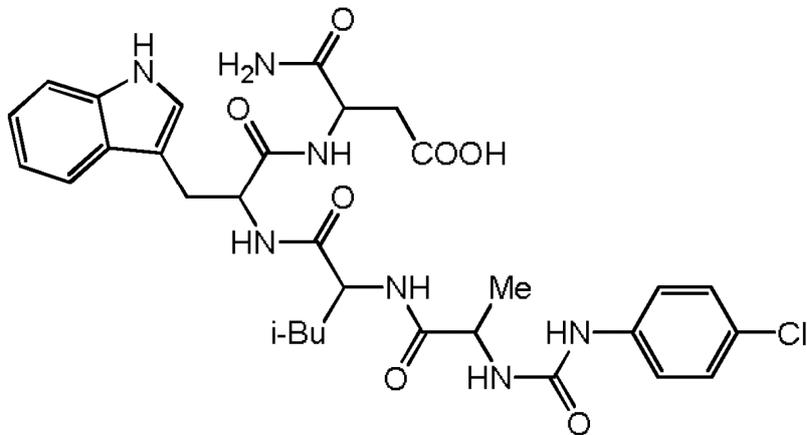
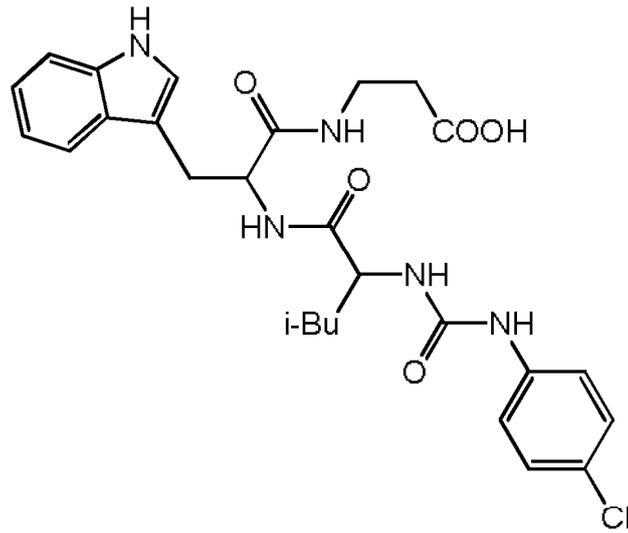
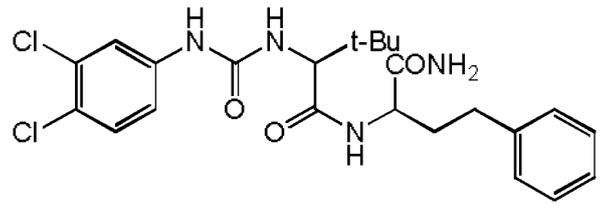
30 el compuesto de fórmula II no tiene las estructuras:



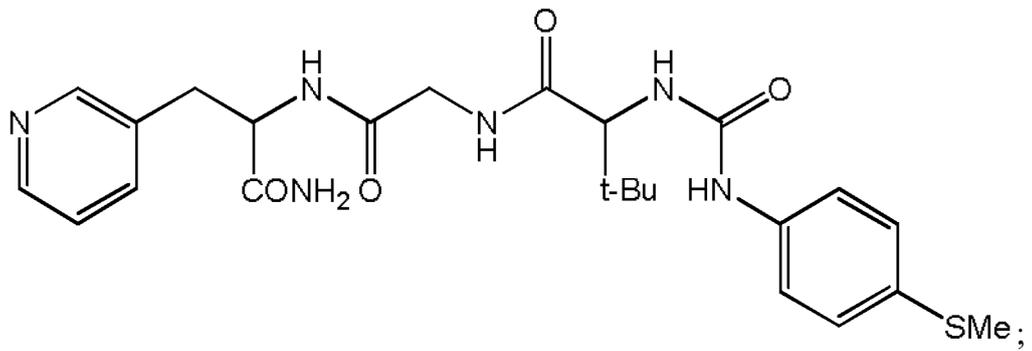


o





o

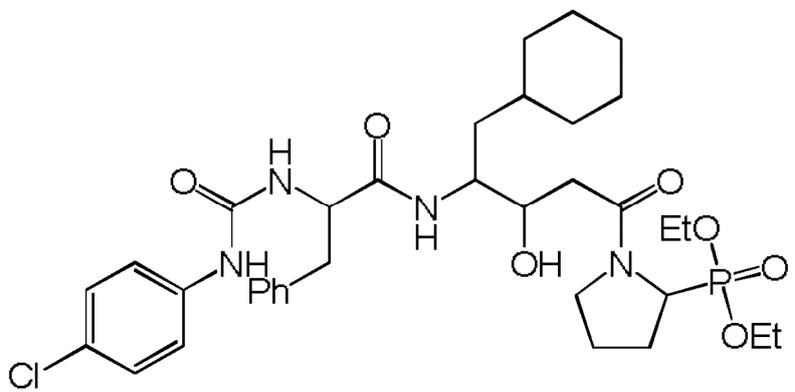


y

b). cuando $a=0$ y $b=1$ entonces:

R^1 es OR^{13} ; y

5 el compuesto de fórmula II no tiene la estructura:

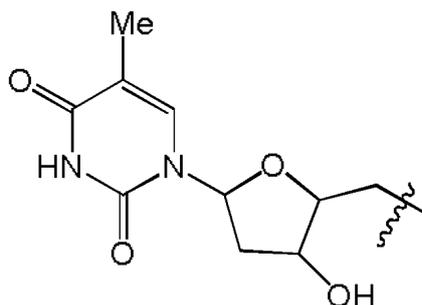


y

10

c). cuando $a=1$ y $b=1$ entonces:

R^{11} no es:



15

En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos como se define en las reivindicaciones.

20 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 ($-CH_2-$), del grupo alquilo puede reemplazarse por oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, por un cicloalquilo C_{3-8} 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 por átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos cicloalquilo, grupos amino, grupos heterocíclicos, grupos arilo, grupos de ácido carboxílico, grupos de ácido fosfónico, grupos de ácido sulfónico, grupos de ácido fosfórico, grupos nitro, grupos amida, grupos sulfonamida.

30 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 cíclicos pueden ser monocíclicos o policíclicos. El cicloalquilo puede estar independientemente sustituido por 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 $-alqueno$ C_{2-6} , grupos $-alquino$ C_{2-6} , grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C_{3-8} o grupos hidroxilo.

35 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 independientemente sustituidos por 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 $-alqueno$ C_{2-6} , grupos $-alquino$ C_{2-6} , grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C_{3-8} o grupos hidroxilo.

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

5 El término “alquenilo”, 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 alquenilo puede reemplazarse 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. El alquenilo C₂₋₆ puede estar en la configuración E o Z. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos por grupos alquilo, como se define anteriormente, o mediante átomos de halógeno.

10 El término “alquinilo”, 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 alquinilo puede reemplazarse 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 alquinilo pueden estar sustituidos por grupos alquilo, como se define anteriormente, o por átomos de halógeno.

15 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, interrumpiendo la estructura del anillo carbocíclico. El anillo heterocíclico puede estar interrumpido por 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 por 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 -alquenilo C₂₋₆, grupos -alquinilo C₂₋₆, grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C₃₋₈ o grupos hidroxilo.

25 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, por eliminación de un átomo de hidrógeno. El arilo puede estar sustituido por átomos de halógeno, grupos alquilsulfonilo C₁₋₆, grupos alquilsulfóxido C₁₋₆, grupos sulfonamida, grupos ácidos carbocíclicos, grupos carboxilatos 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 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”.

35 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, cicloalquenilo, heterociclo como se define anteriormente.

40 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, cicloalquenilo, heterociclo como se define anteriormente.

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

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

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

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

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

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

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

60 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 define anteriormente.

65 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 define anteriormente.

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

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

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

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

10 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.

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

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

Algunos compuestos de fórmula II y algunos de sus productos 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.

20 El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales o complejos que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente y que presentan efectos toxicológicos no deseados mínimos o ausentes. Las “sales farmacéuticamente aceptables” según la invención incluyen las formas no tóxicas de sales ácidas o alcalinas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula II sean capaces de formar.

25 La forma de sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula II que se produce en su forma libre como base puede obtenerse al tratar 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 hidroxiaacético, 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, ácido fórmico y similares (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta- Zürich, 2002, 329-345).

35 La forma de sal de adición de base de un compuesto de fórmula II que se produce en su forma ácida puede obtenerse tratando el ácido con una base adecuada, tal como una base inorgánica, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, amoníaco y similares; o una base orgánica, tal como por ejemplo, L-arginina, etanolamina, betaína, benzatina, morfolina y similares. (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta-Zürich, 2002, 329-345).

40 El compuesto de fórmula II 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, alcoholatos y similares.

45 Los compuestos según la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Aunque no se indican explícitamente en la fórmula anterior, dichas formas están previstas para ser incluidas dentro del alcance de la presente invención.

50 Los compuestos de la invención se indican para usar en el tratamiento o en la prevención de afecciones en las que es probable que haya un componente que implica el receptor análogo al receptor 1 de péptido N-formilado.

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

55 En una realización adicional de la invención, se proporcionan compuestos y composiciones farmacéuticas según la invención para usar en métodos para el tratamiento de trastornos asociados con la modulación del receptor análogo al receptor 1 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.

60 Las utilidades terapéuticas de los moduladores del receptor análogo al receptor 1 de péptido N-formilado incluyen, aunque no de forma limitativa, enfermedades inflamatorias oculares incluidas, aunque no de forma limitativa, degeneración macular senil (ARMD) seca y húmeda, uveítis, xerofthalmia, queratitis, retinopatía alérgica y afecciones que afectan a la parte posterior del ojo, tal como maculopatías y degeneración de la retina, incluida la degeneración macular senil no exudativa, degeneración macular senil exudativa, neovascularización coroidea, retinopatía diabética (proliferativa), retinopatía del prematuro (ROP), neuroretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central,

65

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 placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, uveítis intermedia (*pars planitis*) infecciosa (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), coroiditis multifocal, síndrome de puntos blancos evanescentes múltiples (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 de la vena central de la retina, edema macular cistoide, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de rama venosa 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 rama de la arteria retiniana, enfermedad de la arteria carótida (CAD), vasculitis ramificada escarchada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreoretinopatía familiar exudativa, y enfermedad de Eales; afecciones traumáticas / quirúrgicas, tales como oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de la retina, traumatismo, cicatrización de heridas de la córnea posteriores a la cirugía, afecciones 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 vítrea y membranas epirretinianas y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con infección por el VIH, enfermedad coroidea asociada con infección por el VIH, enfermedad uveítica asociada con infección por el VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana exterior progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neurorretinitis subaguda unilateral difusa y miasis; trastornos genéticos tales como la retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de cono, enfermedad de Stargardt y *fundus flavimaculatus*, enfermedad de Best, distrofia del epitelio pigmentario de la retina en patrón, retinosquiasis vinculada al cromosoma X, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia del cristalino de Bietti y pseudoxantoma elástico; 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 otras enfermedades diversas que afectan a la parte posterior del ojo tal como la coroidopatía interna puntiforme, epitelopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración macular por miopía y epitelitis pigmentaria retiniana aguda, enfermedades inflamatorias sistémicas tales como apoplejía, 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, DGM, 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 ramas venosas, degeneración macular viteliforme de Best, retinitis pigmentosa, vitreoretinopatía proliferativa (PVR) y cualquier otra enfermedad degenerativa de cualquiera de los fotorreceptores o el EPR (Perretti, Mauro y col.) *Pharmacology & Therapeutics* 127 (2010) 175-188.)

Estos compuestos 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 análogo al receptor 1 de péptido N-formilado: incluido aunque no de forma limitativa, el tratamiento de la degeneración macular senil (ARMD) seca y húmeda, retinopatía diabética (proliferativa), retinopatía del prematuro (ROP), edema macular diabético, uveítis, oclusión de la vena retiniana, edema macular cistoide, glaucoma, oclusión de ramas venosas, degeneración macular viteliforme de Best, retinitis pigmentosa, vitreoretinopatía proliferativa (PVR), y cualquier otra enfermedad degenerativa de cualquiera de los fotorreceptores o del EPR.

En otra realización más de la invención, se proporcionan compuestos y composiciones farmacéuticas según la invención para usar en métodos para el tratamiento de trastornos asociados con la modulación del receptor FPRL-1. Dichos 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 del mismo.

La presente divulgación también se refiere al uso de un compuesto de fórmula II 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 senil (ARMD) seca y húmeda, uveítis, xerofthalmia, queratitis, retinopatía alérgica y afecciones que afectan a la parte posterior del ojo, tales como maculopatías y degeneración de la retina, incluida la degeneración macular senil no exudativa, degeneración macular senil exudativa, neovascularización coroidea, retinopatía diabética (proliferativa), retinopatía del prematuro (ROP), neurorretinopatía 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 epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, uveítis intermedia (*pars planitis*) infecciosa (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), coroiditis multifocal, síndrome de puntos blancos evanescentes múltiples (mewds), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpigínosa, síndrome de fibrosis subretiniana y síndrome de uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi y Harada; enfermedades vasculares / enfermedades exudativas tales como enfermedad oclusiva arterial de la retina, oclusión de la vena central de la retina, edema macular cistoideo, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de rama venosa 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 rama de la arteria retiniana, enfermedad de la arteria carótida (CAD), vasculitis ramificada escarchada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreoretinopatía familiar exudativa, y enfermedad de Eales; afecciones traumáticas / quirúrgicas, tales como oftalmía simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de la retina, traumatismo, cicatrización de heridas de la córnea posteriores a la cirugía, afecciones 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 vítrea y membranas epirretinianas y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (POHS), endoftalmítis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con infección por el VIH, enfermedad coroidea asociada con infección por el VIH, enfermedad uveítica asociada con infección por el VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana exterior progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neurorretinitis subaguda unilateral difusa, y miasis; trastornos genéticos tales como la retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de cono, enfermedad de Stargardt y *fundus flavimaculatus*, enfermedad de Best, distrofia del epitelio pigmentario de la retina en patrón, retinosquiasis vinculada al cromosoma X, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia del cristalino de Bietti y pseudoxantoma elástico; 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 otras enfermedades diversas que afectan a la parte posterior del ojo tal como la coroidopatía interna puntiforme, epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración macular por miopía y epitelitis pigmentaria retiniana aguda, enfermedades inflamatorias sistémicas tales como apoplejía, 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, DGM, 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 ramas venosas, degeneración macular viteliforme de Best, retinitis pigmentosa, vitreoretinopatía proliferativa (PVR) y cualquier otra enfermedad degenerativa de cualquiera de los fotorreceptores o el 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 gravedad 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 vías, en especial si el paciente experimenta náuseas. Dichas otras vías pueden incluir, sin excepción, modos de administración transdérmica, parenteral, subcutánea, intranasal, a través de un implante tubular, intratecal, intravítrea, tópica al ojo, 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 dado 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 debe ser compatible 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 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.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, pastillas, caramelos, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para 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 alginico; (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 tubo 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 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 oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

