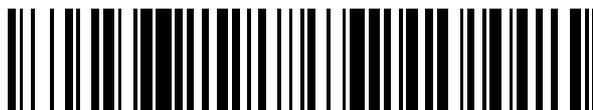


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 363**

51 Int. Cl.:

C07F 9/38 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
C07C 309/15 (2006.01)
C07D 261/12 (2006.01)
C07F 9/40 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)
A61K 31/095 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2013 PCT/US2013/036715**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13158597**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2013 E 13718477 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2838887**

54 Título: **Derivados de (2-ureidoacetamido)alquilo como moduladores del receptor 2 de péptidos formilados**

30 Prioridad:

16.04.2012 US 201261624495 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.05.2019

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:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 711 363 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 (2-ureidoacetamido)alquilo como moduladores del receptor 2 de péptidos formilados

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de (2-ureidoacetamido)alquilo, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como productos farmacéuticos, como moduladores del receptor 2 de péptidos N-formilados (FPR2) como se expone en las reivindicaciones. También se describen procesos para preparar los compuestos mencionados anteriormente. La invención se refiere específicamente al uso de estos compuestos y sus composiciones farmacéuticas para tratar trastornos asociados con la modulación del receptor 2 de péptidos N-formilados como se define en las reivindicaciones.

15 **Antecedentes de la invención**

El receptor 2 de péptidos N-formilados, también conocido como receptor 1 análogo al receptor de péptidos N-formilados (FPRL-1), es un receptor acoplado a proteína G que se expresa en células inflamatorias, tales como monocitos y neutrófilos, así como linfocitos T, y se ha demostrado que tiene un papel crítico en el tráfico de leucocitos durante la inflamación y en la patología humana. FPR2 es un receptor excepcionalmente promiscuo que responde a un amplio conjunto de ligandos endógenos y exógenos, incluido el Serum amyloid A (amiloide sérico A - SAA), la variante de quimiocina sCKβ8-1, el péptido neuroprotector, la lipoxina A4 (LXA4) eicosanoide antiinflamatoria y la proteína anexina A1 modulada por glucocorticoides. FPR2 transduce los efectos antiinflamatorios de LXA4 en muchos sistemas, pero también puede mediar la cascada de señalización proinflamatoria de péptidos tales como SAA. Se propone que la capacidad del receptor para mediar dos efectos opuestos es el resultado de distintos dominios del receptor utilizados por agonistas distintos. Parmentier, Marc y col. Cytokine & Growth Factor Reviews 17 (2006) 501-519.

El documento US2011/0144033 describe derivados de ureido útiles como inhibidores del proteasoma; el documento US2011/0319454 describe compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de FPRL-1.

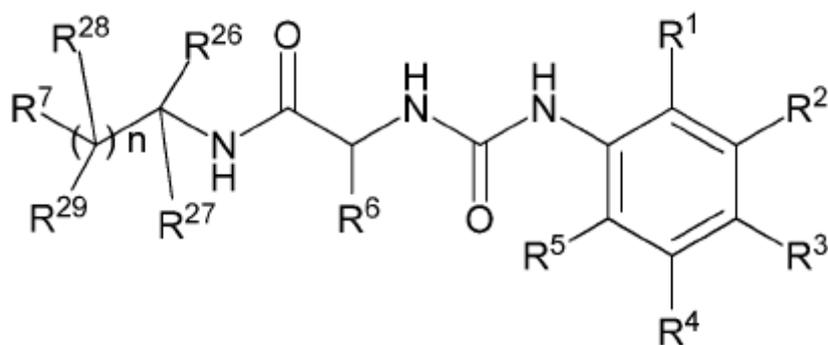
Se ha demostrado que la activación de FPR2 por lipoxina A4 o sus análogos y por la proteína anexina I da lugar a una actividad inflamatoria, estimulando la resolución activa de la inflamación que implica la inhibición de la migración de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y eosinófilos y también la estimulación de la migración de monocitos, lo que permite la eliminación de las células apoptóticas del lugar de inflamación de un modo no inflamatorio. Además, se ha demostrado que FPR2 inhibe la citotoxicidad de los linfocitos citotóxicos naturales (NK) y promueve la activación de los linfocitos T, lo que contribuye, además, a la regulación negativa de las señales inflamatorias del daño tisular. Se ha demostrado que la interacción FPR2/LXA4 es beneficiosa en modelos experimentales de isquemia-reperfusión, angiogénesis, inflamación dérmica, alopecia inducida por quimioterapia, inflamación ocular tal como uveítis inducida por endotoxina, cicatrización de heridas en la córnea, reepitelización, etc. De esta forma, FPR2 representa una novedosa diana molecular prorresolutiva importante para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos en enfermedades con respuestas inflamatorias excesivas.

45 **Resumen de la invención**

Se ha descubierto un grupo de derivados de (2-ureidoacetamido)alquilo, que son moduladores de FPR2 potentes y selectivos. Así, los compuestos descritos en la presente memoria y reivindicados son útiles para el tratamiento de una amplia diversidad de trastornos asociados con la modulación del receptor FPR2. El término "modulador", como se utiliza en la presente memoria incluye, aunque no de forma limitativa: agonista del receptor, antagonista, agonista inverso, antagonista inverso, agonista parcial y antagonista parcial.

La presente invención describe compuestos de la Fórmula I que tienen actividad biológica de receptor FPR2 según se define en las reivindicaciones. Los compuestos según la presente invención son, por tanto, útiles en medicina, por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos con enfermedades y afecciones que se alivian mediante modulación del receptor FPR2.

La presente invención proporciona un compuesto representado por la **Fórmula I** o los enantiómeros individuales, los diastereoisómeros individuales, los iones dipolares individuales o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula I

5 en donde:

n es 0 o 1;

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

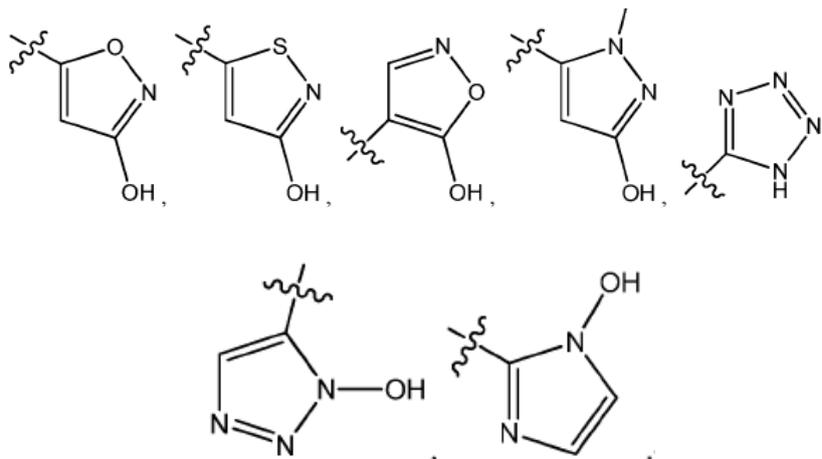
R³ es alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, halógeno, -SR¹¹, -CF₃ o S(O)₂R¹⁶;

10 R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir o -CH₂R¹⁹;

R⁷ es



15

20 SR¹¹, -N(H)C(O)N(H)S(O)₂R¹⁹, S(O)R¹⁵, -C(O)N(H)(CN), -S(O)₂NHS(O)₂R²⁵, -C(O)N(H)S(O)₂R¹⁹, -S(O)₂R¹⁶ o -P(O)R¹⁷R¹⁸;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir;

R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir o -CF₃;

R¹⁵ es alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir;

R¹⁶ es alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, -NR⁸R⁹, -NHS(O)₂R¹⁹ o hidroxilo;

R¹⁷ es OR¹⁰;

25 R¹⁸ es OR¹⁰;

R¹⁹ es heterociclo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir o cicloalqueno C₃₋₈ sustituido o sin sustituir;

R²⁵ es heterociclo aromático sustituido o sin sustituir o arilo C₆₋₁₀ aromático sustituido o sin sustituir;

30 R²⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir o arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir;

R²⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir o arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir;

R²⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir o arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir; y

35 R²⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir o arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir.

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, a menos que se especifique lo contrario. Un grupo metileno (-CH₂-), del

40

alquilo puede estar reemplazado por oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, -NH-, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, amido, sulfonamido, por un cicloalquilo C₃₋₆ divalente, por un heterociclo divalente o por un grupo arilo divalente. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos independientemente con uno o más grupos halógeno (como en CF₃), hidroxilo, cicloalquilo, amina, heterocíclicos, ácido carboxílico, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, ácido fosfónico, fosfonato, sulfonato, sulfato, ácido sulfónico, ácido fosfórico, nitro, amida, sulfonamida, aldehído o éster.

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

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 sustituido independientemente con grupos halógeno, -Salquilo C₁₋₈, -S(O)₂alquilo C₁₋₈, -S(O)alquilo C₁₋₈, sulfonamida, amida, nitro, ciano, -Oalquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₈, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, cetona, amina, cicloalquilo C₃₋₈, aldehídos, ésteres, ácidos carboxílicos, ácidos fosfónicos, ácidos sulfónicos o hidroxilo.