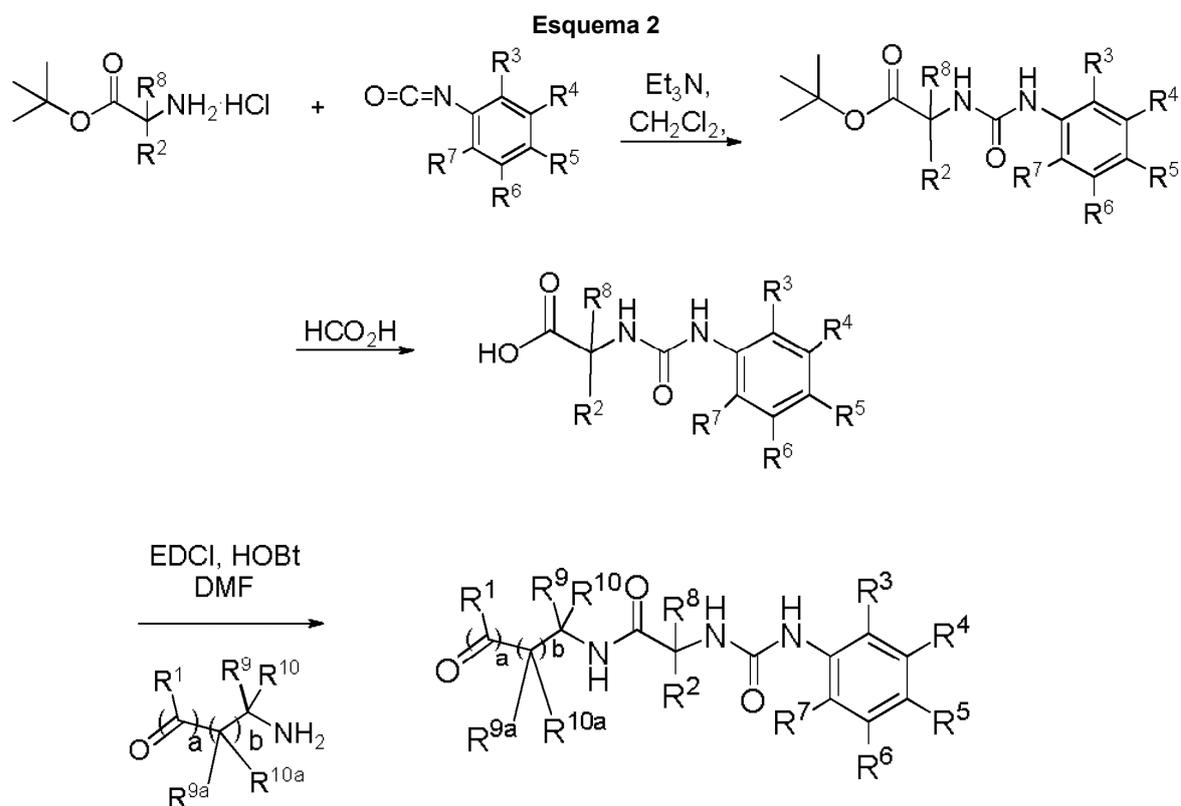
Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según métodos conocidos utilizando agentes dispersantes o agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución 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 fijo suave incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos, ácidos grasos (incluido el ácido oleico), aceites vegetales naturales, como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, 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.

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.

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

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritos y reivindicados en la presente memoria son útiles como medicamentos en mamíferos, incluidos los seres humanos, para el tratamiento de enfermedades y/o alivio de afecciones que sean sensibles al tratamiento por agonistas o antagonistas funcionales del receptor análogo al receptor 1 de péptido N-formilado (FPRL-1). De esta forma, en realizaciones adicionales de la invención, se proporcionan compuestos y composiciones farmacéuticas para usar en métodos para el tratamiento de un trastorno asociado con la modulación del receptor análogo al receptor 1 de péptido N-formilado (FPRL-1). 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 del compuesto o composición farmacéutica que producirá la respuesta biológica o médica de un sujeto 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.

La presente divulgación se refiere también a procesos para preparar los compuestos de fórmula II. Los compuestos según la invención pueden prepararse de modo análogo a los métodos convencionales, tal como los entienden el experto en la técnica de la química orgánica de síntesis. El esquema sintético 2 expuesto a continuación ilustra cómo pueden prepararse los compuestos de fórmula II y los compuestos según la invención.



5 Los compuestos de fórmula II se prepararon según se representa gráficamente en el esquema 2. En general, un derivado de éster t-butílico de un aminoácido se hace reaccionar con un fenilisocianato sustituido para producir un derivado de fenilurea. El grupo protector de éster t-butílico se elimina a continuación en condiciones ácidas para dar la urea del aminoácido. El grupo ácido carboxílico se convierte a continuación en una amida al tratar el compuesto con reactivos de activación, tales como la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) e hidroxibenzotriazol (HOBt) en presencia de una amina, o mediante otros métodos conocidos por los expertos en la técnica. En esta etapa, los expertos 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 determinadas transformaciones químicas específicas.

15 Los expertos en la técnica podrán modificar y/o adaptar de forma rutinaria el esquema siguiente para sintetizar cualesquiera de los compuestos de la invención.

Descripción detallada de la invención

20 Se entenderá que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son solamente ejemplares y explicativas y no son restrictivas de la invención reivindicada. 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 de forma específica, 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 de forma isotópica farmacéuticamente aceptables. Cualquier compuesto de la invención puede contener uno o más átomos isotópicos enriquecidos o en una proporción diferente a la natural, tal como deuterio ²H (o D) en lugar de hidrógeno ¹H (o H) o el uso de material enriquecido con ¹³C en lugar de ¹²C, y similares. Pueden emplearse sustituciones similares para N, O y S. El uso de isótopos puede ayudar tanto en los aspectos analíticos como 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 de forma isotópica.

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

5 Los nombres de los compuestos se generaron mediante ACD versión 12.5. En general, la caracterización de los compuestos se lleva a cabo según los siguientes métodos, los espectros de RMN se registran en un equipo Varian a 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 bien a la señal de disolvente.

10 Todos los reactivos, disolventes, catalizadores para los que no se ha descrito la síntesis se compran 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.

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

En los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

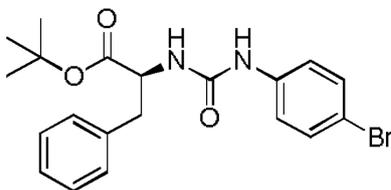
20	Et ₃ N	triethylamina
	CH ₂ Cl ₂	dichlorometano
	CDCl ₃	cloroformo deuterado
	MeOH	metanol
	CD ₃ OD	metanol deuterado
	Na ₂ SO ₄	Sulfato sódico
	DMF	N,N dimetilformamida
	EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	HOBt	Hidroxibenzotriazol
	THF	tetrahidrofurano
	ClCO ₂ Et	cloroformiato de etilo
	NH ₃	amoníaco

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.

25 Ejemplo 1

Producto intermedio 1

30 (2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-fenilpropanoato de *tert*-butilo

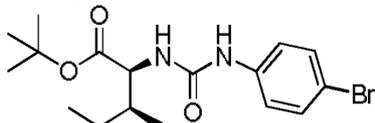
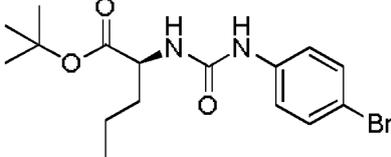
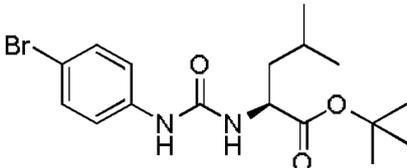


35 A una solución del clorhidrato del éster *tert*-butílico de L-fenilalanina (100 mg, 0,41 mmol) y 6 ml de cloruro de metileno a 25 °C se añadió isocianato de 4-bromofenilo (81 mg, 0,41 mmol) y trietilamina (62 mg, 0,62 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de media presión sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo:hexano (20:80) para obtener el **producto intermedio 1**, en forma de un sólido de color blanco.

40 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,20 - 7,35 (m, 5H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 7,01 - 7,10 (m, 2H), 6,79 (s. a., NH), 5,52 (s. a., NH), 4,70 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 2,91 (ddd, J = 19,0 Hz, J = 6,0 Hz, 2H), 1,47 (m, 9H).

45 Los **productos intermedios 2, 3 y 4** se prepararon a partir del aminoácido correspondiente de una manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1** para el **producto intermedio 1**, partiendo del aminoácido apropiado. Los resultados se describen a continuación en la **tabla 1**.

Tabla 1

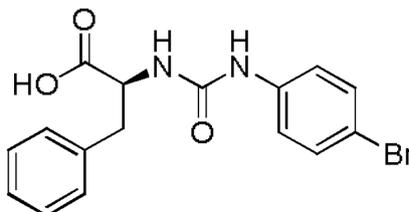
Producto interm. n.º	Nombre de la IUPAC Estructura	RMN ¹ H δ (ppm)
2	(2S,3S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-3-metilpentanoato de terc-butilo 	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,10 - 7,22 (m, 2H), 6,83 (s. a., 1H), 4,44 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 1,81 - 1,99 (m, 1H), 1,36 - 1,46 (m, 1H), 1,08 - 1,31 (m, 1H), 0,86 - 1,02 (m, 6H).
3	(2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-pentanoato de terc-butilo 	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 7,26 - 7,36 (m, 2H), 7,09 - 7,18 (m, 2H), 6,95 (s. a., NH), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 1,73 - 1,89 (m, 1H), 1,52 - 1,72 (m, 1H), 1,25 - 1,46 (m, 2H), 0,95 (t, 2H).
4	(2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoato de terc-butilo 	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 7,20 - 7,33 (m, 2H), 7,04 - 7,15 (m, 2H), 4,44 (dd, J = 9,1, 5,3 Hz, 1H), 1,74 (dd, J = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 1,54 - 1,68 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,40 - 1,47 (m, 1H), 0,97 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 0,95 (d, 3H).

Ejemplo 2

5

Producto intermedio 5

Ácido (2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-3-fenilpropanoico



10

Una solución del **producto intermedio 1** (60 mg, 0,15 mmol) y 0,5 ml de ácido fórmico se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se inactivó con agua (1 ml) a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se enjuagó 4 veces con cloruro de metileno:hexano (1:1) para obtener el **producto intermedio 5** en forma de un sólido de color blanco.

15

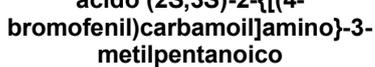
RMN ¹H (acetona-d₆, 300 MHz) δ: 8,29 (s, NH), 7,40 - 7,50 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,18 - 7,31 (m, 5H), 5,98 (d, J = 7,9 Hz, NH), 4,67 (m, 1H), 3,02 (ddd, J = 19,0 Hz, J = 6,0 Hz, 2H).

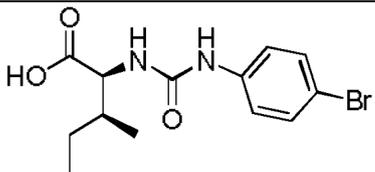
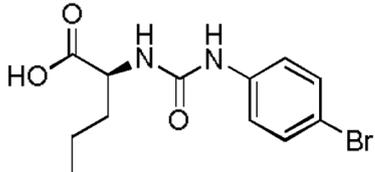
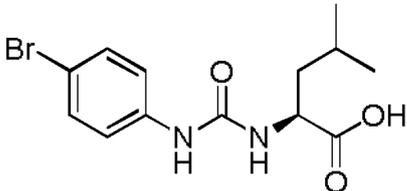
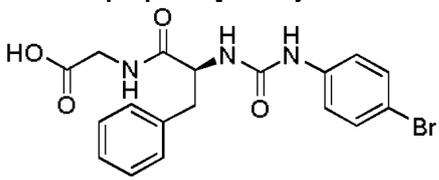
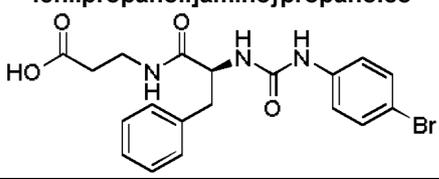
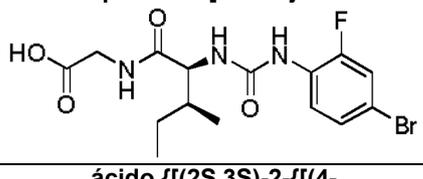
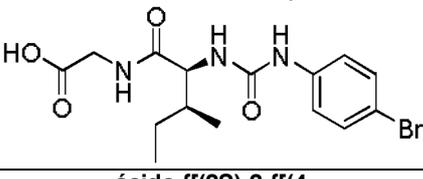
20

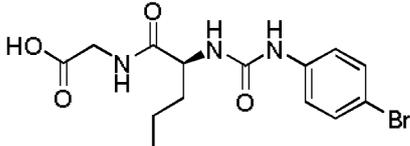
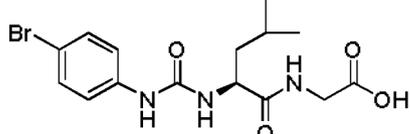
Los **productos intermedios 6, 7 y 8** y los **compuestos 1 a 6** se prepararon a partir del correspondiente derivado de urea de una manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 2** para el **producto intermedio 5**. Los resultados se describen a continuación en la **tabla 2**.

Tabla 2

25

Producto interm. n.º	Nombre de la IUPAC Estructura	RMN ¹ H δ (ppm)
6	ácido (2S,3S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-3-metilpentanoico 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,24 (s. a., 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,32 - 7,42 (m, 2H), 6,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 8,6, 4,8 Hz, 1H), 1,86 - 2,00 (m, J = 9,1, 6,9, 4,6, 4,6 Hz, 1H), 1,43-1,61 (m, 1H), 1,15-1,33 (m,

		1H), 0,88 - 1,04 (m, 6H).
7	ácido (2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino)-pentanoico 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,20 (s, NH), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 6,08 (d, J = 9,1 Hz, NH), 4,38 - 4,50 (m, 1H), 1,77 - 1,92 (m, 1H), 1,61 - 1,76 (m, 1H), 1,36 - 1,53 (m, 2H), 0,89 - 1,00 (m, 3H).
8	ácido (2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino)-4-metilpentanoico 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,17 (s, NH), 7,43 - 7,51 (m, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 6,04 (d, J = 9,1 Hz, NH), 4,42 - 4,53 (m, 1H), 1,73 - 1,88 (m, 1H), 1,53 - 1,73 (m, 2H), 0,97 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 0,95 (d, 3H).
Comp. n.º	Nombre de la IUPAC Estructura	RMN ¹H δ (ppm)
1	ácido {[(2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino)-3-fenilpropanoil]amino}acético 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,26 (s, NH), 7,71 (s. a., NH), 7,32 - 7,46 (m, 4H), 7,13 - 7,31 (m, 5H), 6,03 (d, J = 8,5 Hz, NH), 4,71 (td, J = 7,7, 5,4 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,14 - 3,26 (m, 1H), 3,01 (dd, 1H).
2	ácido 3-((2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino)-3-fenilpropanoil]amino)propanoico 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,27 (s, NH), 7,44 (s, NH), 7,33 - 7,43 (m, 4H), 7,15 - 7,30 (m, 5H), 6,03 (d, J = 7,9 Hz, NH), 4,53 - 4,65 (m, 1H), 3,34 - 3,51 (m, 2H), 2,93 - 3,15 (m, 2H), 2,47 (td, 2H).
3	ácido {[(2S,3S)-2-((4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino)-3-metilpentanoil]amino}acético 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,28 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 8,16 (s. a., NH), 7,67 (s. a., NH), 7,34 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 1H), 6,57 (d, J = 9,4 Hz, NH), 4,37 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1H), 3,89 - 4,08 (m, 2H), 1,86 - 1,98 (m, 1H), 1,53 - 1,67 (m, 1H), 1,10 - 1,27 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,85 - 0,94 (m, 3H).
4	ácido {[(2S,3S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino)-3-metilpentanoil]amino}acético 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,27 (s, NH), 7,66 (s. a., NH), 7,42 - 7,51 (m, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 6,08 (d, J = 8,2 Hz, NH), 4,34 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1H), 3,88 - 4,09 (m, 2H), 1,81 - 1,96 (m, 1H), 1,49 - 1,67 (m, 1H), 1,06 - 1,27 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,86 - 0,93 (m, 3H).
5	ácido {[(2S)-2-((4-	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,25 (s, NH),

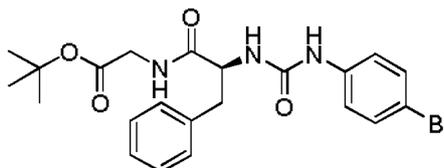
	bromofenil}carbamoil]amino}pentanoil]amino}acético 	7,67 (s. a., NH), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,34 - 7,41 (m, 2H), 6,13 (d, J = 7,9 Hz, NH), 4,42 (td, J = 7,7, 5,4 Hz, 1H), 3,89 - 4,08 (m, 2H), 1,73 - 1,89 (m, 1H), 1,54 - 1,69 (m, 1H), 1,34 - 1,51 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
6	ácido {[(2S)-2-[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}acético 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,19 (s, NH), 7,70 (s. a., NH), 7,42 - 7,51 (m, 2H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 6,07 (d, J = 7,6 Hz, NH), 4,46 (ddd, J = 9,6, 8,3, 5,0 Hz, 1H), 3,87 - 4,07 (m, 2H), 1,72 - 1,86 (m, 1H), 1,61 - 1,72 (m, 1H), 1,46 - 1,59 (m, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

Ejemplo comparativo 3

Compuesto de Referencia 7

5

{[(2S)-2-[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-fenilpropanoil]amino}acetato de *terc*-butilo



10 A una solución del **producto intermedio 5** (80 mg, 0,22 mmol) y 2 ml de DMF anhidra a 25 °C se añadió EDCI (64 mg, 0,33 mmol), HOBt (45 mg, 0,33 mmol), éster *terc*-butílico de glicina (44 mg, 0,33 mmol) y N-metilmorfolina (44 mg, 0,44 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con agua (1 ml), y el producto se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las capas se separaron, y la capa 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 mediante cromatografía líquida de media presión sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo:hexano (40:60) para obtener el **compuesto de referencia 7** en forma de un sólido de color blanco.

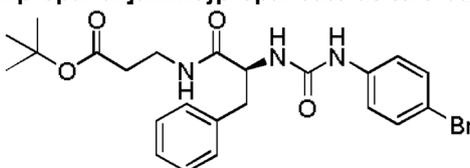
15

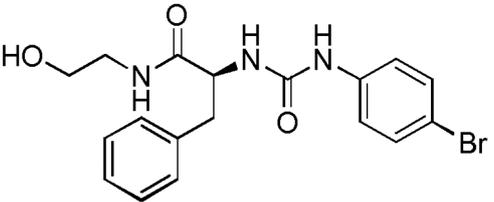
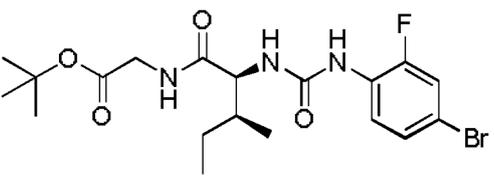
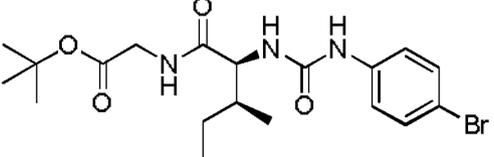
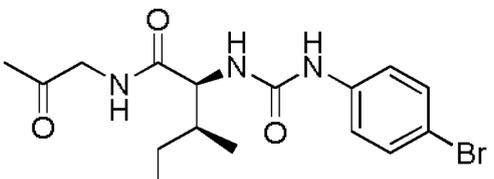
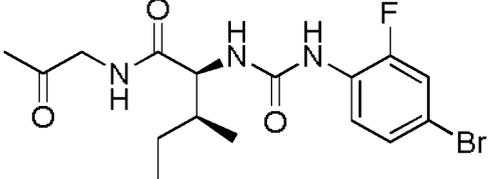
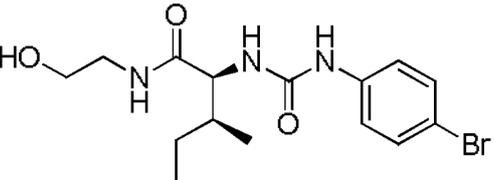
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,18 - 7,35 (m, 7H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,85 (s. a., 1H), 4,69 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,74 - 3,96 (m, 2H), 2,98 - 3,19 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

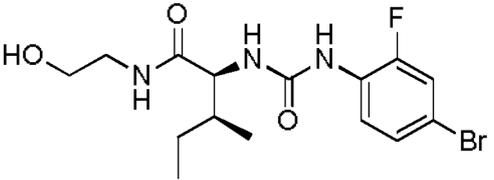
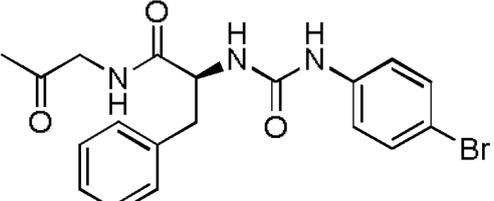
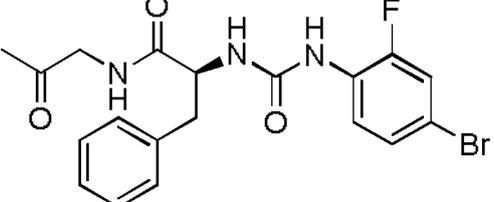
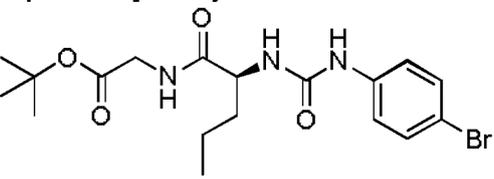
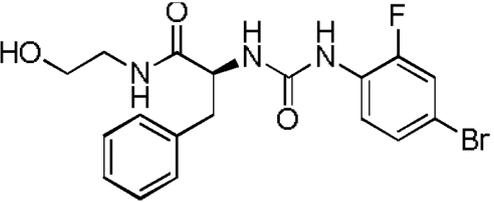
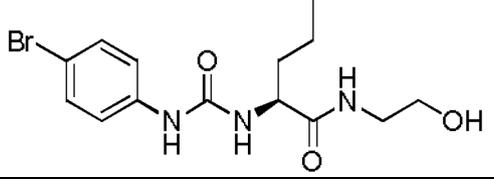
20

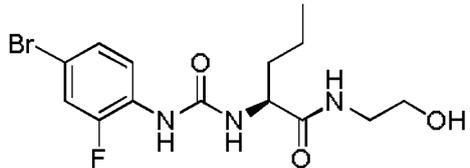
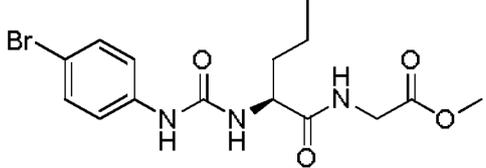
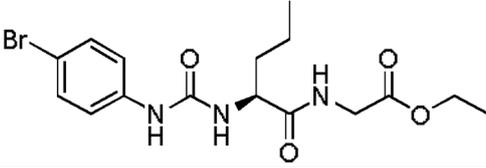
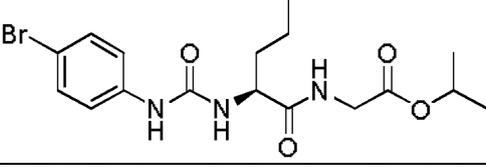
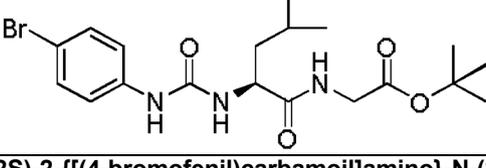
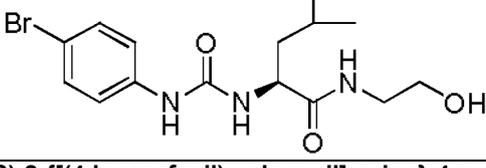
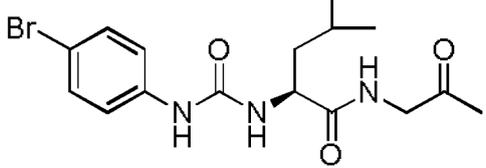
Los **compuestos de referencia 8 a 27** y el **producto intermedio 9** se prepararon a partir del correspondiente derivado de urea de una manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo comparativo 3** para el **compuesto de referencia 7**. Los resultados se describen a continuación en la **tabla 3**.

25 **Tabla 3**

Comp. n.º	Nombre de la IUPAC Estructura	RMN ¹ H δ (ppm)
8 (ref.)	3-[[(2S)-2-[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-fenilpropanoil]amino}propanoato de <i>terc</i>-butilo 	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 7,18 - 7,35 (m, 7H), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 4,54 - 4,64 (m, 1H), 3,28 - 3,52 (m, 2H), 2,94 - 3,17 (m, 2H), 2,18 - 2,40 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).
9 (ref.)	(2S)-2-[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-N-(2-hidroxietil)-3-fenilpropanamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,17 - 7,30 (m, 7H), 4,50 (dd, J = 7,8, 6,3 Hz, 1H), 3,44 - 3,59 (m, 2H), 3,23 - 3,30 (m, 2H), 3,05 - 3,15 (m, 1H), 2,90 - 3,01 (m, 1H).

Comp. n.º	Nombre de la IUPAC Estructura	RMN ¹ H δ (ppm)
		
10 (ref.)	{{(2S,3S)-2-{{(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil}amino}-3-metilpentanoil}amino}acetato de <i>terc</i>-butilo 	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 7,92 - 7,99 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,40 (s. a., NH), 7,07 - 7,16 (m, 2H), 6,67 (s, NH), 6,54 (s. a., NH), 4,21 - 4,27 (m, 1H), 4,05 - 4,15 (m, 1H), 3,83 - 3,92 (m, 1H), 1,79 - 1,88 (m, 1H), 1,57 - 1,64 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,19 - 1,24 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,92 (t, 3H).
11 (ref.)	{{(2S,3S)-2-{{(4-bromofenil)carbamoil}amino}-3-metilpentanoil}amino}acetato de <i>terc</i>-butilo 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,55 (s, NH), 8,36 (s. a., NH), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 6,28 (d, J = 8,5 Hz, NH), 4,20 (dd, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 3,72 - 3,97 (m, 2H), 1,80 - 1,94 (m, 1H), 1,56 - 1,70 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,13-1,31 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,92 - 0,98 (m, 3H).
12 (ref.)	(2S,3S)-2-{{(4-bromofenil)carbamoil}amino}-3-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,34 - 7,41 (m, 2H), 7,26 - 7,34 (m, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,80 - 1,94 (m, 1H), 1,53 - 1,68 (m, 1H), 1,14 - 1,26 (m, 1H), 0,81 - 1,07 (m, 6H).
13 (ref.)	(2S,3S)-2-{{(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil}amino}-3-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,99 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,27 (m, 1H), 4,22 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,94 - 4,14 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,84 - 1,96 (m, 1H), 1,52 - 1,67 (m, 1H), 1,14 - 1,32 (m, 1H), 1,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,92 - 0,98 (m, 3H).
14 (ref.)	(2S,3S)-2-{{(4-bromofenil)carbamoil}amino}-N-(2-hidroxietyl)-3-metilpentanamida 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,33 - 7,42 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 4,12 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,55 - 3,65 (m, 2H), 3,32 - 3,37 (m, 1H), 1,76 - 1,91 (m, 1H), 1,48 - 1,63 (m, 1H), 1,09 - 1,31 (m, 2H), 0,90 - 0,99 (m, 6H).
15 (ref.)	(2S,3S)-2-{{(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil}amino}-N-(2-hidroxietyl)-3-metilpentanamida 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,99 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,27 (m, 1H), 4,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,56 - 3,65 (m, 2H), 3,31 - 3,37 (m, 1H), 1,77 - 1,89 (m, 1H), 1,50 - 1,61 (m, 1H), 1,10 - 1,26 (m, 1H), 0,88 - 1,01 (m, 6H).

Comp. n.º	Nombre de la IUPAC Estructura	RMN ¹ H δ (ppm)
		
16 (ref.)	(2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino-N-(2-oxopropil)-3-fenilpropanamida 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,23 (s, NH), 7,59 (s. a., NH), 7,32 - 7,47 (m, 4H), 7,15 - 7,29 (m, 5H), 6,01 (d, J = 8,2 Hz, NH), 4,70 (td, J = 7,7, 5,7 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,12 - 3,24 (m, 1H), 2,95 - 3,06 (m, 1H), 2,10 (s, 3H).
17 (ref.)	(2S)-2-((4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil)amino-N-(2-oxopropil)-3-fenilpropanamida 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,22 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 8,12 (s. a., NH), 7,61 (s. a., NH), 7,32 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 7,15 - 7,29 (m, 6H), 6,51 (d, J = 7,3 Hz, NH), 4,72 (td, J = 7,9, 5,6 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 5,6, 1,2 Hz, 2H), 3,14 - 3,24 (m, 1H), 2,95 - 3,05 (m, 1H), 2,10 (s, 3H).
18 (ref.)	{[(2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino]-pentanoil}acetato de terc-butilo 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,20 (s, NH), 7,60 (s. a., NH), 7,42 - 7,51 (m, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 6,07 (d, J = 7,6 Hz, NH), 4,41 (td, J = 7,9, 5,3 Hz, 1H), 3,75 - 3,99 (m, 2H), 1,73 - 1,89 (m, 1H), 1,53 - 1,70 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,37 - 1,48 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
19 (ref.)	(2S)-2-((4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil)amino-N-(2-hidroxietil)-3-fenilpropanamida 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,91 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,17 - 7,34 (m, 7H), 4,50 (dd, J = 8,2, 6,2 Hz, 1H), 3,44 - 3,59 (m, 2H), 3,23 - 3,27 (m, 2H), 3,05 - 3,17 (m, 1H), 2,87 - 2,99 (m, 1H).
20 (ref.)	(2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino-N-(2-hidroxietil)pentanamida 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 4,23 (dd, J = 8,2, 5,6 Hz, 1H), 3,56 - 3,63 (m, 2H), 1,69 - 1,84 (m, 1H), 1,54 - 1,68 (m, 1H), 1,29 - 1,51 (m, 2H), 0,91 - 1,02 (m, 3H).
21 (ref.)	(2S)-2-((4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil)amino-N-(2-hidroxietil)pentanamida	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,97 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 8,1, 5,4 Hz, 1H), 3,56 - 3,66 (m, 2H), 1,68 - 1,83 (m, 1H), 1,54 - 1,68 (m, 1H), 1,34 - 1,51 (m, 2H), 0,91 - 1,03 (m, 3H).