El término “cicloalqueno”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo monovalente o divalente de 3 a 8 átomos de carbono derivado de un cicloalquilo saturado que tiene al menos un doble enlace. Los grupos cicloalqueno pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los grupos cicloalqueno pueden estar sustituidos independientemente con grupos halógeno, -Salquilo C₁₋₈, -S(O)₂alquilo C₁₋₈, -S(O)alquilo C₁₋₈, sulfonamida, amida, nitro, ciano, -Oalquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₈, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, cetona, amina, cicloalquilo C₃₋₈, aldehídos, ésteres, ácido carboxílico, ácido fosfónico, ácido sulfónico o hidroxilo.

El término “arilo”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un resto orgánico derivado de un hidrocarburo aromático que consiste en un anillo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono mediante retirada de un hidrógeno, que puede estar sustituido con grupos halógeno, -Salquilo C₁₋₈, -S(O)₂alquilo C₁₋₈, -S(O)alquilo C₁₋₈, sulfonamida, amida, nitro, ciano, -Oalquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₈, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, cetona, amina, cicloalquilo C₃₋₈, aldehídos, ésteres, ácido carboxílico, ácido fosfónico, ácido sulfónico o hidroxilo.

El término “heterociclo”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un anillo de 5 o 6 miembros, que puede ser aromático o no aromático, saturado o insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O o N o S o combinaciones de al menos dos de los mismos, que interrumpen la estructura de anillo carbocíclico. El anillo heterocíclico puede estar interrumpido por un C=O; los heteroátomos S y N pueden estar oxidados. Los restos de anillo heterocíclico pueden estar sustituidos con grupos halógeno, Salquilo C₁₋₈, S(O)₂alquilo C₁₋₈, -S(O)alquilo C₁₋₈, sulfonamida, amida, nitro, ciano, -Oalquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₈, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, cetona, amina, cicloalquilo C₃₋₈, aldehídos, ésteres, ácido carboxílico, ácido fosfónico, ácido sulfónico o hidroxilo. Son ejemplos de heterociclos, aunque no de forma limitativa: isoxazol-3-ol-5-ilo, isoxazol-5-ol-3-ilo, isotiazol-3-ol-5-ilo, 1 -metil-1H-pirazol-3-ol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1H-imidazol-1-ol-2-ilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ol-5-ilo, 1H-imidazol-1-ol-5-ilo, 1H-pirazol-1-ol-5-ilo, 3-hidroxi-4H-piran-4-ona-5-ilo, imidazoles, triazoles, tetrazoles, oxadiazoles, isotiazoles, piranos, 4H-piran-4-onas, pirroles, pirrolidinonas, pirrolidin-dionas, pirazoles, isoxazoles, imidazolidin-dionas.

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

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

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

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

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

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

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-”.

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 la fórmula “-S(O)₂-OR^X”, en donde R^X puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo como se ha definido anteriormente.

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

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”.

5 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 independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo como se ha definido anteriormente.

10 El término “amido” como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-C(O)NR^x-”, en donde R^x puede ser H, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo como se ha definido anteriormente.

15 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 independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo como se ha definido anteriormente.

El término “sulfonamido”, como se utiliza en la presente memoria, representa un grupo de fórmula “-S(O)₂NR^x-” en donde R^x puede ser H, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo como se ha definido anteriormente.

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

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

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

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

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

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.

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

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

De forma general, n es 0 o 1.

40 De forma general, R¹ es hidrógeno.

De forma general, R² es hidrógeno.

45 De forma general, R³ es alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, halógeno, -SR¹¹, -CF₃ o -S(O)₂R¹⁶. Del modo más preferido, R³ es bromo, -SMe, -CF₃ o -S(O)₂Me.

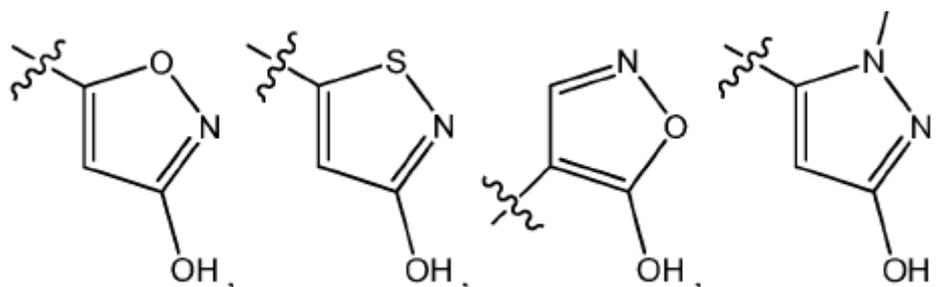
De forma general, R⁴ es hidrógeno.

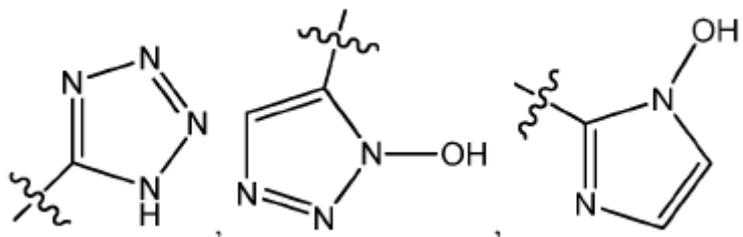
50 De forma general, R⁵ es hidrógeno.

De forma general, R⁶ es alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir o -CH₂R¹⁹.

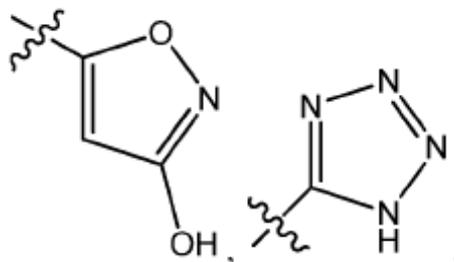
De forma general, R⁷ es

55

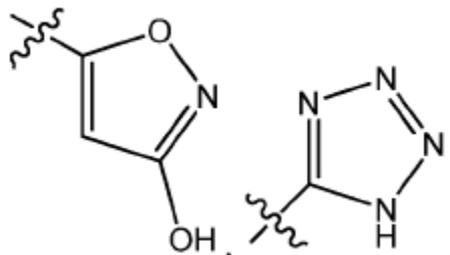




5 SR^{11} , $-N(H)C(O)N(H)S(O)_2R^{19}$, $S(O)R^{15}$, $-C(O)N(H)(CN)$, $-S(O)_2NHS(O)_2R^{25}$, $-C(O)N(H)S(O)_2R^{19}$, $-S(O)_2R^{16}$ o $-P(O)R^{17}R^{18}$.
Normalmente, R^7 es



10 $-S(O)_2R^{16}$ o $-P(O)R^{17}R^{18}$.
Un R^7 preferido es



15 $-S(O)_2OH$, $-P(O)(OEt)(OEt)$, $-P(O)(OiPr)(OiPr)$, $-P(O)(OH)(OEt)$, $-P(O)(OH)(OiPr)$ o $-P(O)(OH)(OH)$.

20 De forma general, R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, o arilo C_{6-10} sustituido o sin sustituir.

De forma general, R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, o arilo C_{6-10} sustituido o sin sustituir.

25 De forma general, R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir. Normalmente, R^{10} es hidrógeno, etilo o iso-propilo.

De forma general, R^{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir o $-CF_3$. Normalmente, R^{11} es alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir. Un R^{11} preferido es metilo.

30 De forma general, R^{15} es alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir.

De forma general, R^{16} es alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir, $-NR^9R^9$, $-NHS(O)_2R^{19}$ o hidroxilo. Normalmente, R^{16} es alquilo C_{1-8} sustituido o sin sustituir o hidroxilo. Un R^{16} preferido es metilo o hidroxilo.

35 De forma general, R^{17} es $-OR^{10}$. Un R^{17} preferido es $-OH$, $-OEt$ u $-OiPr$.

De forma general, R^{18} es OR^{10} . Un R^{18} preferido es OH , OEt u $OiPr$.

De forma general, R¹⁹ es heterociclo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir o cicloalquenilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir.

De forma general, R²⁵ es heterociclo aromático sustituido o sin sustituir o arilo C₆₋₁₀ aromático sustituido o sin sustituir.

De forma general, R²⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir o arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir. Normalmente, R²⁶ es hidrógeno.

De forma general, R²⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir o arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir. Normalmente, R²⁷ es hidrógeno.

De forma general, R²⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir o arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir. Normalmente, R²⁸ es hidrógeno.

De forma general, R²⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir o arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir. Normalmente, R²⁹ es hidrógeno.