Comp. n.º	Nombre de la IUPAC Estructura	RMN ¹ H δ (ppm)
		
22 (ref.)	[[[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]pentanoil]amino]acetato de metilo 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,19 (s, NH), 7,71 (s. a., NH), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 6,07 (d, J = 8,2 Hz, NH), 4,34 - 4,47 (m, 1H), 3,86 - 4,10 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,73 - 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,71 (m, 1H), 1,35 - 1,51 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).
23 (ref.)	[[[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]pentanoil]amino]acetato de etilo 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,19 (s, NH), 7,69 (s. a., NH), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 6,07 (d, J = 8,2 Hz, NH), 4,42 (td, J = 7,9, 5,6 Hz, 1H), 4,13 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,85 - 4,06 (m, 2H), 1,73 - 1,88 (m, 1H), 1,55 - 1,69 (m, 1H), 1,34 - 1,51 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,3, 3H), 0,92 (t, J = 7,3, 3H).
24 (ref.)	[[[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]pentanoil]amino]acetato de isopropilo 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,20 (s, NH), 7,67 (s. a., NH), 7,43 - 7,51 (m, 2H), 7,33 - 7,42 (m, 2H), 6,07 (d, J = 9,7 Hz, NH), 4,97 (dt, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 4,41 (td, J = 7,8, 5,4 Hz, 1H), 3,82 - 4,04 (m, 2H), 1,73 - 1,89 (m, 1H), 1,55 - 1,70 (m, 1H), 1,34 - 1,50 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,92 (t, J = 7,3, 3H).
25 (ref.)	[[[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]acetato de terc-butilo 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,16 (s, NH), 7,62 (s. a., NH), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 6,03 (d, J = 8,8 Hz, NH), 4,40 - 4,51 (m, 1H), 3,76 - 3,95 (m, 2H), 1,72 - 1,84 (m, 1H), 1,60 - 1,73 (m, 1H), 1,45 - 1,58 (m, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).
26 (ref.)	(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-N-(2-hidroxietil)-4-metilpentanamida 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,34 - 7,41 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 4,24 - 4,33 (m, 1H), 3,55 - 3,64 (m, 2H), 3,32 - 3,35 (m, 2H), 1,64 - 1,79 (m, 1H), 1,48 - 1,62 (m, 2H), 0,98 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 3,8 Hz, 3H).
27 (ref.)	(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,17 (s, NH), 7,61 (s. a., NH), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,32 - 7,42 (m, 2H), 6,06 (d, J = 8,5 Hz, NH), 4,45 (ddd, J = 9,7, 8,1, 5,0 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,72 - 1,84 (m, 1H), 1,60 - 1,72 (m, 1H), 1,45 - 1,58 (m, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).
9	(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-N-hidroxipentanamida	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 10,27 (s. a., OH), 8,18 (s. a., NH), 8,03 (s, NH), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 6,11 (d, J = 9,1 Hz, NH), 4,23 - 4,34 (m, 1H), 1,52 - 1,80 (m, 2H), 1,27 - 1,49 (m, 2H), 0,87 - 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

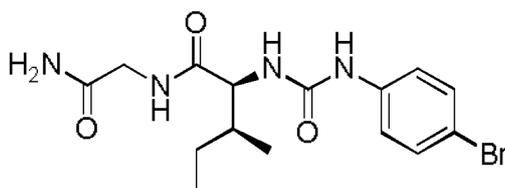
Comp. n.º	Nombre de la IUPAC Estructura	RMN ¹ H δ (ppm)
		

Ejemplo 4

Compuesto de referencia 28

5

(2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino-3-metilpentanamida



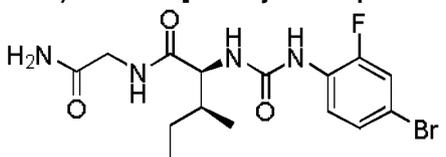
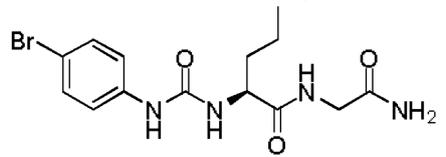
10 A una solución del **compuesto de referencia 11** (50 mg, 0,13 mmol) y 5 ml de tetrahidrofurano anhidro bajo atmósfera de argón a -78 °C se añadió trietilamina (24 mg, 0,17 mmol) y cloroformiato de etilo (17 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos, y a continuación el amoniaco gaseoso se hizo burbujear en el matraz de reacción durante 1 minuto. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua (1 ml), y el residuo se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las capas se separaron, y la capa 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 mediante cromatografía de media presión sobre gel de sílice utilizando un eluyente de metanol:diclorometano (10:90) para obtener el **compuesto de referencia 28** en forma de un sólido de color blanco.

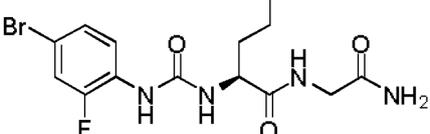
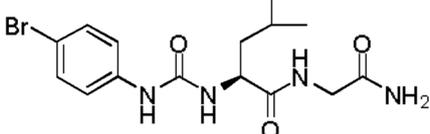
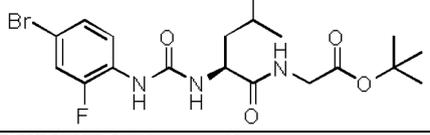
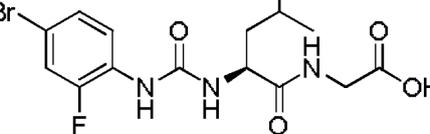
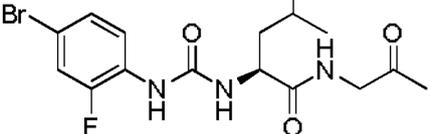
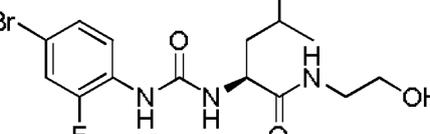
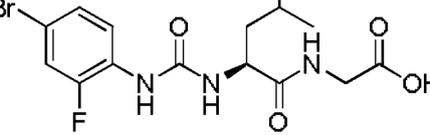
15 RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 4,05 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,85 (c, J = 17,0 Hz, 2H), 1,78 - 1,91 (m, 1H), 1,54 - 1,69 (m, 1H), 1,16 - 1,33 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,92 - 0,98 (m, 3H).

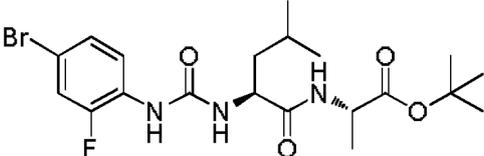
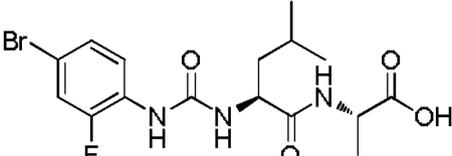
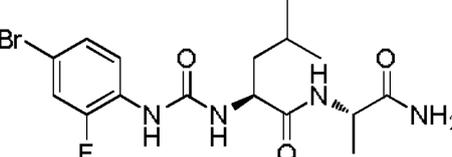
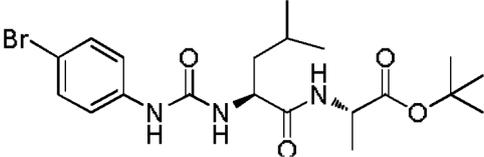
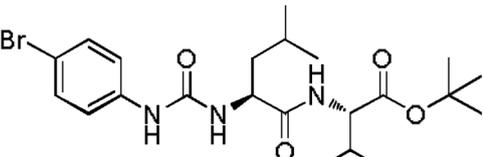
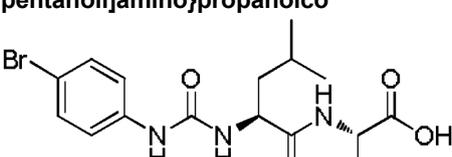
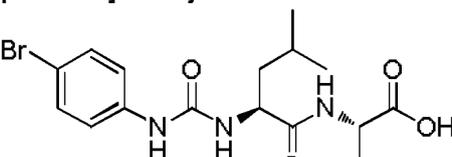
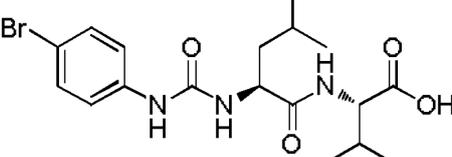
20 Los **compuestos y los compuestos de referencia 29 al 85** así como los **productos intermedios 10 al 35** se prepararon a partir del correspondiente derivado de ácido de una manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 4** para el **compuesto de referencia 28**.

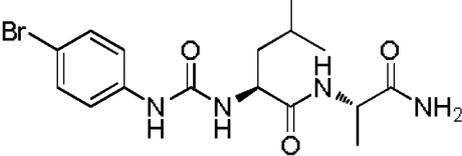
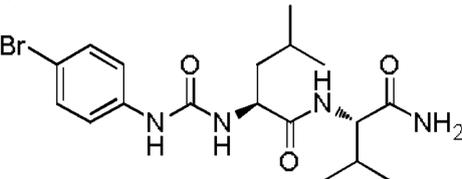
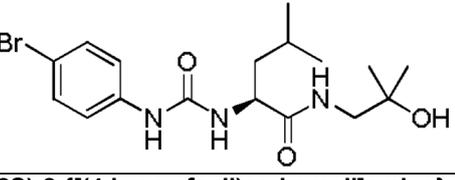
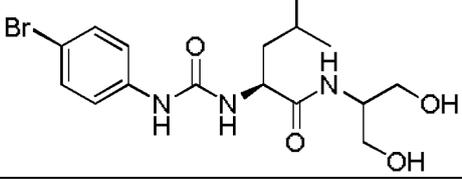
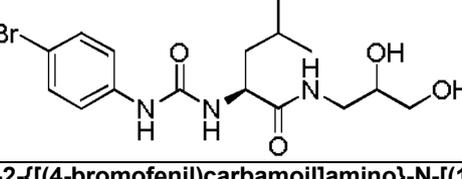
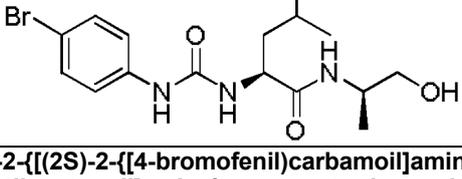
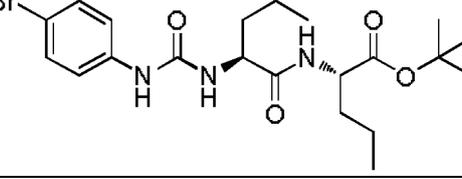
25

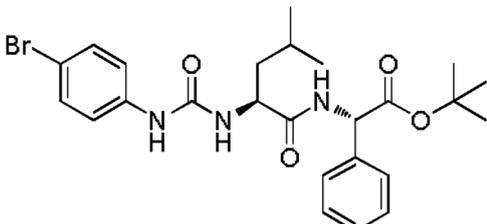
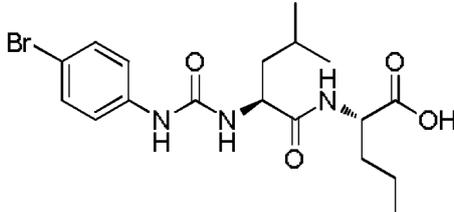
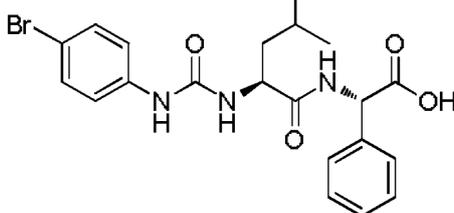
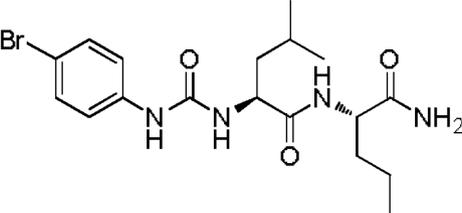
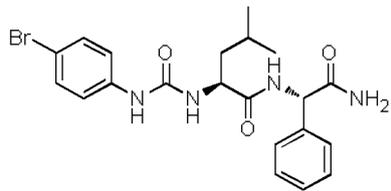
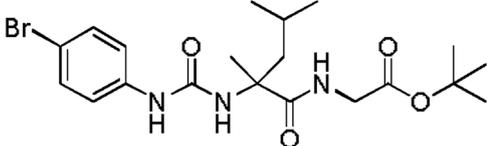
Tabla 4

Comp. n.º	Nombre de la IUPAC Estructura	RMN ¹ H δ (ppm)
29 (ref.)	(2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-((4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil)amino-3-metilpentanamida 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,00 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,26 (m, 1H), 4,05 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,74 - 3,95 (m, 2H), 1,80 - 1,91 (m, 1H), 1,51 - 1,69 (m, 1H), 1,18 - 1,32 (m, 1H), 1,00 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,92 - 0,98 (m, 3H).
30 (ref.)	(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino-pentanamida 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,27 (s, NH), 7,70 (s. a., NH), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,02 (s, NH), 6,30 (s, NH), 6,22 (d, J = 5,3 Hz, NH), 4,22 - 4,32 (m, 1H), 3,72 - 3,91 (m, 2H), 1,73 - 1,88 (m, 1H), 1,56 - 1,71 (m, 1H), 1,37 - 1,53 (m, 2H), 0,88 - 0,97 (m, 3H).
31 (ref.)	(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-((4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil)amino)pentanamida	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,23 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,13 (s. a., NH), 7,72 (s, NH), 7,35 (dd, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 7,26 (dt, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,00 (s, NH), 6,66 (d, J = 6,7 Hz, NH), 6,34 (s, NH), 4,29 (dd, J = 12,2, 8,1 Hz, 1H), 3,82 (dd, J =