Son compuestos de la invención:

((((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoil]amino)metil)fosfonato de dietilo;

(2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)pentanamida;

(2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metil-N-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]pentanamida;

(2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-N-[(3-hidroxiisoxazol-5-il)metil]-4-metilpentanamida;

((((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoil]amino)metil)fosfonato de dietilo;

((((2S,3S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilpentanoil]amino)metil)fosfonato de dietilo;

((((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)pentanoil]amino)metil)fosfonato de dietilo;

((((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-fenilpropanoil]amino)metil)fosfonato de dietilo;

(2-(((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoil]amino)etil)fosfonato de dietilo;

Hidrógeno (((2S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoil]amino)metil)fosfonato de etilo;

Hidrógeno (((2S,3S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilpentanoil]amino)metil)fosfonato de etilo;

Hidrógeno (((2S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)pentanoil]amino)metil)fosfonato de etilo;

Ácido (((2S)-4-metil-2-(((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil]amino)metil)fosfónico;

Hidrógeno (((2S)-4-metil-2-(((4-(metilsulfonyl)fenil)carbamoil)amino)pentanoil]amino)metil)fosfonato de etilo;

((((2S)-4-Metil-2-(((4-(metilsulfonyl)fenil)carbamoil)amino)pentanoil]amino)metil)fosfonato de dietilo;

((((2S)-4-Metil-2-(((4-(metilsulfanil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil]amino)metil)fosfonato de dietilo;

Ácido (((2S)-4-metil-2-(((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil]amino)metanosulfónico;

(2S)-4-Metil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-2-(((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil]amino)pentanamida;

Hidrógeno (((2S)-4-metil-2-(((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil]amino)metil)fosfonato de etilo;

((((2S)-4-Metil-2-(((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil]amino)metil)fosfonato de dietilo;

((((2S)-2-(((4-Bromofenil)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino)metil)fosfonato de dipropan-2-ilo;

Hidrógeno ((2-(((4-bromofenil)carbamoil]amino)pentanoil]amino)metil)fosfonato de propan-2-ilo;

Ácido (((2S)-2-(((4-bromofenil)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino)metanosulfónico;

Ácido (((2S)-2-(((4-bromofenil)carbamoil]amino)pentanoil]amino)metil)fosfónico;

Hidrógeno ({{{(2S)-2-{{(4-bromofenil)carbamoil]amino}-3-fenilpropanoil]amino}metil)fosfonato de etilo;

{{{(2S)-2-{{(4-Bromofenil)carbamoil]amino}pentanoil] amino}metil)fosfonato de dipropan-2-ilo.

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

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

15 La forma de sal de adición de ácidos de un compuesto de Fórmula I que aparece en su forma libre como una base puede obtenerse tratando la base libre con un ácido adecuado, tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; o un ácido orgánico tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido hidroxiacético, 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 y Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta-Zürich, 2002, 329-345).

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

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

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

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

40 Los compuestos de la invención están indicados para su uso en el tratamiento o en la prevención de dolencias en las que es probable que haya un componente que implique al receptor 2 de péptidos N-formilados.

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

En una realización adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención y una composición farmacéutica de la invención para su uso en procedimientos para el tratamiento de trastornos asociados con la modulación del receptor 2 de péptidos N-formilados.

50 Dichos procedimientos 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.

Las utilidades terapéuticas de los moduladores del receptor 2 de péptidos N-formilados son, aunque no de forma limitativa, enfermedades inflamatorias oculares que incluyen, aunque no de forma limitativa, age-related macular degeneration (degeneración macular relacionada con la edad - ARMD) seca y húmeda, uveítis, ojo seco, queratitis, enfermedad ocular alérgica y afecciones que afectan a la parte posterior del ojo, tales como maculopatías y degeneración de la retina, incluida la degeneración macular no exudativa asociada con la edad, degeneración macular exudativa asociada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía diabética (proliferativa), retinopathy of prematurity (retinopatía del prematuro - ROP), neurorretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, edema macular cistoide y edema macular diabético; queratitis infecciosa, cicatrización de heridas en la córnea después de la cirugía, queratitis herpética, angiogénesis de la córnea, linfoangiogénesis, retinitis y coroiditis, tales como epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, infecciosas (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome de puntos blancos evanescentes múltiples (mewds), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpigínosa, fibrosis subretiniana y síndrome de Vogt-Koyanagi y

Harada; enfermedades vasculares/enfermedades exudativas tales como enfermedad oclusiva arterial de la retina, oclusión venosa central de la retina, edema macular cistoideo, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión venosa ramificada de la retina, cambios de fondo de ojo por hipertensión, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión venosa hemirretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de la arteria ramificada de la retina, carotid artery disease (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, cicatrización de heridas en la córnea, desprendimiento de la retina, trauma, condiciones causadas por láser, condiciones causadas por terapia fotodinámica, fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación y retinopatía por trasplante de médula ósea; trastornos proliferativos tales como retinopatía proliferativa vitreal y membranas epiretinianas, y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, presumed ocular histoplasmosis syndrome (síndrome de presunta histoplasmosis ocular - POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con infección de VIH, enfermedad corioidea asociada con infección de VIH, enfermedad uveítica asociada con infección de VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana exterior progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa y miasis; trastornos genéticos, tales como la retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos asociados con distrofias retinianas, 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, retinosquias vinculada al cromosoma X, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia del cristalino de Bietti y pseudoxantoma elasticum; agujeros/desgarros de retina, tales como desprendimiento de la retina, agujero macular y desgarro 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 diversas otras enfermedades 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 ictus, arteriopatía coronaria, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, infecciones retrovíricas mediadas por el VIH, trastornos cardiovasculares incluida la arteriopatía coronaria, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor y trastornos inmunitarios, asma, trastornos alérgicos, inflamación, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, trastornos del SNC tales como la enfermedad de Alzheimer, artritis, septicemia, enfermedad inflamatoria del intestino, caquexia, angina de pecho, inflamación de la córnea posterior a cirugía, blefaritis, DGM (MGD), cicatrización de heridas dérmicas, quemaduras, rosácea, dermatitis atópica, acné, psoriasis, dermatitis seborreica, queratosis actínica, verrugas víricas, artritis reumatoide por fotoenvejecimiento y trastornos inflamatorios relacionados, alopecia, glaucoma, oclusión de ramificaciones de las venas, degeneración macular viteliforme de Best, retinitis pigmentosa, proliferative vitreoretinopathy (vitreorretinopatía 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 tratar mamíferos, incluidos los seres humanos, con una serie de afecciones y enfermedades que se alivian mediante la modulación del receptor 2 de péptidos N-formilados: estas incluyen, aunque no de forma limitativa, el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares: age-related macular degeneration (degeneración macular relacionada con la edad - ARMD) seca y húmeda, uveítis, ojo seco, queratitis, enfermedad ocular alérgica y afecciones que afectan a la parte posterior del ojo, tales como maculopatías y degeneración de la retina, incluida la degeneración macular no exudativa asociada con la edad, degeneración macular exudativa asociada con la edad, cicatrización de heridas en la córnea tras cirugía, neovascularización coroidea, retinopatía diabética (proliferativa), retinopathy of prematurity (retinopatía del prematuro - ROP), neurorretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, edema macular cistoide y edema macular diabético; queratitis infecciosa, queratitis herpética, angiogénesis de la córnea, linfangiogénesis, retinitis y coroiditis, tales como epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, infecciosas (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome de puntos blancos evanescentes múltiples (mewds), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpigiosa, síndrome de fibrosis subretiniana, síndrome de Vogt-Koyanagi y Harada; enfermedades vasculares/enfermedades exudativas tales como enfermedad oclusiva arterial de la retina, oclusión venosa central de la retina, edema macular cistoideo, cicatrización de heridas en la córnea, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión venosa ramificada de la retina, cambios de fondo de ojo por hipertensión, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión venosa hemirretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de la arteria ramificada de la retina, carotid artery disease (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, 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 vitreal y membranas epiretinianas, y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular,

5 toxocariasis ocular, presumed ocular histoplasmosis syndrome (síndrome de presunta histoplasmosis ocular - POHS), endoftalmítis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con infección de VIH, enfermedad coroidea asociada con infección de VIH, enfermedad uveítica asociada con infección de VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana exterior progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa y miasis; trastornos genéticos tales como la retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos retinianos con distrofias 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 elasticum; agujeros/desgarros de retina, tales como desprendimiento de la retina, agujero macular y desgarro 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 diversas otras enfermedades 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 ictus, arteriopatía coronaria, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, infecciones retrovíricas mediadas por el VIH, trastornos cardiovasculares incluida la arteriopatía coronaria, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor y trastornos inmunitarios, asma, trastornos alérgicos, inflamación, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, trastornos del SNC tales como la enfermedad de Alzheimer, artritis, septicemia, enfermedad inflamatoria del intestino, caquexia, angina de pecho, inflamación de la córnea posterior a cirugía, blefaritis, DGM (MGD), cicatrización de heridas dérmicas, quemaduras, rosácea, dermatitis atópica, acné, psoriasis, dermatitis seborreica, queratosis actínica, verrugas víricas, artritis reumatoide por fotoenvejecimiento y trastornos inflamatorios relacionados, alopecia, glaucoma, oclusión de ramificaciones de las venas, degeneración macular viteliforme de Best, retinitis pigmentosa, proliferative vitreoretinopathy (vitreoretinopatía proliferativa - PVR) y cualquier otra enfermedad degenerativa de cualquiera de los fotorreceptores o el EPR.

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

La presente invención se refiere al uso de un compuesto o de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares que incluyen, aunque no de forma limitativa, uveítis, ojo seco, queratitis, enfermedad ocular alérgica y afecciones que afectan a la parte posterior del ojo, tales como maculopatías y degeneración de la retina, incluida la degeneración macular no exudativa asociada con la edad, degeneración macular exudativa asociada con la edad, neovascularización coroidal, retinopatía diabética, neuroretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, edema macular cistoide y edema macular diabético; queratitis infecciosa, queratitis herpética, angiogénesis de la córnea, linfoangiogénesis, retinitis y coroiditis, tales como epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, infecciosas (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome de puntos blancos evanescentes múltiples (mewds), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpigínea, síndrome de fibrosis subretiniana, síndrome de Vogt-Koyanagi y Harada; enfermedades vasculares/enfermedades exudativas tales como enfermedad oclusiva arterial de la retina, oclusión venosa central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión venosa ramificada de la retina, cambios de fondo de ojo por hipertensión, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales de la retina, cicatrización de herida en la retina, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión venosa hemiretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de la arteria ramificada de la retina, carotid artery disease (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, 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 vitreal y membranas epiretinianas, y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, presumed ocular histoplasmosis syndrome (síndrome de presunta histoplasmosis ocular - POHS), endoftalmítis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con infección de VIH, enfermedad coroidea asociada con infección de VIH, enfermedad uveítica asociada con infección de VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana exterior progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa y miasis; trastornos genéticos tales como la retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos retinianos con distrofias 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 elasticum; agujeros/desgarros de retina, tales como desprendimiento de la

retina, agujero macular y desgarro gigante de la retina; tumores tales como enfermedad retiniana asociada con tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y del epitelio pigmentario de la retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo de ojo, astrocitoma retiniano, y tumores linfoides intraoculares; y una miscelánea de otras enfermedades que afectan a la parte posterior del ojo tal como la coroidopatía interna puntiforme, epitelopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración macular por miopía, y epitelitis pigmentaria retiniana aguda, enfermedades inflamatorias sistémicas tales como ictus, arteriopatía coronaria, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, infecciones retrovíricas mediadas por el VIH, trastornos cardiovasculares incluida la arteriopatía coronaria, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor y trastornos inmunitarios, asma, trastornos alérgicos, inflamación, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, trastornos del SNC tales como la enfermedad de Alzheimer, artritis, septicemia, enfermedad inflamatoria del intestino, caquexia, angina de pecho, inflamación de la córnea posterior a cirugía, blefaritis, DGM (MGD), cicatrización de heridas dérmicas, quemaduras, rosácea, dermatitis atópica, acné, psoriasis, dermatitis seborreica, queratosis actínica, verrugas víricas, artritis reumatoide por fotoenvejecimiento y trastornos inflamatorios relacionados, alopecia, glaucoma, oclusión de ramificaciones de las venas, degeneración macular viteliforme de Best, retinitis pigmentosa, proliferative vitreoretinopathy (vitreo-retinopatía 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 severidad de la condición, la edad y el peso del paciente, el estado físico general del paciente, la causa de la condición y la vía de administración.

El compuesto se administrará al paciente por vía oral en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y similares, pudiendo ser deseables o necesarias otras rutas, en especial si el paciente experimenta náuseas. Dichas otras vías pueden incluir, sin excepción, transdérmica, parenteral, subcutánea, intranasal, a través de un implante de prótesis endovascular, intratecal, intravítrea, tópica al ojo, inyección directa, aplicación en la parte posterior del ojo o formulaciones que pueden mejorar adicionalmente la duración prolongada de las acciones tales como un gránulo de liberación lenta, suspensión, gel o un dispositivo de liberación sostenida, tal como cualquier drug delivery system (sistema de administración de fármacos - DDS) adecuado conocido en la técnica. Aunque se prefiere la administración tópica, este compuesto también puede utilizarse en un implante intraocular como se describe en la patente de Estados Unidos US-4.521.210, modos de administración intramusculares, intravenosos e intratecales. De forma adicional, las formulaciones pueden diseñarse para retrasar la liberación del compuesto activo durante un periodo de tiempo dado o para controlar cuidadosamente la cantidad de fármaco liberada en un momento determinado durante el curso de la terapia.

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

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

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, pastillas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse según cualquier procedimiento 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 procedimientos conocidos. Los excipientes utilizados pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico; (2) agentes granulantes y disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; (3) agentes aglutinantes tales como goma tragacanto, almidón de maíz, gelatina o goma arábiga, y (4) agentes lubricantes

tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción constante durante un período más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo, tal como el monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

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

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

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico, por ejemplo, como suspensiones oleosas, como soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o líquidos no acuosos o como emulsiones líquidas de aceite en agua o de agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse combinando una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo con excipientes oftálmicamente farmacéuticamente aceptables convencionales y mediante preparación de dosis unitarias adecuadas para uso ocular tópico. La cantidad terapéuticamente eficaz está típicamente entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 5 % (p/v), preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 2,0 % (p/v) en formulaciones líquidas.

Para aplicación oftálmica, las soluciones preferibles se preparan utilizando una solución salina fisiológica como vehículo principal. El pH de dichas soluciones oftálmicas debe mantenerse preferiblemente entre 4,5 y 8,0 con un sistema de tampón adecuado, prefiriéndose, pero no de un modo esencial, un pH neutro. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizantes y tensioactivos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Los conservantes preferidos que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercurio y nitrato fenilmercurio.

Un tensioactivo preferido es, por ejemplo, Tween 80. Del mismo modo, pueden utilizarse diversos vehículos preferidos en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, aunque no de forma limitativa, polivinil alcohol, povidona, hidroxipropil metil celulosa, poloxámeros, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, ciclodextrina y agua purificada.

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

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

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

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

Los ingredientes se utilizan habitualmente en las siguientes cantidades:

ES 2 711 363 T3

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

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

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

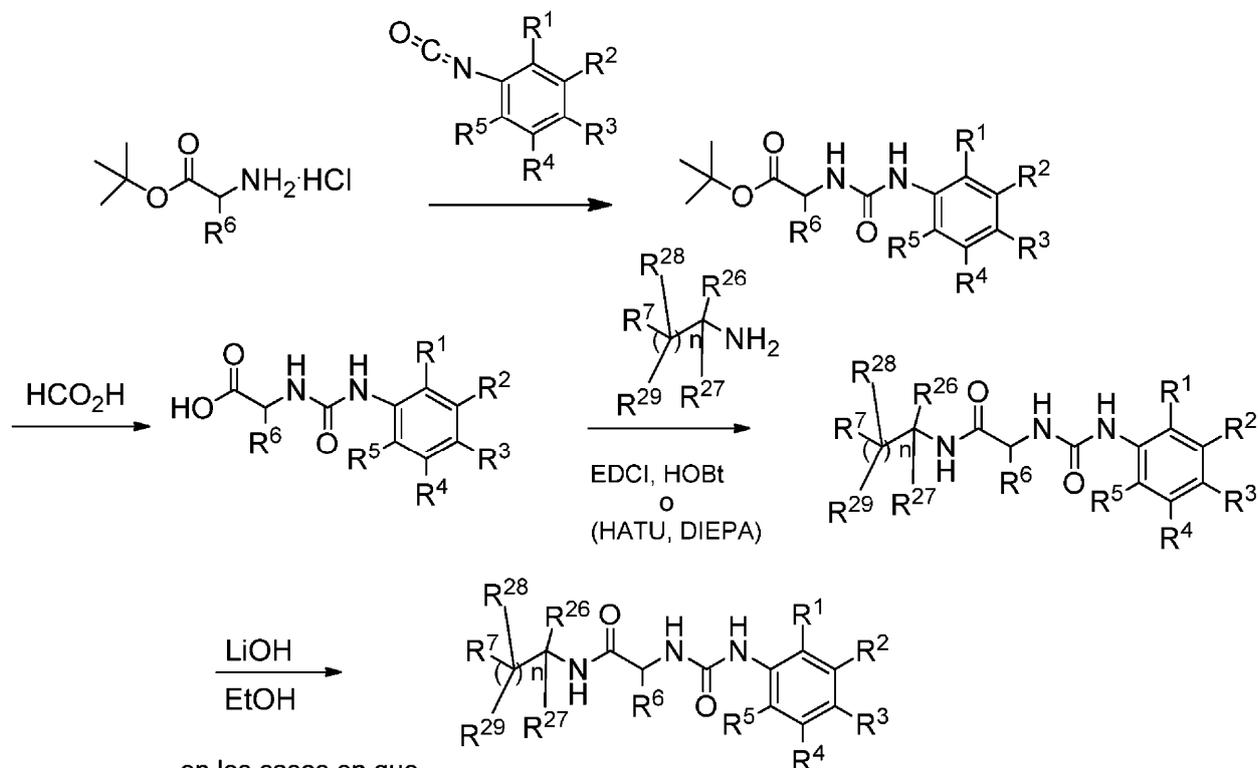
15 Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma de supositorios para una administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando los compuestos de la invención con un excipiente adecuado no irritante, tal como la manteca de cacao, ésteres de glicérido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

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

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

40 La presente descripción también se refiere a procesos para preparar los compuestos de la Fórmula I. Los compuestos de la Fórmula I según la invención pueden prepararse de manera análoga a procedimientos convencionales como los entienden los expertos en la técnica de química orgánica de síntesis. El Esquema Sintético 1 expuesto a continuación, ilustra cómo pueden prepararse los compuestos según la invención.