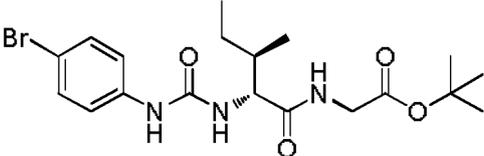
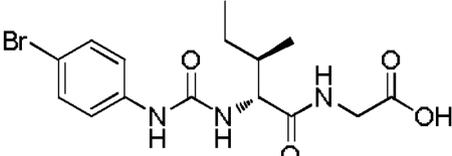
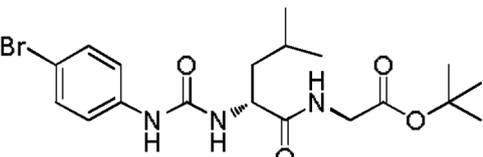
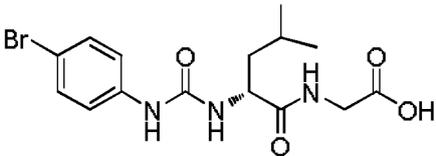
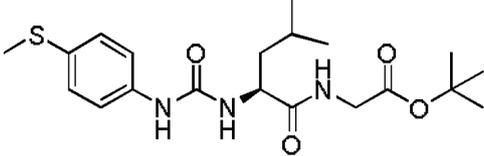
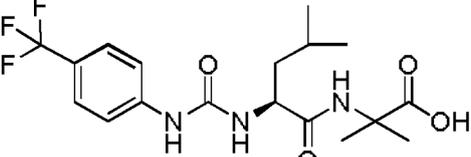
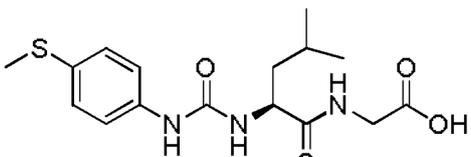
		5,9,1,8 Hz, 2H), 1,75 - 1,90 (m, 1H), 1,58 - 1,73 (m, 1H), 1,37 - 1,53 (m, 2H), 0,89 - 0,98 (m, 3H).
32 (ref.)	(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino-4-metilpentanamida 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,20 (s, NH), 7,77 (s. a., NH), 7,40 - 7,47 (m, 2H), 7,32 - 7,39 (m, 2H), 7,04 (s. a., NH), 6,38 (s. a., NH), 6,18 (d, J = 7,3 Hz, NH), 4,31 (ddd, J = 9,4, 7,0, 5,3 Hz, 1H), 3,71 - 3,93 (m, 2H), 1,69 - 1,85 (m, 1H), 1,49 - 1,69 (m, 2H), 0,96 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 3,2 Hz, 3H).
33 (ref.)	{{[(2S)-2-((4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil)amino]-4-metilpentanoil]amino}acetato de terc-butilo 	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 7,89 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (s. a., NH), 7,07 (dd, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 6,95 - 7,04 (m, 1H), 6,84 (s. a., NH), 4,43 (s. a., NH), 4,00 - 4,16 (m, 1H), 3,81 - 3,92 (m, 1H), 1,69 - 1,88 (m, 1H), 1,56 - 1,70 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,97 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 0,95 (d, 3H).
34	ácido {{[(2S)-2-((4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil)amino]-4-metilpentanoil]amino}acético 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,27 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (s. a., NH), 7,71 (s. a., NH), 7,34 (dd, J = 10,8, 2,1 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Hz, NH), 4,42 - 4,53 (m, 1H), 3,93 - 4,01 (m, 2H), 1,72 - 1,86 (m, 1H), 1,63 - 1,74 (m, 1H), 1,46 - 1,60 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).
35 (ref.)	(2S)-2-((4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil)amino-4-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,30 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (s. a., NH), 7,62 (s. a., NH), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 6,52 (d, J = 8,2 Hz, NH), 4,39 - 4,53 (m, 1H), 4,04 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,10 - 2,15 (m, 3H), 1,70 - 1,86 (m, 1H), 1,61 - 1,71 (m, 1H), 1,47 - 1,62 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).
36 (ref.)	(2S)-2-((4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil)amino-N-(2-hidroxietyl)-4-metilpentanamida 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,97 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,27 (m, 1H), 4,28 (dd, J = 9,2, 5,4 Hz, 1H), 3,56 - 3,64 (m, 2H), 3,32 - 3,37 (m, 2H), 1,64 - 1,80 (m, 1H), 1,50 - 1,62 (m, 2H), 0,98 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 0,96 (d, 3H).
37	(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-((4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil)amino-4-metilpentanamida 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,22 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (s. a., NH), 7,77 (s. a., NH), 7,34 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dt, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 6,99 (s. a., NH), 6,62 (d, J = 7,0 Hz, NH), 6,37 (s. a., NH), 4,33 (ddd, J = 9,6, 7,0, 5,1 Hz, 1H), 3,72 - 3,92 (m, 2H), 1,68 - 1,86 (m, 1H), 1,49 - 1,70 (m, 2H), 0,96 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 0,94 (d, 3H).
38 (ref.)	(2S)-2-((2S)-2-((4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil]amino}propanoato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 7,90 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (s. a., NH), 7,02 - 7,15 (m, 2H), 6,92 (s, NH), 6,61 (s. a., NH), 4,37 - 4,54 (m, 2H), 1,79 (dt, J = 13,2, 6,9 Hz, 1H), 1,56 - 1,69 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,40 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

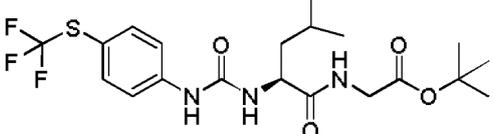
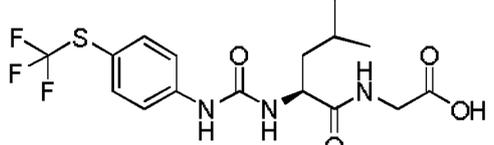
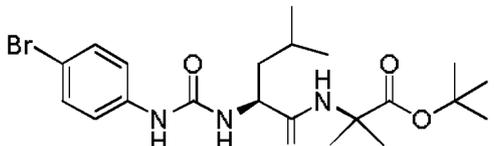
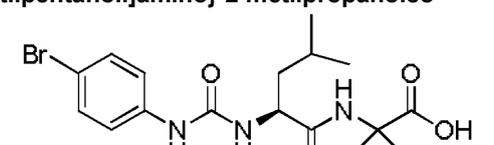
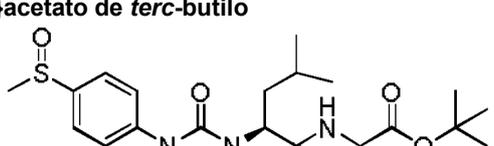
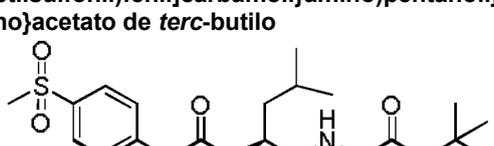
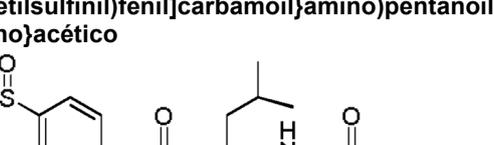
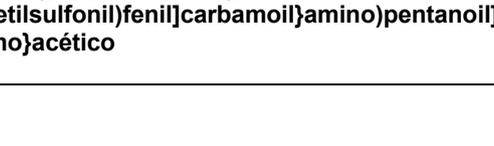
		
39	<p>ácido (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]propanoico</p> 	<p>RMN ¹H (acetona-d₆, 300 MHz) δ: 8,26 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 8,08 (s. a., NH), 7,67 (d, J = 7,0 Hz, NH), 7,33 (dd, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 9,1 Hz, NH), 4,40 - 4,54 (m, 2H), 1,72 - 1,87 (m, 1H), 1,59 - 1,72 (m, 1H), 1,45 - 1,57 (m, 1H), 1,39 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).</p>
40 (ref.)	<p>(2S)-N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-2-[[[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanamida</p> 	<p>RMN ¹H (acetona-d₆, 300 MHz) δ: 8,25 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (s. a., NH), 7,57 (d, J = 5,6 Hz, NH), 7,35 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 1H), 6,92 (s. a., NH), 6,54 (d, J = 7,3 Hz, NH), 6,29 (s. a., NH), 4,30 - 4,44 (m, 2H), 1,73 - 1,90 (m, 1H), 1,47 - 1,72 (m, 2H), 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 0,93 (d, 3H).</p>
41 (ref.)	<p>(2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]propanoato de <i>terc</i>-butilo</p> 	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,62 (s. a., NH), 7,21 - 7,29 (m, 2H), 7,08 - 7,16 (m, 2H), 6,90 (s. a., NH), 4,39 - 4,50 (m, 1H), 4,35 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,73 - 1,86 (m, 1H), 1,54 - 1,67 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,38 (d, 3H), 0,97 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 2,9 Hz, 3H).</p>
42 (ref.)	<p>(2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]-3-metilbutanoato de <i>terc</i>-butilo</p> 	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,45 (s. a., NH), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 4,45 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 2,07 - 2,20 (m, 1H), 1,77 (dt, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,98 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 0,96 (d, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).</p>
43	<p>ácido (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]propanoico</p> 	<p>RMN ¹H (acetona-d₆, 300 MHz) δ: 8,22 (s, NH), 7,66 (d, J = 6,4 Hz, NH), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,34 - 7,41 (m, 2H), 6,05 (d, J = 7,9 Hz, NH), 4,39 - 4,52 (m, 2H), 2,81 (s. a., 4H), 1,71 - 1,86 (m, 1H), 1,57 - 1,71 (m, 1H), 1,43 - 1,57 (m, 1H), 1,39 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).</p>
44	<p>ácido (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]-3-metilbutanoico</p> 	<p>RMN ¹H (acetona-d₆, 300 MHz) δ: 7,45 (s. a., NH), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 4,45 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 2,07 - 2,20 (m, 1H), 1,77 (dt, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,98 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 0,96 (d, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).</p>
45 (ref.)	<p>(2S)-N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanamida</p> 	<p>RMN ¹H (acetona-d₆, 300 MHz) δ: 8,21 (s, NH), 7,56 (s, NH), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 6,06 - 6,12 (s, NH), 4,28 - 4,44 (m, 2H), 1,70 - 1,89 (m, 1H), 1,59 - 1,70 (m, 1H), 1,47 - 1,59 (m,</p>

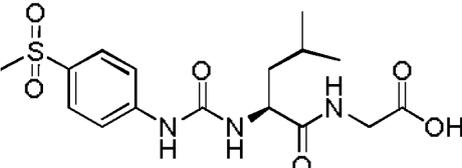
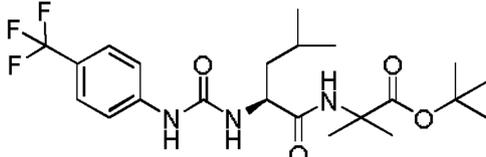
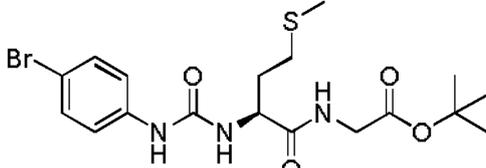
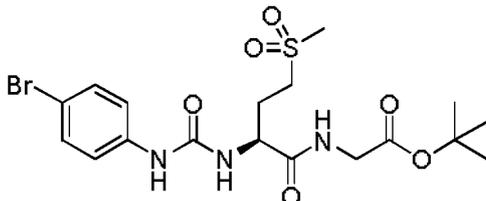
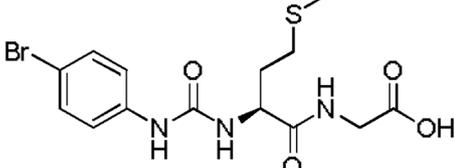
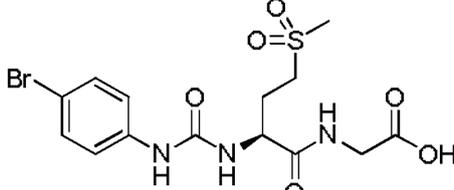
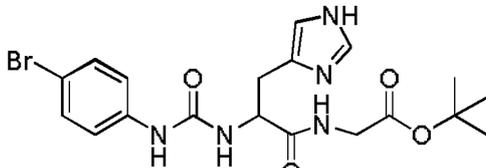
		1H), 1,30 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).
46 (ref.)	(2S)-N-[(1S)-1-(amino-3metil-1-oxobutan-2-il]-2-[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanamida 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 4,34 (dd, J = 9,5, 5,4 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,02 - 2,16 (m, 1H), 1,67 - 1,79 (m, 1H), 1,51 - 1,65 (m, 1H), 0,94 - 1,00 (m, 9H).
47 (ref.)	(2S)-2-[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilpentanamida 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,93 (s, NH), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 6,28 (s. a., NH), 4,25 - 4,36 (m, 1H), 3,15 - 3,27 (m, 2H), 1,67 - 1,81 (m, 1H), 1,50 - 1,67 (m, 2H), 1,17 (s, 6H), 0,99 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 0,97 (d, 3H).
48 (ref.)	(2S)-2-[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-metilpentanamida 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 4,30 (dd, J = 9,4, 5,6 Hz, 1H), 3,86 - 3,96 (m, 1H), 3,62 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 1,67 - 1,81 (m, 1H), 1,52 - 1,67 (m, 2H), 0,98 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 0,96 (d, 3H).
47 (ref.)	(2S)-2-[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-N-(2,3-dihidroxipropil)-4-metilpentanamida 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 2H), 4,28 (dd, J = 8,9, 5,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,76 (m, 1H), 3,46 - 3,52 (m, 2H), 3,33 - 3,42 (m, 1H), 3,15 - 3,27 (m, 1H), 1,67 - 1,80 (m, 1H), 1,48 - 1,67 (m, 2H), 0,98 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 0,96 (d, 3H).
48 (ref.)	(2S)-2-[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-metilpentanamida 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 4,26 (dd, J = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 3,88 - 3,99 (m, 1H), 3,49 (dd, J = 5,4, 1,3 Hz, 2H), 1,72 (dt, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 1,50 - 1,60 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 0,96 (d, 3H).
49 (ref.)	(2S)-2-[[2S)-2-[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]propanoato de <i>terc</i> -butilo 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,33 - 7,39 (m, 2H), 7,27 - 7,32 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 9,5, 5,4 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 1,49 - 1,84 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,36 - 1,43 (m, 1H), 0,99 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 0,90 - 0,96 (m, 3H).

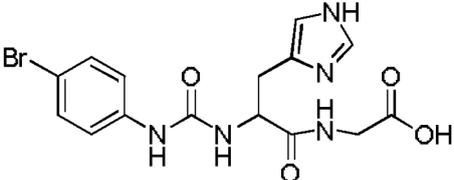
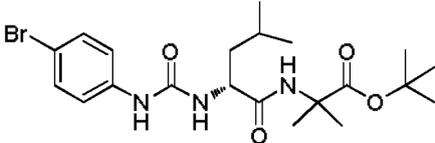
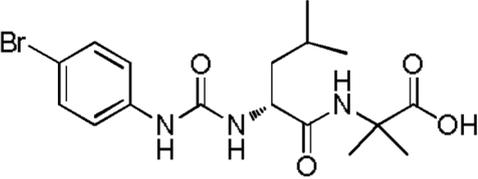
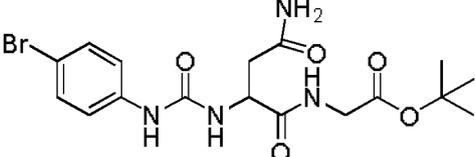
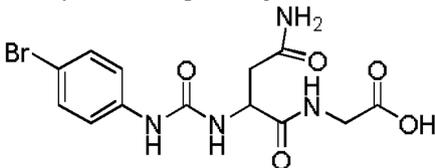
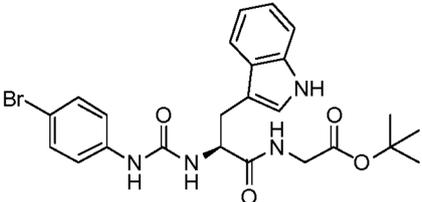
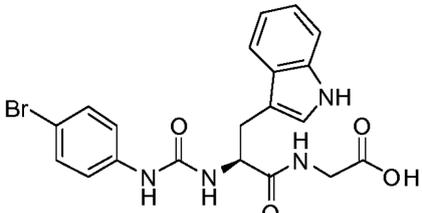
50 (ref.)	<p>(2S)-{[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}(fenil)etanoato de <i>terc</i>-butilo</p> 	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,32 - 7,43 (m, 6H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 9,4, 5,3 Hz, 1H), 1,72 - 1,81 (m, 1H), 1,49 - 1,70 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,17 - 1,19 (m, 0H), 0,99 (t, J = 6,7 Hz, 6H).</p>
51	<p>ácido (2S)-2-[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}pentanoico</p> 	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 4,32 - 4,44 (m, 2H), 1,35 - 1,90 (m, 7H), 0,99 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 0,91 - 0,96 (m, 3H).</p>
52	<p>ácido (2S)-{[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}(fenil)etanoico</p> 	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,40 - 7,47 (m, 2H), 7,23 - 7,39 (m, 7H), 4,41 (dd, J = 9,4, 5,3 Hz, 1H), 1,70 - 1,84 (m, 1H), 1,48 - 1,69 (m, 2H), 0,98 (t, 6H).</p>
53 (ref.)	<p>(2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopentan-2-il]-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino}-4-metilpentanamida</p> 	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 4,30 (ddd, J = 16,0, 9,4, 5,1 Hz, 1H), 1,50 - 1,86 (m, 5H), 1,33 - 1,48 (m, 2H), 0,95 - 1,01 (m, 6H), 0,89 - 0,96 (m, 3H).</p>
54 (ref.)	<p>(2S)-N-[(1S)-2-amino-2-oxo-1-feniletil]-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino}-4-metilpentanamida</p> 	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,24 - 7,42 (m, 7H), 4,36 (dd, J = 9,7, 5,0 Hz, 1H), 1,52 - 1,82 (m, 3H), 0,92 - 1,02 (m, 6H).</p>
55 (ref.)	<p>{[2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-2,4-dimetilpentanoil]amino}acetato de <i>terc</i>-butilo</p> 	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 6,82 (s. a., 1H), 2,15 - 2,32 (m, 1H), 1,68 - 1,79 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,2 Hz, 3H).</p>
56	<p>ácido {[2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-2,4-dimetilpentanoil]amino}acético</p>	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,31 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 2,03 - 2,15 (m, 1H),</p>