Esquema 1

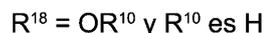
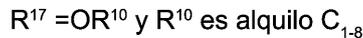


en los casos en que



R^{17} es O alquilo C_{1-8}

R^{18} es O alquilo C_{1-8}



Los compuestos dentro del alcance de la invención pueden prepararse como se representa en el Esquema 1. En general, puede tratarse un éster t-butilico de un aminoácido con un aril isonitrilo en un disolvente inerte para dar la urea de aminoácido correspondiente. El éster t-butilico puede hidrolizarse con un ácido fuerte (por ejemplo, ácido trifluoroacético) para proporcionar la urea de aminoácido libre. Seguidamente, el ácido carboxílico se trata con un agente activador (por ejemplo, EDCI) en presencia de una alquilamina sustituida y una base orgánica (por ejemplo, trietilamina) para proporcionar compuestos de Fórmula I. En esta etapa, los expertos en la técnica apreciarán que pueden prepararse muchos compuestos adicionales que entran dentro del ámbito de la invención llevando a cabo diversas reacciones químicas comunes. En los ejemplos se proporcionan detalles de algunas transformaciones químicas específicas.

Descripción detallada de la invención

Se entenderá que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son solamente ilustrativas 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.

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

La presente invención incluye todos los compuestos enriquecidos isotópicamente farmacéuticamente aceptables. Cualquier compuesto de la invención puede contener uno o más átomos isotópicos enriquecidos o con proporción distinta a la natural, tales como deuterio ^2H (o D) en lugar de protio ^1H (o H) o el uso de material enriquecido en ^{13}C en lugar de en ^{12}C y similares. Pueden utilizarse sustituciones similares para N, O y S. El uso de isótopos puede ayudar en los aspectos analíticos y terapéuticos de la invención. Por ejemplo, el uso de deuterio puede aumentar la

semivida in vivo alterando el metabolismo (tasa) de los compuestos de la invención. Estos compuestos pueden prepararse según las preparaciones descritas mediante el uso de reactivos enriquecidos isotópicamente.

5 Los siguientes ejemplos son únicamente para propósitos ilustrativos y no están destinados, ni deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera. Como resultará evidente para el experto en la técnica, pueden obtenerse formas isoméricas individuales mediante separación de mezclas de las mismas de un modo convencional. Por ejemplo, en el caso de los isómeros diastereoisoméricos, puede emplearse una separación cromatográfica.

10 Los nombres de los compuestos se generaron con ACD versión 12.0 y los Productos intermedios y los nombres de reactivos utilizados en los ejemplos se generaron con software, como Chem Bio Draw Ultra versión 12.0, ACD versión 12.0 o Auto Nom 2000 de MDL ISIS Draw 2.5 SP1.

En general, la caracterización de los compuestos se lleva a cabo según los siguientes procedimientos:

15 los espectros de RMN se registran en un aparato Varian a 300 y/o 600 MHz y se obtienen a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm con referencia a la señal del TMS interno o a la señal de disolvente. La rotación óptica se registró en un polarímetro Perkin Elmer 341, 589 nm a 20 °C, lámpara de Na/Hal.

20 Todos los reactivos, disolventes y catalizadores para los que no se ha descrito la síntesis se adquieren de proveedores de productos químicos, 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.

25 Normalmente, los compuestos de la invención se purificaron por cromatografía en columna (Auto-column) en un Teledyne-ISCO CombiFlash con una columna de sílice, a menos que se indique lo contrario.

Los expertos en la técnica serán capaces de forma rutinaria de modificar y/o adaptar los siguientes ejemplos para sintetizar cualquier compuesto de la invención cubierto por la **Fórmula I**.

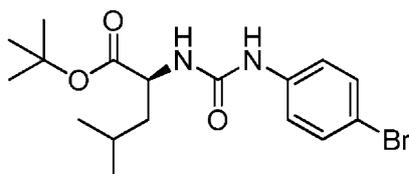
30 En los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

| | |
|---------------------------------|--|
| EtOAc | acetato de etilo |
| Et ₃ N | trietilamina |
| CH ₂ Cl ₂ | diclorometano |
| 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 |
| EtOH | etanol |
| DIPEA | diisopropiletilamina |
| HATU | hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio |
| HCl | ácido clorhídrico |

Ejemplo 1

35 Producto intermedio 1

(2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoato de *terc*-butilo



40 A una solución de clorhidrato de éster *terc*-butílico de L-leucina (1,75 g, 9,35 mmol) y 20 ml de cloruro de metileno a 25 °C se añadió isocianato de 4-bromo-fenilo (1,85 g, 9,35 mmol) y trietilamina (1,95 ml, 14,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó

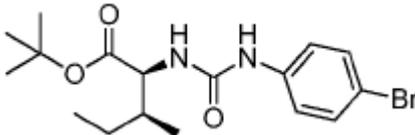
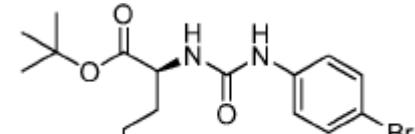
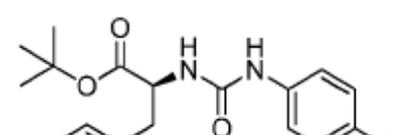
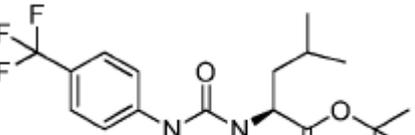
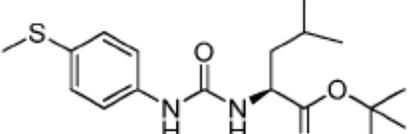
mediante cromatografía líquida de media presión sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo:hexano (20:80) para producir el **Producto intermedio 1**, en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN ¹H (CDCl₃, 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).

Los **Productos intermedios 2 a 6** se prepararon a partir de los aminoácidos correspondientes de una manera similar al procedimiento descrito en el **Ejemplo 1** para el **Producto intermedio 1**. Los resultados se describen a continuación en la **Tabla 1**.

10

Tabla 1

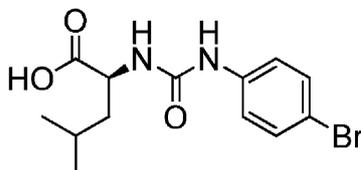
| Producto interm. N.º | nombre IUPAC | Material de partida | RMN ¹ H δ (ppm) |
|----------------------|---|--|---|
| 2 | (2S,3S)-2-({[4-Bromofenil]amino}carbonil)amino}-3-metilpentanoato de <i>tert</i>-butilo  | Clorhidrato de éster <i>tert</i> -butílico de N-(aminocarbonil)-L-isoleucina | RMN ¹ H (CDCl 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]amino}carbonil)amino}pentanoato de <i>tert</i>-butilo  | Clorhidrato de éster <i>tert</i> -butílico de N-(aminocarbonil)-L-norvalina | 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]amino}carbonil)amino}-3-fenilpropanoato de <i>tert</i>-butilo  | Clorhidrato de éster <i>tert</i> -butílico de N-(aminocarbonil)-L-fenilalanina | RMN ¹ H (CDCl ₃ , 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). |
| 5 | (2S)-4-Metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino}pentanoato de <i>tert</i>-butilo  | Clorhidrato de éster <i>tert</i> -butílico de L-leucina 1-Isocianato-4-(trifluorometil)-benceno | 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). |
| 6 | (2S)-4-Metil-2-({[4-(metiltio)fenil]amino}carbonil)amino}pentanoato de <i>tert</i>-butilo  | Clorhidrato de éster <i>tert</i> -butílico de L-leucina 1-isocianato-4-(metiltio)-benceno | 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). |

Ejemplo 2

Producto intermedio 7

5

Ácido (2S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoico



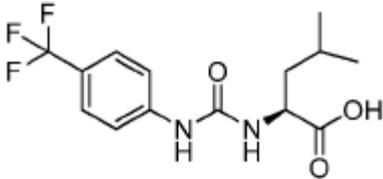
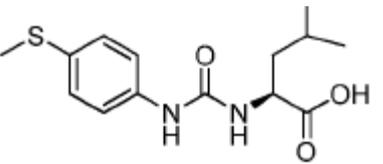
10 Una solución del **Producto intermedio 1** (2,77 g, 7,20 mmol) y 20 ml de ácido fórmico se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se inactivó con agua (1 ml) después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se enjuagó 4 veces con cloruro de metileno:hexano (1:1) para producir el **Producto intermedio 7** en forma de un sólido.

15 RMN ¹H (acetona-d₆, 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).

20 Los **Productos intermedios 8 a 12** se prepararon a partir del derivado de urea correspondiente de una manera similar al procedimiento descrito en el **Ejemplo 2** para el **Producto intermedio 7**. Los resultados se describen a continuación en la **Tabla 2**.

Tabla 2

| Producto interm. N.º | nombre IUPAC | Material de partida | RMN ¹ H δ (ppm) |
|----------------------|---|-----------------------|---|
| 8 | Ácido (2S,3S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilpentanoico | Producto intermedio 2 | 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). |
| 9 | Ácido (2S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)pentanoico | Producto intermedio 3 | 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). |
| 10 | Ácido (2S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-fenilpropanoico | Producto intermedio 4 | RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 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). |

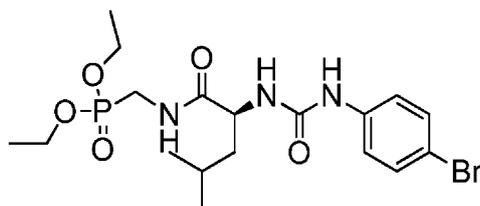
| | | | |
|----|---|------------------------------|---|
| 11 | <p>Ácido (2S)-4-metil-2-[[[4-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]pentanoico</p>  | Producto intermedio 5 | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,49-7,57 (m, 4H), 4,38 (dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 1,69-1,87 (m, 1H), 1,51-1,69 (m, 2H), 0,92-1,01 (m, 6H). |
| 12 | <p>Ácido (2S)-4-metil-2-[[[4-(metiltio)fenil]amino]carbonil]amino]pentanoico</p>  | Producto intermedio 6 | 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). |

Ejemplo 3

Compuesto 1

5

(([(2S)-2-[[[4-Bromofenil]amino]carbonil]amino]-4-metilpentanoil]amino)metil)fosfonato de dietilo



- 10 A una solución de oxalato (aminometil)fosfonato de dietilo (82 mg, 0,32 mmol) y 8 ml de diclorometano anhidro a 0 °C se añadió N-metilmorfolina (130 mg, 1,28 mmol), el **Producto intermedio 7** (100 mg, 0,32 mmol), EDCI (92 mg, 0,48 mmol) y HOBt (65 mg, 0,48 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla se inactivó con agua (2 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 al 100 % para producir el **Compuesto 1** en forma de un sólido de color blanco.

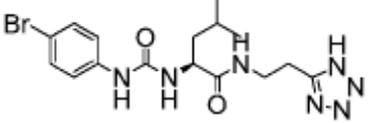
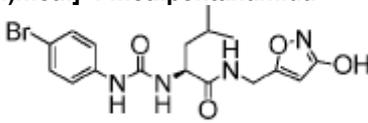
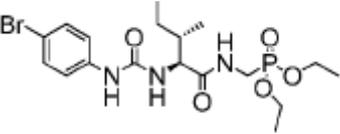
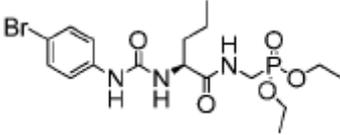
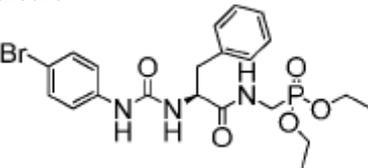
15 RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,34-7,41 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 4,33 (dd, J = 9,1, 5,9 Hz, 1H), 4,06-4,20 (m, 4H), 3,56-3,86 (m, 2H), 1,67-1,82 (m, 1H), 1,46-1,66 (m, 2H), 1,30 (td, J = 7,1, 2,2 Hz, 6H), 0,97 (dd, J = 6,6, 4,8 Hz, 7H).

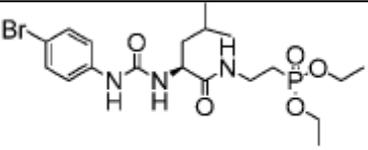
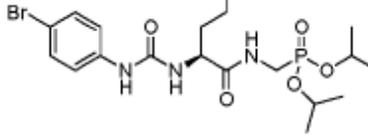
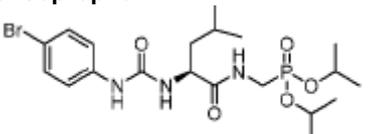
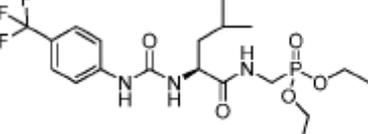
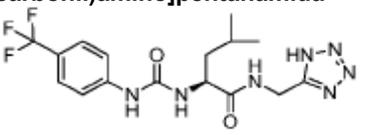
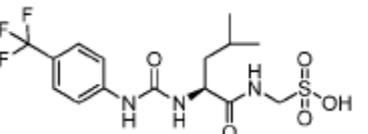
20 Los **Compuestos 2 a 14** se prepararon a partir del derivado de urea correspondiente de una manera similar al procedimiento descrito en el **Ejemplo 3** para el **Compuesto 1**. Los resultados se describen a continuación en la **Tabla 3**.

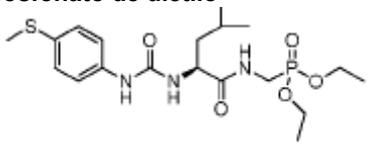
Tabla 3

25

| Comp. N.º | nombre IUPAC | Material de partida | RMN ¹ H δ (ppm) | Propiedades |
|-----------|--|--|---|--------------------------|
| 2 | (2S)-2-[[[4-Bromofenil]amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)pentanamida | Producto intermedio 7 2H-Tetrazol-5-metanamina | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,32-7,39 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 2H), 4,57-4,76 (m, 2H), 4,33 (dd, J = 9,5, 5,1 Hz, 1H), 1,65-1,81 (m, 1H), 1,50-1,65 (m, 2H), 0,96 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 0,94 (d, 3H) | Sólido de color amarillo |

| | | | | |
|---|---|---|---|-----------------------------|
| 3 | (2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metil-N-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]pentanamida  | Producto intermedio 7 2H-Tetrazol-5-etanamina | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,35-7,39 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 4,17 (dd, J = 8,1, 6,9 Hz, 1H), 3,52-3,69 (m, 2H), 3,12-3,20 (m, 2H), 1,66 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,45-1,54 (m, 1H), 1,33-1,40 (m, 1H), 0,90-0,99 (m, 6H). | Sólido de color amarillo |
| 4 | (2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-N-[(3-hidroxiisoxazol-5-il)metil]-4-metilpentanamida  | Producto intermedio 7 5-(aminometil) 3(2H)-Isoxazolona | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 600 MHz) δ: 7,35-7,38 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 4,33-4,44 (m, 2H), 4,26-4,34 (m, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 2H), 0,93-1,00 (m, 6H). | Sólido de color blanquecino |
| 5 | (([(2S,3S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilpentanoil]amino)metil)fosfonato de dietilo  | Producto intermedio 8 oxalato de (aminometil)fosfonato de dietilo | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,34-7,39 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 6,27 (d, J = 8,5 Hz, NH), 4,05-4,25 (m, 5H), 3,75-3,89 (m, 1H), 3,56-3,70 (m, 1H), 1,76-1,92 (m, 1H), 1,49-1,67 (m, 1H), 1,31 (td, J = 7,0, 1,8 Hz, 6H), 0,89-1,03 (m, 6H). | Sólido de color blanco |
| 6 | (([(2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)pentanoil]amino)metil)fosfonato de dietilo  | Producto intermedio 9 oxalato de (aminometil)fosfonato de dietilo | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 600 MHz) δ: 7,35-7,38 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 2H), 4,28 (dd, J = 8,1, 5,7 Hz, 1H), 4,09-4,18 (m, 4H), 3,80 (dd, J = 15,8, 12,0 Hz, 2H), 3,64 (dd, J = 15,8, 11,4 Hz, 2H), 1,75 (ddt, J = 13,6, 9,9, 6,1 Hz, 1H), 1,58-1,67 (m, 1H), 1,37-1,50 (m, 2H), 1,31 (td, J = 7,0, 3,5 Hz, 6H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H). | |
| 7 | (([(2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-fenilpropanoil]amino)metil)fosfonato de dietilo  | Producto intermedio 10 oxalato de (aminometil)fosfonato de dietilo | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 600 MHz) δ: 7,32-7,35 (m, 2H), 7,19-7,31 (m, 7H), 4,57 (dd, J = 7,9, 6,2 Hz, 1H), 4,05-4,18 (m, 4H), 3,63-3,77 (m, 2H), 3,13 (dd, J = 13,8, 5,9 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 13,9, 8,1 Hz, 1H), 1,24-1,35 (m, 6H). | Sólido de color blanco |
| 8 | (2-(((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoil]amino)etil)fosfonato de dietilo | Producto intermedio 7 éster dietílico del ácido P-(2-aminoetil)fosfónico | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,35-7,39 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 4,24 (dd, J = 9,2, 5,4 Hz, 1H), 4,02-4,17 (m, 4H), 3,43 (dt, J = 12,2, 7,5 Hz, 2H), 1,99-2,14 (m, 2H), 1,66-1,79 (m, 1H), 1,49-1,63 (m, 2H), | |