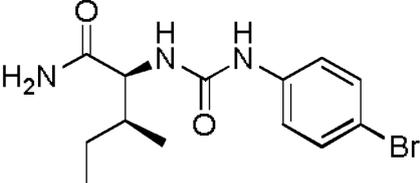
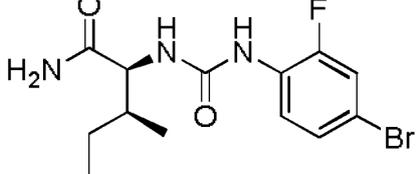
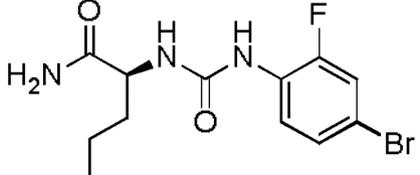
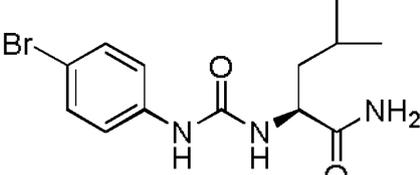
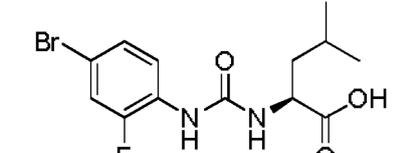
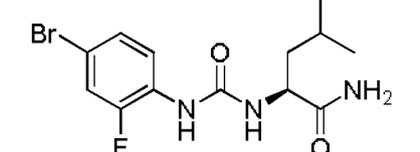
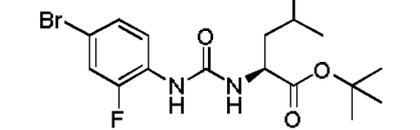
		1,70 - 1,86 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
57 (ref.)	{[2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-2-etilbutanoil]amino}acetato de <i>terc</i>-butilo 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,24-7,39 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,50 (s, NH), 3,85 (s, 2H), 2,21 - 2,40 (m, 2H), 1,82 (dc, J = 14,2, 7,3 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 6H).
58	ácido {[2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-2-etilbutanoil]amino}acético 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 600 MHz) δ: 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 - 7,30 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,23 - 2,34 (m, 2H), 1,78 - 1,89 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 6H).
59 (ref.)	{[2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-2-metilpropanoil]amino}acetato de <i>terc</i>-butilo 	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 7,23 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,45 (s, 9H).
60	ácido {[2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-2-metilpropanoil]amino}acético 	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 7,23 - 7,40 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 1,51 (s, 6H).
61 (ref.)	(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilpentanamida 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,34 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 10,0, 4,7 Hz, 1H), 3,97 - 4,13 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,51 - 1,83 (m, 3H), 0,94 - 1,03 (m, 6H).
62 (ref.)	{[(2S)-4-metil-2-[(4-(trifluorometil)fenil)carbamoil]amino]pentanoil]amino}acetato de <i>terc</i>-butilo 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,49 - 7,56 (m, 4H), 4,36 (dd, J = 9,7, 5,3 Hz, 1H), 3,70 - 3,95 (m, 2H), 1,69 - 1,86 (m, 1H), 1,51 - 1,68 (m, 2H), 1,43 - 1,46 (m, 9H), 0,99 (dd, J = 6,4, 4,1 Hz, 6H).
63	ácido {[[(2S)-4-metil-2-[(4-(trifluorometil)fenil)carbamoil]amino]pentanoil]amino}acético 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,50 - 7,56 (m, 4H), 6,37 (d, J = 7,6 Hz, NH), 4,38 (dd, J = 9,7, 5,0 Hz, 1H), 3,79 - 4,04 (m, 2H), 1,69 - 1,87 (m, 1H), 1,50 - 1,70 (m, 2H), 0,99 (dd, J = 6,4, 3,8 Hz, 6H).
64 (ref.)	{[(2R,3R)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino}acetato de <i>terc</i>-butilo 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,33 - 7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 6,29 (s, NH), 4,17 - 4,24 (m, 0H), 3,73 - 3,95 (m, 2H), 1,87 (dtd, J = 9,8, 6,5,

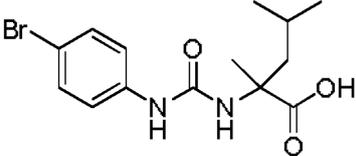
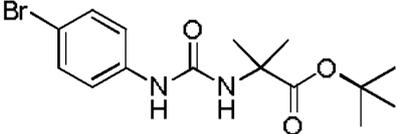
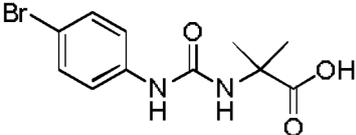
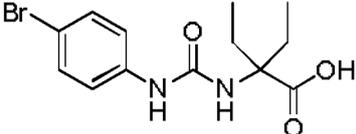
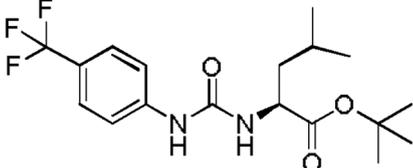
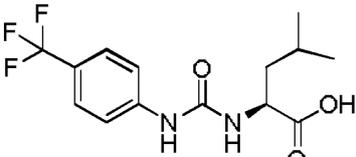
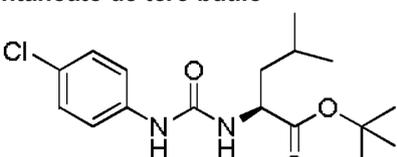
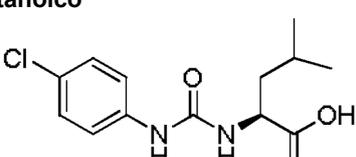
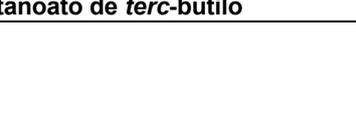
		3,2 Hz, 0H), 1,61 (ddt, J = 17,0, 7,4, 3,6 Hz, 0H), 1,43 - 1,47 (m, 9H), 1,11 - 1,27 (m, 0H), 0,90 - 1,03 (m, 6H).
65	ácido {[(2R,3R)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino}acético 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,33 - 7,39 (m, 2H), 7,27 - 7,32 (m, 2H), 6,29 (s, NH), 4,19 - 4,26 (m, 1H), 3,81 - 4,00 (m, 2H), 1,84 - 1,94 (m, 1H), 1,60 (ddd, J = 13,2, 7,6, 3,5 Hz, 1H), 1,13 - 1,30 (m, 2H), 1,13 - 1,30 (m, 2H), 0,96 (d, J = 17,6 Hz, 3H).
66 (ref.)	{[(2R)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}acetato de <i>terc</i>-butilo 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 600 MHz) δ: 7,35 - 7,38 (m, 2H), 7,28 - 7,31 (m, 2H), 4,34 (dd, J = 10,0, 5,0 Hz, 1H), 3,75 - 3,91 (m, 2H), 1,73 - 1,80 (m, 1H), 1,63 - 1,68 (m, 1H), 1,53 - 1,59 (m, 1H), 1,44 - 1,47 (m, 9H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
67	ácido {[(2R)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}acético 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 600 MHz) δ: 7,34 - 7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 4,32 - 4,38 (m, 1H), 3,84 - 4,00 (m, 2H), 1,72 - 1,81 (m, 1H), 1,63 - 1,70 (m, 1H), 1,52 - 1,60 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
68 (ref.)	{[(2S)-4-metil-2-[(4-(metilsulfanil)fenil)carbamoil]amino)pentanoil]amino}acetato de <i>terc</i>-butilo 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,27 - 7,34 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 6,24 (d, J = 7,9 Hz, NH), 4,30 - 4,40 (m, 1H), 3,72 - 3,95 (m, 2H), 2,40 - 2,43 (m, 3H), 1,69 - 1,84 (m, 1H), 1,50 - 1,68 (m, 2H), 1,44 - 1,47 (m, 9H), 0,99 (dd, J = 6,4, 4,7 Hz, 6H).
69	ácido 2-metil-2-[(2S)-4-metil-2-[(4-(trifluorometil)fenil)carbamoil]amino)pentanoil]amino}propanoico 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,27 (s, NH), 7,52 (d, J = 19,9 Hz, 4H), 6,29 (d, J = 8,5 Hz, NH), 4,27 - 4,43 (m, 1H), 1,70 - 1,85 (m, 1H), 1,45 - 1,67 (m, 8H), 0,98 (dd, J = 6,4, 2,9 Hz, 6H).
70	ácido {[(2S)-4-metil-2-[(4-(metilsulfanil)fenil)carbamoil]amino)pentanoil]amino}acético 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,26 - 7,34 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 4,30 - 4,41 (m, 1H), 3,80 - 4,03 (m, 2H), 2,39 - 2,43 (m, 3H), 1,49 - 1,84 (m, 3H), 0,98 (dd, J = 6,4, 4,1 Hz, 6H).
71 (ref.)	{[(2S)-4-metil-2-[(4-(trifluorometil)sulfanil]fenil)carbamoil]amino]pentanoil]amino}acetato de <i>terc</i>-butilo	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,52 - 7,57 (m, 2H), 7,47 - 7,52 (m, 2H), 4,32 - 4,40 (m, 1H), 3,72 - 3,95 (m, 2H), 1,69 - 1,84 (m, 1H), 1,50 - 1,68 (m, 2H), 1,42 - 1,47 (m, 9H), 0,99 (dd, J = 6,3, 4,2 Hz, 6H).

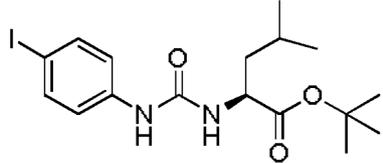
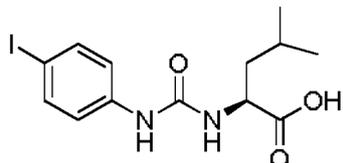
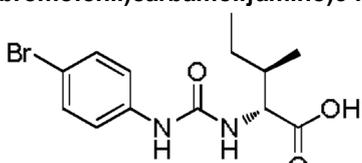
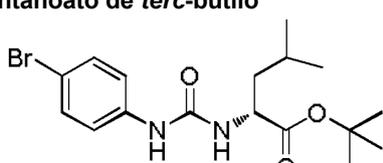
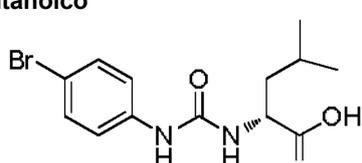
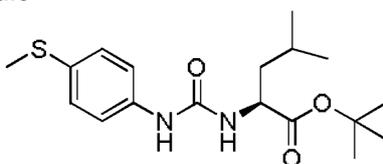
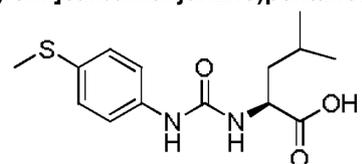
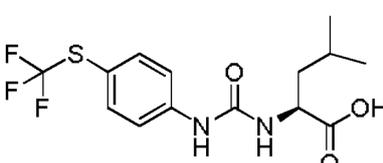
		
72	<p>ácido ((2S)-4-metil-2-(((4-(trifluorometil)sulfanil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino)acético</p> 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,47 - 7,57 (m, 4H), 4,37 (dd, J = 9,5, 5,1 Hz, 1H), 3,83 - 4,02 (m, 2H), 1,70 - 1,83 (m, 1H), 1,51 - 1,68 (m, 2H), 0,99 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 3,8 Hz, 3H).
73 (ref.)	<p>2-(((2S)-2-(((4-bromofenil)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil)amino)-2-metilpropanoato de <i>terc</i>-butilo</p> 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,33 - 7,38 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 4,31 (dd, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 1,67 - 1,80 (m, 1H), 1,45 - 1,63 (m, 2H), 1,39 - 1,44 (m, 15H), 0,97 (dd, J = 6,6, 3,1 Hz, 6H).
74	<p>ácido 2-(((2S)-2-(((4-bromofenil)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil)amino)-2-metilpropanoico</p> 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,46 (s, NH), 8,26 (s, NH), 7,33 - 7,38 (m, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 4,32 (dd, J = 9,2, 5,4 Hz, 1H), 1,68 - 1,80 (m, 1H), 1,51 - 1,65 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 0,98 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 3,5 Hz, 3H).
75 (ref.)	<p>(((2S)-4-metil-2-(((4-(metilsulfonil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino)acetato de <i>terc</i>-butilo</p> 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,61 (s, 4H), 4,37 (dd, J = 9,8, 5,1 Hz, 1H), 3,72 - 3,96 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,69 - 1,85 (m, 1H), 1,51 - 1,69 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,94 - 1,05 (m, 6H).
76 (ref.)	<p>(((2S)-4-metil-2-(((4-(metilsulfonil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino)acetato de <i>terc</i>-butilo</p> 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,77 - 7,86 (m, 2H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 4,37 (dd, J = 9,7, 5,0 Hz, 1H), 3,71 - 3,96 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,69 - 1,83 (m, 1H), 1,51 - 1,70 (m, 2H), 1,40 - 1,49 (m, 9H), 0,94 - 1,03 (m, 6H).
77	<p>ácido (((2S)-4-metil-2-(((4-(metilsulfonil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino)acético</p> 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,57 - 7,66 (m, 4H), 4,38 (dd, J = 9,7, 5,0 Hz, 1H), 3,81 - 4,03 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,69 - 1,85 (m, 1H), 1,48 - 1,68 (m, 2H), 0,92 - 1,03 (m, 6H).
78	<p>ácido (((2S)-4-metil-2-(((4-(metilsulfonil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino)acético</p> 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,76 - 7,87 (m, 2H), 7,57 - 7,68 (m, 2H), 6,43 (d, J = 8,5 Hz, NH), 4,32 - 4,45 (m, 1H), 3,81 - 4,04 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,71 - 1,83 (m, 1H), 1,49 - 1,70 (m, 2H), 0,98 (dd, J =