| | | | | |
|----|--|--|---|-----------------------------|
| |  | | 1,25-1,36 (m, 6H), 0,92-1,01 (m, 6H). | |
| 9 | ((((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)pentanoil)amino)metil)fosfonato de diisopropilo  | Producto intermedio 9 bis(1-metiletil) éster del ácido P-(2-aminometil)fosfónico | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,33-7,39 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 4,61-4,75 (m, 2H), 4,29 (dd, J = 7,9, 5,9 Hz, 1H), 3,69-3,83 (m, 1H), 3,50-3,64 (m, 1H), 1,54-1,82 (m, 2H), 1,39-1,52 (m, 2H), 1,27-1,36 (m, 12H), 0,96 (d, J = 14,7 Hz, 3H). | Sólido de color blanco |
| 10 | ((([2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoil]amino)metil)fosfonato de diisopropilo  | Producto intermedio 7 bis(1-metiletil)éster del ácido P-(2-aminometil)fosfónico | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,26-7,40 (m, 2H), 4,60-4,75 (m, 2H), 4,30-4,39 (m, 1H), 3,69-3,83 (m, 1H), 3,51-3,63 (m, 1H), 1,68-1,82 (m, 1H), 1,46-1,66 (m, 2H), 1,32 (t, J = 3,1 Hz, 9H), 0,94-1,01 (m, 6H). | Sólido de color blanco |
| 11 | ((((2S)-4-Metil-2-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)pentanoil)amino)metil)fosfonato de dietilo  | Producto intermedio 11 oxalato de (aminometil)fosfonato de dietilo | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 600 MHz) δ: 7,45-7,62 (m, 4H), 6,35 (d, J = 8,2 Hz, NH), 4,28-4,43 (m, 1H), 4,02-4,22 (m, 4H), 3,55-3,89 (m, 2H), 1,68-1,80 (m, 1H), 1,49-1,66 (m, 2H), 1,27-1,35 (m, 6H), 0,98 (dd, J = 6,6, 4,5 Hz, 6H). | Sólido de color blanco |
| 12 | (2S)-4-Metil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-2-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)pentanamida  | Producto intermedio 11 2H-Tetrazol-5-metanamina | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,54 (s, 4H), 4,60-4,82 (m, 2H), 4,28-4,40 (m, 1H), 1,71 (dd, J = 13,3, 6,0 Hz, 1H), 1,52-1,67 (m, 2H), 0,99 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 3,2 Hz, 3H). | Sólido de color amarillo |
| 13 | Acido (((2S)-4-metil-2-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)pentanoil)amino)metanosulfónico  | Producto intermedio 11 ácido 1-amino-metanosulfónico | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,45-7,61 (m, 4H), 6,40 (d, J = 7,9 Hz, NH), 4,22-4,47 (m, 3H), 1,52-1,84 (m, 3H), 0,99 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 1,8 Hz, 3H). | Sólido de color blanquecino |

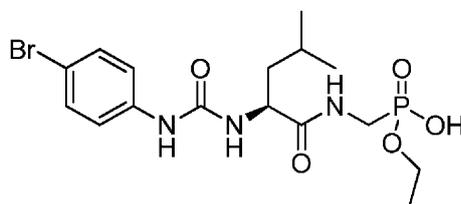
| | | | |
|---|--|---|-----------------------------|
| 14 [[{(2S)-4-Metil-2-[[{(4-(metiltio)fenil)amino]carbonil)amino]pentanoil]amino}metil]fosfonato de dietilo  | Producto intermedio 12 oxalato de (aminometil)fosfonato de dietilo | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,30-7,33 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 2H), 4,33 (dd, J = 9,1, 5,9 Hz, 1H), 4,05-4,20 (m, 4H), 3,57-3,87 (m, 2H), 1,67-1,84 (m, 1H), 1,45-1,65 (m, 2H), 1,31 (td, J = 7,1, 2,2 Hz, 6H), 0,97 (dd, J = 6,6, 4,8 Hz, 6H). | Sólido de color blanquecino |
|---|--|---|-----------------------------|

Ejemplo 4

Compuesto 15

5

Hidrógeno ([(2S)-2-([(4-bromofenil)amino]carbonil)amino]-4-metilpentanoil]amino}metil)fosfonato de etilo

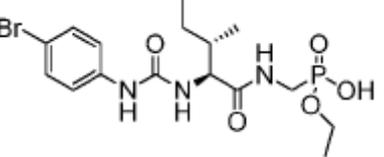
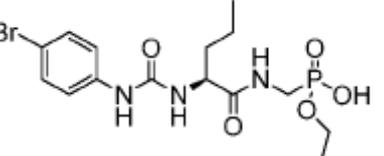


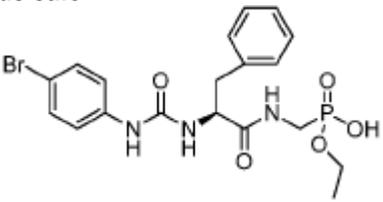
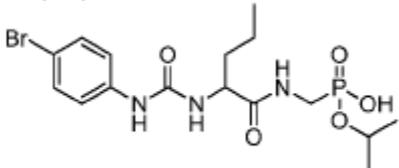
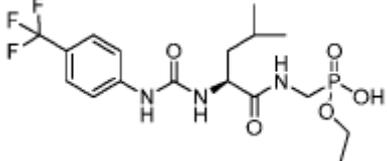
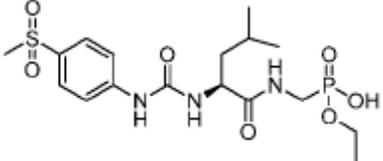
10 Una solución del **Compuesto 1** (350 mg, 0,73 mmol), 8 ml de EtOH, 2 ml de THF y LiOH 2 M (1,5 ml, 2,93 mmol) se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío, se inactivó con HCl al 10 % (3 ml), y seguidamente se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se enjuagó 4 veces con acetona:hexano (25:75) para producir el **Compuesto 15** en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,33-7,41 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 2H), 4,32 (dd, J = 10,1, 4,5 Hz, 1H), 3,89 (quin., J = 7,0 Hz, 2H), 3,35-3,56 (m, 2H), 1,67-1,83 (m, 1H), 1,48-1,68 (m, 2H), 1,14-1,23 (m, 3H), 0,98 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 0,96 (d, 3H). [α]_D = -18,1 (c=1,00, MeOH).

20 Los **Compuestos 16 a 21** se prepararon a partir del derivado de urea correspondiente de una manera similar al procedimiento descrito en el **Ejemplo 4** para el **Compuesto 15**. Los resultados se describen a continuación en la **Tabla 4**.

Tabla 4

| Comp. N.º | nombre IUPAC | Material de partida | RMN ¹ H δ (ppm) | Propiedades |
|-----------|--|---------------------|--|--------------------------|
| 16 | Hidrógeno ([(2S,3S)-2-([(4-bromofenil)amino]carbonil)amino]-3-metilpentanoil]amino}metil)fosfonato de etilo  | Compuesto 5 | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,34-7,39 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 4,18 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,08 (quin., J = 7,2 Hz, 2H), 3,51-3,80 (m, 2H), 1,77-1,92 (m, 1H), 1,51-1,66 (m, 1H), 1,25-1,31 (m, 3H), 1,24-1,33 (m, 3H), 1,10-1,24 (m, 1H), 0,90-1,01 (m, 6H). | Sólido de color blanco |
| 17 | Hidrógeno ([(2S)-2-([(4-bromofenil)amino]carbonil)amino]pentanoil]amino}metil)fosfonato de etilo  | Compuesto 6 | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 600 MHz) δ: 7,26-7,42 (m, 4H), 4,28 (dd, J = 8,2, 5,3 Hz, 1H), 3,89 (quin., J = 7,0 Hz, 2H), 3,33-3,57 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,35-1,53 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H). | Sólido de color amarillo |
| 18 | Hidrógeno ([(2S)-2-([(4-bromofenil)amino]carbonil)amino]-3- | Compuesto 7 | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,31-7,36 (m, 3H), 7,19-7,30 | Sólido de color blanco |