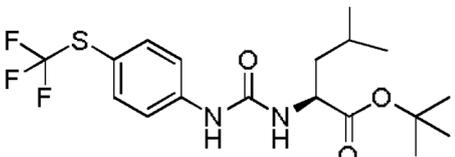
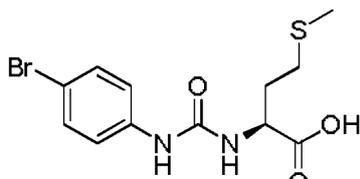
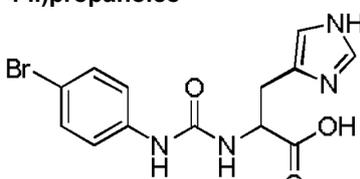
		6,4, 3,5 Hz, 6H).
79 (ref.)	2-metil-2-{{(2S)-4-metil-2-{{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}pentanoil}amino}propanoato de <i>terc</i>-butilo 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,46 - 7,58 (m, 2H), 4,33 (dd, J = 9,2, 5,7 Hz, 1H), 1,69 - 1,86 (m, 1H), 1,46 - 1,66 (m, 2H), 1,36 - 1,46 (m, 15H), 0,94 - 1,04 (m, 6H).
80 (ref.)	{{(2S)-2-{{(4-bromofenil)carbamoil}amino}-4-(metilsulfanil)butanoil}amino}acetato de <i>terc</i>-butilo 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,24 - 7,41 (m, 4H), 4,44 (dd, J = 7,8, 5,4 Hz, 1H), 3,70 - 3,99 (m, 2H), 2,54 - 2,68 (m, 2H), 2,12 - 2,18 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,85 - 2,02 (m, 1H), 1,41 - 1,50 (m, 9H). [α] _D = -21,8 (c=1,00, MeOH)
81 (ref.)	{{(2S)-2-{{(4-bromofenil)carbamoil}amino}-4-(metilsulfonil)butanoil}amino}acetato de <i>terc</i>-butilo 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,26 - 7,43 (m, 4H), 4,43 - 4,57 (m, 1H), 3,70 - 4,03 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,99 (s, 4H), 2,28 - 2,42 (m, 1H), 2,11 - 2,26 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).
82	ácido {{(2S)-2-{{(4-bromofenil)carbamoil}amino}-4-(metilsulfanil)butanoil}amino}acético 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,25 - 7,44 (m, 4H), 6,55 (d, J = 7,3 Hz, NH), 4,53 (m, 1H), 3,79 - 4,10 (m, 2H), 3,26 (m., 2H), 2,98 (s, 3H), 2,26 - 2,42 (m, 1H), 2,20 (m, 1H).
83	ácido {{(2S)-2-{{(4-bromofenil)carbamoil}amino}-4-(metilsulfonil)butanoil}amino}acético 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,26 - 7,42 (m, 4H), 6,55 (d, J = 7,3 Hz, NH), 4,47 - 4,58 (m, 1H), 3,80 - 4,11 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,28 - 2,43 (m, 1H), 2,11 - 2,27 (m, 1H).
84 (ref.)	{{[2-{{(4-bromofenil)carbamoil}amino}-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil}amino}acetato de <i>terc</i>-butilo 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,61 (s, 1H), 7,21 - 7,41 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 4,51 - 4,64 (m, 1H), 3,75 - 3,96 (m, 2H), 3,07 - 3,22 (m, 1H), 2,93 - 3,06 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

85	<p>ácido {[2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil]amino}acético</p> 	<p>RMN ¹H (DMSO-D6, 300 MHz) δ: 8,93 (NH, 1H), 8,42 (s. a., NH), 7,67 (s, 1H), 7,34 (d, J = 4,1 Hz, 4H), 6,88 (s, 1H), 6,28 (d, J = 7,3 Hz, NH), 4,44 (m., 1H), 3,55 - 3,90 (m, 2H), 2,93 (m., 2H).</p>
86 (ref.)	<p>2-[[[(2R)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]-2-metilpropanoato de <i>terc</i>-butilo</p> 	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,33 - 7,38 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 4,31 (dd, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 1,67 - 1,80 (m, 1H), 1,45 - 1,63 (m, 2H), 1,39 - 1,44 (m, 15H), 0,97 (dd, J = 6,6, 3,1 Hz, 6H).</p>
87	<p>ácido 2-[[[(2R)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]-2-metilpropanoico</p> 	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 8,46 (s, NH), 8,23 (s, 2NH), 7,33 - 7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,31 (m, 2H), 6,19 (d, J = 8,2 Hz, NH), 4,31 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,51 - 1,65 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 0,98 (d, J = 3,8 Hz, 6H), 0,96 (d, J = 3,5 Hz, 6H).</p>
88 (ref.)	<p>{[4-amino-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-oxobutanoil]amino}acetato de <i>terc</i>-butilo</p> 	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,27 - 7,42 (m, 4H), 4,69 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,75 - 3,94 (m, 2H), 2,70 - 2,78 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).</p>
89	<p>ácido 4-amino-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-oxobutanoico</p> 	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,26 - 7,44 (m, 4H), 4,62 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 2,70 - 2,94 (m, 2H).</p>
90 (ref.)	<p>{[2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-3-(1H-indol-3-il)propanoil]amino}acetato de <i>terc</i>-butilo</p> 	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 3H), 7,23 - 7,26 (m, 2H), 7,16 (s, NH), 7,08 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,95 - 7,02 (m, 1H), 6,13 (d, J = 7,3 Hz, NH), 4,60 - 4,68 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,32 - 3,38 (m, 1H), 3,11 - 3,23 (m, 1H), 1,43 - 1,47 (m, 9H).</p>
91	<p>{[4-amino-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-oxobutanoil]amino}acetato de <i>terc</i>-butilo</p> 	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,27 - 7,42 (m, 4H), 4,69 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,75 - 3,94 (m, 2H), 2,70 - 2,78 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).</p>
Product	Nombre de la IUPAC	RMN ¹ H δ (ppm)

o intern. n.º	Estructura	
10	<p data-bbox="308 327 866 378">(2S,3S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-3-metilpentanamida</p> 	<p data-bbox="882 327 1431 432">RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 4,18 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 1,74 - 1,91 (m, 1H), 1,50 - 1,66 (m, 1H), 1,11 - 1,33 (m, 1H), 0,99 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,91 - 0,97 (m, 3H).</p>
11	<p data-bbox="308 589 866 640">(2S,3S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-3-metilpentanamida</p> 	<p data-bbox="882 589 1431 719">RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,99 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 1H), 4,18 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 1,78 - 1,95 (m, 1H), 1,49 - 1,65 (m, 1H), 1,10 - 1,27 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,91 - 0,98 (m, 3H).</p>
12	<p data-bbox="308 835 866 887">(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-pentanamida</p> 	<p data-bbox="882 835 1431 1025">RMN ¹H (acetona-d₆, 300 MHz) δ: 8,28 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (s. a., NH), 7,33 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 7,26 (dt, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,07 (s. a., NH), 6,55 (d, J = 7,0 Hz, NH), 6,40 (s. a., NH), 4,38 (td, J = 7,8, 5,3 Hz, 1H), 1,73 - 1,89 (m, 1H), 1,54 - 1,70 (m, 1H), 1,24 - 1,49 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).</p>
13	<p data-bbox="308 1088 866 1140">(2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanamida</p> 	<p data-bbox="882 1088 1431 1249">RMN ¹H (acetona-d₆, 300 MHz) δ: 8,17 (s, NH), 7,41 - 7,50 (m, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 6,03 (d, J = 8,2 Hz, NH), 4,39 (ddd, J = 9,4, 8,2, 5,0 Hz, 1H), 3,58 (c, J = 5,6 Hz, 2H), 3,26 - 3,37 (m, 2H), 1,66 - 1,81 (m, 1H), 1,44 - 1,67 (m, 2H), 0,94 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 1,4 Hz, 3H).</p>
14	<p data-bbox="308 1341 866 1393">(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoato</p> 	<p data-bbox="882 1341 1431 1503">RMN ¹H (acetona-d₆, 300 MHz) δ: 8,27 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 8,06 (s. a., NH), 7,34 (dd, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,31 (m, 1H), 6,53 (d, J = 7,0 Hz, NH), 4,43 - 4,55 (m, 1H), 1,73 - 1,87 (m, 1H), 1,53 - 1,71 (m, 2H), 0,98 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 1,5 Hz, 3H).</p>
15	<p data-bbox="308 1581 866 1632">(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanamida</p> 	<p data-bbox="882 1581 1431 1765">RMN ¹H (acetona-d₆, 300 MHz) δ: 8,28 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 8,07 (s. a., NH), 7,33 (dd, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 1H), 7,10 (s. a., NH), 6,50 (d, J = 8,2 Hz, NH), 6,38 (s. a., NH), 4,42 (ddd, J = 9,6, 8,3, 5,0 Hz, 1H), 1,70 - 1,87 (m, 1H), 1,59 - 1,70 (m, 1H), 1,44 - 1,59 (m, 1H), 0,95 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 0,93 (d, 3H).</p>
16	<p data-bbox="308 1821 866 1872">(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoato de <i>terc</i>-butilo</p> 	<p data-bbox="882 1821 1431 1982">RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,89 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,6 Hz, NH), 5,79 (s. a., NH), 4,45 (dd, J = 8,8, 5,0 Hz, 1H), 1,69 - 1,85 (m, 1H), 1,57 - 1,69 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,41 - 1,48 (m, 1H), 0,97 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 0,95 (d, 3H).</p>
17	<p data-bbox="308 2029 866 2080">ácido 2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-2,4-dimetilpentanoico</p>	<p data-bbox="882 2029 1431 2065">RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 2H), 1,71 - 1,82</p>

		(m, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 0,98 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 1,2 Hz, 3H).
18	{[2-((4-bromofenil)carbamoil)amino]-2-metilpropanoato de terc-butilo} 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 9,29 (s. a., NH), 8,58 - 8,75 (m, 4H), 7,33 (s. a., NH), 2,65 - 2,75 (m, 9H).
19	ácido 2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-2-metilpropanoico 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,32 - 7,37 (m, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 1,52 (s, 6H).
20	ácido 2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-2-etilbutanoico 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,76 (s. a., 1H), 7,44 - 7,52 (m, 2H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 6,30 (s. a., 1H), 2,29 - 2,48 (m, 2H), 1,75 - 1,92 (m, 2H), 0,76 - 0,86 (m, 6H).
21	(2S)-4-metil-2-((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)pentanoato de terc-butilo 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,50 (s, 4H), 4,27 (dd, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 1,68 - 1,86 (m, 1H), 1,52 - 1,66 (m, 2H), 1,45 - 1,50 (s, 9H), 0,95 (t, J = 6,9 Hz, 6H).
22	ácido (2S)-4-metil-2-((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)pentanoico 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,49 - 7,57 (m, 4H), 4,38 (dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 1,69 - 1,87 (m, 1H), 1,51 - 1,69 (m, 2H), 0,92 - 1,01 (m, 6H).
23	(2S)-2-((4-clorofenil)carbamoil)amino)4-metilpentanoato de terc-butilo 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,17 - 7,28 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 8,9, 5,7 Hz, 1H), 1,74 (dd, J = 13,6, 7,5 Hz, 1H), 1,51 - 1,67 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,97 (t, J = 6,9 Hz, 6H).
24	ácido (2S)-2-((4-clorofenil)carbamoil)amino)4-metilpentanoico 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,17 - 7,27 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 1,73 (dd, J = 18,3, 5,7 Hz, 1H), 1,51 - 1,68 (m, 2H), 0,98 (dd, J = 6,4, 3,5 Hz, 6H).
25	(2S)-2-((4-yodofenil)carbamoil)amino)4-metilpentanoato de terc-butilo 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,50 - 7,59 (m, 2H), 7,12 - 7,23 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 1,73 (m, 1H),

		1,49 - 1,63 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,91 - 1,03 (m, 6H).
26	ácido (2S)-2-((4-yodofenil)carbamoil)amino)4-metilpentanoico 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,50 - 7,58 (m, 2H), 7,13 - 7,21 (m, 2H), 4,35 (dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 1,50 - 1,86 (m, 2H), 1,01 (m, 6H).
27	ácido (2R,3R)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)3-metilpentanoico 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,35 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,32 (m, 2H), 4,32 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 1,92 (dq, J = 6,8, 4,6 Hz, 1H), 1,46 - 1,60 (m, 1H), 1,16 - 1,33 (m, 1H), 0,93 - 1,02 (m, 6H).
28	(2R)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)4-metilpentanoato de terc-butilo 	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,17 (s, 2H), 4,43 (dd, J = 9,1, 5,3 Hz, 1H), 1,68 - 1,79 (m, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,44 (s, 1H), 0,97 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 4,4 Hz, 3H).
29	ácido (2R)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)4-metilpentanoico 	RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 300 MHz) δ: 8,17 (s, NH), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 6,04 (d, J = 7,9 Hz, NH), 4,42 - 4,52 (m, 1H), 1,71 - 1,87 (m, 1H), 1,52 - 1,69 (m, 2H), 0,97 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 2,3 Hz, 3H).
30	(2S)-4-metil-2-((4-(metiltio)fenil)carbamoil)amino)pentanoato de terc-butilo 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,27 - 7,32 (m, 2H), 7,18 - 7,23 (m, 2H), 4,22 - 4,29 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,70 - 1,79 (m, 1H), 1,51 - 1,61 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,97 (t, J = 6,7 Hz, 6H).
31	ácido (2S)-4-metil-2-((4-(metiltio)fenil)carbamoil)amino)pentanoico 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,14 - 7,20 (m, 2H), 4,37 (dd, J = 9,2, 5,1 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,68 - 1,83 (m, 1H), 1,51 - 1,67 (m, 2H), 0,96 (dd, J = 6,2, 2,3 Hz, 6H).
32	ácido (2S)-4-metil-2-((4-(trifluorometil)tio)fenil)carbamoil)amino)pentanoico 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,52 - 7,58 (m, 2H), 7,47 - 7,52 (m, 2H), 4,37 (dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 1,70 - 1,82 (m, 1H), 1,53 - 1,69 (m, 2H), 0,99 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 3,2 Hz, 3H).

33	(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)tio]fenil}carbamoil)amino)pentanoato de <i>terc</i>-butilo 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,53 - 7,57 (m, 2H), 7,47 - 7,51 (m, 2H), 4,26 (dd, J = 8,9, 5,7 Hz, 1H), 1,74 (td, J = 13,6, 6,7 Hz, 1H), 1,51 - 1,65 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,97 (t, J = 6,7 Hz, 6H).
34	ácido (2S)-2-({[4-bromofenil]carbamoil)amino}4-(metiltio)butanoico 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,23 - 7,41 (m, 4H), 4,31 - 4,42 (m, 1H), 2,56 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 2,12 - 2,23 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,98 (dt, J = 14,0, 7,2 Hz, 1H).
35	ácido 2-({[4-bromofenil]carbamoil)amino}3-(1H-imidazol-4-il)propanoico 	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,76 (s, 1H), 7,23 - 7,40 (m, 6H), 4,65 (m, 1H), 3,03 - 3,27 (m, 2H).

Datos biológicos

5 La actividad biológica de los compuestos según la invención y la fórmula II se exponen en la **tabla 5** siguiente. Las células CHO-Gα16 que expresan FPRL1 de forma estable se cultivaron en (F12, FBS al 10 %, PSA al 1 %, 400 µg/ml de geneticina y 50 µg/ml de higromicina) y las células HEK-Gqj5 que expresan FPR1 de forma estable se cultivaron en (DMEM con alto contenido en glucosa, FBS al 10 %, PSA al 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}. Las placas de fármaco se prepararon 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 expresan como CE₅₀ (nM) y valores de eficacia.

Tabla 5

Nombre de la IUPAC Compuesto	FPRL-1 Ga16-CHO CE ₅₀ (nM) (Ef. rel.)
ácido {[2-{{[4-bromofenil]carbamoil}amino}3-(1H-imidazol-4-il)propanoil]amino}acético (invención)	10,0 (0,95)
{[2-{{[4-bromofenil]carbamoil}amino}3-(1H-imidazol-4-il)propanoil]amino}acetato de <i>terc</i> -butilo	263 (0,95)
ácido {[{(2S)-2-{{[4-bromofenil]carbamoil}amino}4-(metilsulfonyl)butanoil]amino}acético (invención)	247 (1,01)
{[(2S)-2-{{[4-bromofenil]carbamoil}amino}4-(metilsulfonyl)butanoil]amino}acetato de <i>terc</i> -butilo	1238 (0,97)
ácido {[{(2S)-2-{{[4-bromofenil]carbamoil}amino}4-(metilsulfanil)butanoil]amino}acético (invención)	7 (1,03)
{[(2S)-2-{{[4-bromofenil]carbamoil}amino}4-(metilsulfanil)butanoil]amino}acetato de <i>terc</i> -butilo	127 (0,98)
ácido 2-metil-2-{{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}propanoico (invención)	2,3 (0,92)
2-metil-2-{{[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino}propanoato de <i>terc</i> -butilo	1016 (1,07)
ácido {[{(2S)-4-metil-2-{{[4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil}amino}acético (invención)	459 (1,12)
{[(2S)-4-metil-2-{{[4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil}amino}acético de <i>terc</i> -butilo	1083 (0,90)

Nombre de la IUPAC Compuesto	FPRL-1 Ga16-CHO CE ₅₀ (nM) (Ef. rel.)
ácido {(2S)-4-metil-2-((4-(metilsulfenil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil]amino}acético (invención)	358 (1,21)
{(2S)-4-metil-2-((4-(metilsulfenil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil]amino}acetato de <i>terc</i> -butilo	668 (0,97)
ácido 2-((2S)-2-((4-bromofenil)amino)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil]amino)-2-metilpropanoico	1 (0,96)
2-((2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil]amino)-2-metilpropanoato de <i>terc</i> -butilo	133 (1,16)
ácido ((2S)-4-metil-2-((4-(trifluorometil)sulfenil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil]amino}acético	560 (1,07)
{(2S)-4-metil-2-((4-(trifluorometil)sulfenil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil]amino}acetato de <i>terc</i> -butilo	3103 (0,78)
ácido {(2S)-4-metil-2-((4-(metilsulfenil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil]amino}acético (invención)	2,95 (1,05)
{(2S)-4-metil-2-((4-(metilsulfenil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil]amino}acetato de <i>terc</i> -butilo	116 (0,98)
ácido {(2R)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil]amino}acético (invención)	1229 (0,97)
{(2R)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-4-metil pentanoil]amino}acetato de <i>terc</i> -butilo	3657 (0,92)
ácido {(2R,3R)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-3-metilpentanoil]amino}acético (invención)	19315 (0,45)
{(2R,3R)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-3-metilpentanoil]amino}acetato de <i>terc</i> -butilo	3974 (0,44)
ácido {(2S)-4-metil-2-((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil]amino}acético (invención)	1,8 (0,99)
{(2S)-4-metil-2-((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil]amino}acetato de <i>terc</i> -butilo	309 (0,81)
ácido {(2R)-2-((4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil]amino}acético (invención)	1489 (0,87)
(2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilpentanamida	1,4 (0,90)
ácido [(2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-2-metilpropanoil]amino]acético (invención)	480 (0,99)
[(2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-2-metilpropanoil]amino]acetato de <i>terc</i> -butilo	114 (1,02)
ácido [(2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-2-etilbutanoil]amino]acético (invención)	19 (1,04)
[(2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-2-etilbutanoil]amino]acetato de <i>terc</i> -butilo	31 (1,03)
ácido [(2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-2,4-dimetilpentanoil]amino]acético (invención)	22 (0,98)
[(2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-2,4-dimetil pentanoil]amino]acetato de <i>terc</i> -butilo	58 (0,98)
(2S)-N-[(1S)-2-amino-2-oxo-1-feniletil]-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-4-metilpentanamida	84 (0,99)
ácido (2S)-((2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil]amino}(fenil)etanoico (invención)	9,1 (1,08)
(2S)-((2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil]amino}(fenil)etanoato de <i>terc</i> -butilo	122 (1,02)
(2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopentan-2-il]-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-4-metilpentanamida	6,4 (1,03)
ácido (2S)-2-((2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil]amino}pentanoico (invención)	1,0 (0,89)
(2S)-2-((2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil]amino}pentanoato de <i>terc</i> -butilo	13 (1,06)
(2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-N-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]-4-metilpentanamida	3,0 (1,00)
(2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-metilpentanamida	5,1 (0,98)
(2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-4-	7,4

Nombre de la IUPAC Compuesto	FPRL-1 Ga16-CHO CE ₅₀ (nM) (Ef. rel.)
metilpentanamida	(0,96)
(2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilpentanamida	2,1 (1,01)
(2S)-N-[(2S)-1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-il]-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanamida	1,3 (1,03)
ácido (2S)-2-[[[2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]-3-metilbutanoico (invención)	1,83 (1,13)
(2S)-2-[[[2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]-3-metilbutanoato de <i>terc</i> -butilo	68 (0,98)
(2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopropan-2-il]-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanamida	24 (0,96)
ácido (2S)-2-[[[2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]propanoico (invención)	11 (1,05)
(2S)-2-[[[2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]propanoato de <i>terc</i> -butilo	147 (0,96)
(2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopropan-2-il]-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanamida	31 (1,05)
ácido (2S)-2-[[[2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]propanoico (invención)	12 (0,95)
(2S)-2-[[[2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]propanoato de <i>terc</i> -butilo	174 (1,00)
(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-N-(2-hidroxi-etil)-4-metilpentanamida	77 (1,05)
(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-4-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida	20 (0,99)
(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanamida	4,5 (0,95)
ácido {[[2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}acético (invención)	3,6 (1,10)
{[[2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}acetato de <i>terc</i> -butilo	134 (1,19)
(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]pentanamida	5,2 (0,98)
(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]pentanamida	2,5 (0,97)
(2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida	4,7 (0,82)
(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanamida	1,05 (1,08)
ácido {[[2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}acético (invención)	0,88 (0,91)
(2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-N-(2-hidroxi-etil)-4-metilpentanamida	11 (0,92)
{[[2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metil pentanoil]amino}acetato de <i>terc</i> -butilo	140 (0,85)
ácido {[[2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino}acético (invención)	4,8 (0,92)
{[[2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino}acetato de <i>terc</i> -butilo	83 (0,95)
(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-N-(2-oxopropil)pentanamida	92 (0,92)
(2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-N-(2-oxopropil)pentanamida	35 (1,05)
{[[2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino}acetato de propan-2-ilo	14 (1,04)
{[[2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino}acetato de etilo	57 (1,18)
{[[2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino}acetato de metilo	17 (0,88)
(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-N-(2-hidroxi-etil)pentanamida	105 (0,87)

Nombre de la IUPAC Compuesto	FPRL-1 Ga16-CHO CE ₅₀ (nM) (Ef. rel.)
(2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-N-(2-hidroxietil)pentanamida	38 (0,92)
(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-N-(2-hidroxietil)-3-fenilpropanamida	16 (0,98)
ácido {[2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino}acético (invención)	3,2 (0,91)
{[(2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-pentanoil]amino}acetato de <i>terc</i> -butilo	31 (0,95)
(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-N-(2-oxopropil)-3-fenilpropanamida	12 (0,94)
(2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-N-(2-oxopropil)-3-fenilpropanamida	29 (0,96)
(2S,3S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-N-(2-hidroxietil)-3-metilpentanamida	62 (1,00)
(2S,3S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-N-(2-hidroxietil)-3-metilpentanamida	24 (1,00)
(2S,3S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-3-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida	36 (1,01)
(2S,3S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-3-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida	10 (0,97)
(2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-3-metilpentanamida	10 (1,00)
(2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-3-metilpentanamida	4,6 (0,81)
ácido {[2S,3S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino}acético (invención)	2,7 (1,00)
{[(2S,3S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino}acetato de <i>terc</i> -butilo	280 (0,85)
ácido {[2S,3S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino}acético (invención)	5,5 (0,95)
{[(2S,3S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino}acetato de <i>terc</i> -butilo	757 (0,86)
(2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-N-(2-hidroxietil)-3-fenilpropanamida	6 (0,92)
ácido 3-[[[2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-3-fenilpropanoil]amino]propanoico (invención)	18 (0,98)
3-[[[2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-3-fenilpropanoil]amino]propanoato de <i>terc</i> -butilo	255 (1,00)
ácido {[2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-3-fenilpropanoil]amino}acético (invención)	7,7 (0,99)
{[(2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-3-fenilpropanoil]amino}acetato de <i>terc</i> -butilo	118 (0,91)
2-[[[2R)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]-2-metilpropanoato de <i>terc</i> -butilo	2725 (0,74)
ácido 2-[[[2R)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]-2-metilpropanoico (invención)	490 (0,74)
ácido {[2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-3-(1H-indol-3-il)propanoil]amino} acético (invención)	0,73 (0,97)
{[2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-3-(1H-indol-3-il)propanoil]amino}acetato de <i>terc</i> -butilo	305 (1,03)
ácido [[4-amino-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-oxobutanoil]amino]acético	2938 (0,81)
[[4-amino-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-oxobutanoil]amino]acetato de <i>terc</i> -butilo	2306 (0,90)

REIVINDICACIONES

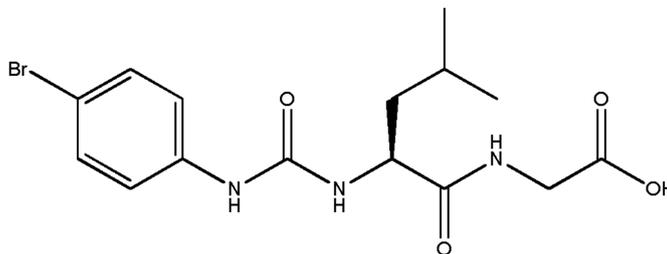
1. Un compuesto seleccionado de:

- 5 ácido {[2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-(1H-indol-3-il)propanoil]amino}acético;
 ácido 2-[(2R)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}-2-metilpropanoico;
 10 ácido {[2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil]amino}acético;
 ácido {[2-(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-(metilsulfonyl)butanoil]amino}acético;
 ácido {[2-(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-(metilsulfanil)butanoil]amino}acético;
 15 ácido 2-metil-2-[(2S)-4-metil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino}propanoico;
 ácido {[2-(2S)-4-metil-2-[[4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino}acético;
 ácido {[2-(2S)-4-metil-2-[[4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino}acético;
 20 ácido 2-[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}-2-metilpropanoico;
 ácido {[2-(2S)-4-metil-2-[[4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino}acético;
 25 ácido {[2-(2S)-4-metil-2-[[4-(metilsulfanil)fenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino}acético;
 ácido {[2-(2R)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}acético;
 ácido {[2-(2R,3R)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino}acético;
 30 ácido {[2-(2S)-4-metil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino}acético;
 ácido {[2-(2R)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}acético;
 35 ácido [(2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino)-2-metilpropanoil]amino}acético;
 ácido [(2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino)-2-etilbutanoil]amino}acético;
 40 ácido [(2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino)-2,4-dimetilpentanoil]amino}acético;
 ácido (2S)-[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}(fenil)etanoico;
 ácido (2S)-2-[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}pentanoico;
 45 ácido (2S)-2-[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}-3-metilbutanoico;
 ácido (2S)-2-[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}propanoico;
 50 ácido (2S)-2-[(2S)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}propanoico;
 ácido {[2-(2S)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}acético;
 ácido {[2-(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}acético;
 55 ácido {[2-(2S)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]pentanoil]amino}acético;
 ácido {[2-(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]pentanoil]amino}acético;
 60 ácido {[2-(2S,3S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino}acético;
 ácido {[2-(2S,3S)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino}acético;
 ácido 3-[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-fenilpropanoil]amino}propanoico; y
 65 ácido {[2-(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-fenilpropanoil]amino}acético;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1: ácido $\{[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoyl]amino]-4-$
metilpentanoil]amino}acético que tiene la siguiente estructura:

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 3. Una composición farmacéutica que incluye al menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según las reivindicaciones 1 o 2 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según las reivindicaciones 1 o 2 o la composición farmacéutica según la reivindicación 3 para usar en un método de tratamiento de una enfermedad.
- 15 5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según las reivindicaciones 1 y 2 o la composición farmacéutica según la reivindicación 3 para usar en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria ocular.
- 20 6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar según la reivindicación 4 o la composición farmacéutica para usar según la reivindicación 4, en donde la enfermedad se selecciona de degeneración macular senil (ARMD) seca y húmeda, uveítis, xeroftalmia, queratitis, retinopatía alérgica y afecciones que afectan a la parte posterior del ojo, tal como maculopatías y degeneración de la retina, incluida la degeneración macular senil no exudativa, degeneración macular senil exudativa, neovascularización coroidea, retinopatía diabética (proliferativa), retinopatía del prematuro (ROP) neurorretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, edema macular cistoide y edema macular diabético; queratitis infecciosa, uveítis, queratitis herpética, angiogénesis de la córnea, linfoangiogénesis, uveítis, retinitis y coroiditis, tales como epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, uveítis intermedia (*pars planitis*) infecciosa (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), coroiditis multifocal, síndrome de puntos blancos evanescentes múltiples (mewds), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, 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 de la vena central de la retina, edema macular cistoideo, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de rama venosa 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 rama de la arteria retiniana, enfermedad de la arteria carótida (CAD), vasculitis ramificada escarchada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreorretinopatía familiar exudativa y enfermedad de Eales; afecciones traumáticas / quirúrgicas, tales como oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de la retina, traumatismo, cicatrización de heridas de la córnea posteriores a la cirugía, afecciones 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 vítrea y membranas epirretinianas, y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con infección por el VIH, enfermedad coroidea asociada con infección por el VIH, enfermedad uveítica asociada con infección por el VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana exterior progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neurorretinitis subaguda unilateral difusa y miasis; trastornos genéticos tales como la retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de cono, 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 elástico; 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
- 55

5 corioideo, osteoma corioideo, metástasis corioidea, 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 otras enfermedades diversas que afectan a la parte posterior del ojo tal como la coroidopatía interna puntiforme, epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior
10 aguda, degeneración macular por miopía y epitelitis pigmentaria retiniana aguda, enfermedades inflamatorias sistémicas tales como apoplejía, 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, DGM, cicatrización de heridas dérmicas, quemaduras, rosácea, dermatitis atópica, acné, psoriasis, dermatitis seborreica, queratosis actínica, verrugas víricas, artritis reumatoide por fotoenvejecimiento y trastornos inflamatorios relacionados,
15 alopecia, glaucoma, oclusión de ramas venosas, degeneración macular viteliforma de Best, retinitis pigmentosa, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), y cualquier otra enfermedad degenerativa de cualquiera de los fotorreceptores o el EPR.