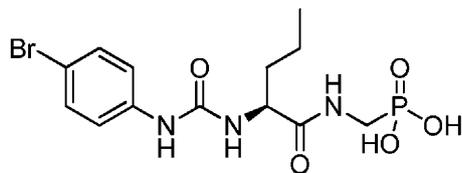
| | | | | |
|----|--|--------------|---|--------------------------------|
| | <p>fenilpropanoil]amino}metil)fosfonato de etilo</p>  | | (m, 6H), 4,57 (dd, J = 8,2, 5,3 Hz, 1H), 4,03 (quin., J = 7,2 Hz, 2H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,16 (dd, J = 13,9, 5,4 Hz, 2H), 2,92 (dd, J = 13,9, 8,4 Hz, 1H), 1,23-1,29 (m, 3H). | |
| 19 | <p>Hidrógeno ({(2S)-2-((4-bromofenil)amino)carbonil)amino}pentanoil]amino}metil)fosfonato de iso-propilo</p>  | Compuesto 9 | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,28-7,38 (m, 4H), 4,35-4,51 (m, 1H), 4,21-4,33 (m, 1H), 3,34-3,56 (m, 2H), 1,73-1,90 (m, 1H), 1,55-1,72 (m, 1H), 1,34-1,54 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H). | Sólido de color amarillo claro |
| 20 | <p>Hidrógeno [({(2S)-4-metil-2-((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino}pentanoil]amino}metil)fosfonato de etilo</p>  | Compuesto 11 | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,50-7,58 (m, 4H), 4,36 (dd, J = 9,2, 5,7 Hz, 1H), 4,08 (quin., J = 7,2 Hz, 2H), 3,50-3,81 (m, 2H), 1,70-1,87 (m, 1H), 1,49-1,68 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,98 (dd, J = 6,4, 3,8 Hz, 6H). | Sólido de color blanco |
| 21 | <p>Hidrógeno [({(2S)-4-metil-2-((4-(metilsulfonyl)fenil)amino)carbonil)amino}pentanoil]amino}metil)fosfonato de etilo</p>  | Compuesto 24 | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,76-7,86 (m, 2H), 7,57-7,68 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 3,96 (quin., J = 7,0 Hz, 2H), 3,52 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,49-1,85 (m, 3H), 1,18-1,27 (m, 3H), 0,93-1,03 (m, 6H). | Sólido de color blanquecino |

Ejemplo 5

Compuesto 22

5

Ácido ({(2S)-2-((4-bromofenil)amino)carbonil)amino}pentanoil]amino}metil)fosfónico

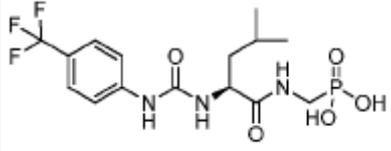


10 Una solución del **Compuesto 6** (100 mg, 0,21 mmol), 5 ml de diclorometano y bromotrimetilsilano (0,16 ml, 0,63 mmol) se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se inactivó con hielo y después se filtró. La torta de filtro se lavó 4 veces con acetona:hexano (25:75) para producir el **Compuesto 22** en forma de un sólido de color amarillo.

15 RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,26-7,39 (m, 2H), 4,28 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 1H), 3,49-3,72 (m, 2H), 1,71-1,86 (m, 1H), 1,54-1,70 (m, 1H), 1,34-1,54 (m, 2H), 0,92-1,01 (m, 3H).

El **Compuesto 23** se preparó a partir del derivado de urea correspondiente de modo similar al procedimiento descrito en el **Ejemplo 5** para el **Compuesto 22**. Los resultados se describen a continuación en la **Tabla 5**.

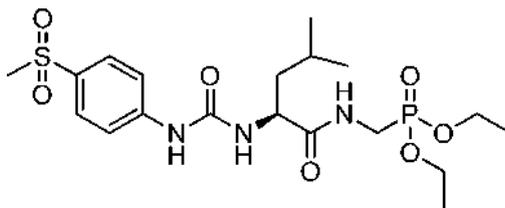
5 Tabla 5

| Comp. N.º | nombre IUPAC | Material de partida | RMN ¹ H δ (ppm) | Propiedades |
|-----------|--|---------------------|--|-----------------------------|
| 23 | <p>Ácido [({(2S)-4-metil-2-([{4-(trifluorometil)fenil}amino)carbonil}amino]pentanoil)amino)metil]fosfónico</p>  | Compuesto 11 | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,53 (s, 4H), 4,36 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H), 3,47-3,75 (m, 2H), 1,49-1,86 (m, 3H), 0,95-1,05 (m, 6H). | Sólido de color blanquecino |

Ejemplo 6

10 Compuesto 24

[({(2S)-4-Metil-2-([{4-(metilsulfonyl)fenil}amino)carbonil}amino]pentanoil)amino)metil]fosfonato de dietilo



15 A una solución del **Compuesto 14** (162 mg, 0,36 mmol) y 8 ml de diclorometano anhidro a 0 °C se añadió mCPBA (157 mg, 0,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. El producto resultante se purificó mediante cromatografía líquida de media presión sobre gel de sílice utilizando metanol:diclorometano (1:9) para producir el **Compuesto 24** en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,77-7,87 (m, 2H), 7,57-7,68 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 4,05-4,22 (m, 4H), 3,56-3,87 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,74 (dd, J = 13,6, 6,9 Hz, 1H), 1,49-1,67 (m, 2H), 1,22-1,36 (m, 6H), 0,91-1,03 (m, 6H).

Datos biológicos

25 La actividad biológica de los compuestos según la Fórmula I se expone en la **Tabla 6**. Las células CHO-Ga16 que expresan FPR2 de forma estable se cultivaron en (F12, FBS a 10 %, PSA a 1 %, 400 µg/ml de geneticina y 50 µg/ml de higromicina) y las células HEK-Gqj5 que expresan FPR2 de forma estable se cultivaron en (DMEM con alto contenido en glucosa, FBS a 10 %, PSA a 1 %, 400 µg/ml de geneticina y 50 µg/ml de higromicina). En general, el día antes del experimento se pusieron 18.000 células/pocillo en una placa de 384 pocillos de fondo transparente revestidos con poli-d-lisina. Al día siguiente, se realizó un cribado según la actividad de calcio inducida por el compuesto sobre FLIPR^{Tetra}. El fármaco se preparó en microplacas de 384 pocillos utilizando los sistemas de manipulación robótica de líquidos EP3 y MultiPROBE. Los compuestos se ensayaron por lo general a concentraciones que varían de 0,61 a 10.000 nM. Los resultados se expresaron como CE₅₀ (nM) y valores de eficacia.

35 Tabla 6

| Nombre IUPAC del Compuesto | CE ₅₀ de FPR2 Ga16-CHO (nM) (0,0 % ef.) |
|---|--|
| (2S)-2-([{4-(Bromofenil)amino}carbonil}amino)-4-metil-N-(1 H-tetrazol-5-ilmetil)pentanamida | 2,3 (0,81) |
| Hidrógeno ([{2S)-2-([{4-(bromofenil)amino}carbonil}amino)-4-metilpentanoil}amino]metil)fosfonato de etilo | 0,95 (0,88) |
| [{2S)-2-([{4-(Bromofenil)amino}carbonil}amino)-4-metilpentanoil}amino]metil)fosfonato de dietilo | 0,59 (1,0) |
| [{2S,3S)-2-([{4-(Bromofenil)amino}carbonil}amino)-3-metilpentanoil}amino]metil)fosfonato de dietilo | 2,4 (1,0) |

ES 2 711 363 T3

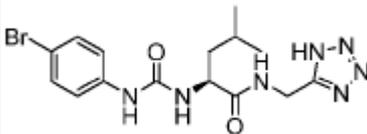
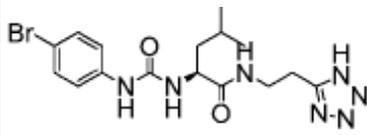
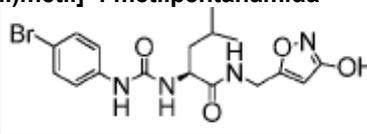
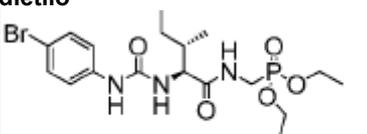
| | |
|--|----------------|
| (2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metil-N-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]pentanamida | 47,9 (1,0) |
| (2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-N-[(3-hidroxiisoxazol-5-il)metil]-4-metilpentanamida | 12 (1,0) |
| Hidrógeno (((2S,3S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilpentanoil)amino}metil}fosfonato de etilo | 3,2 (0,88) |
| (((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)pentanoil)amino}metil}fosfonato de dietilo | 0,29 (0,94) |
| (((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-fenilpropanoil)amino}metil}fosfonato de dietilo | 20 (0,98) |
| (2-(((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoil)amino)etil}fosfonato de dietilo | 1,8 (1,0) |
| Hidrógeno (((2S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)pentanoil)amino}metil}fosfonato de etilo | 1,0 (0,94) |
| (((2S)-2-(((4-Bromofenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino}metil}fosfonato de dipropan-2-ilo | 0,8 (0,94) |
| Hidrógeno (((2S)-2-(((4-bromofenil)carbamoil)amino)-3-fenilpropanoil)amino}metil}fosfonato de etilo | 16 (1,10) |
| Ácido (((2S)-2-(((4-bromofenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino}metil}fosfónico | 32 (0,94) |
| Ácido (((2S)-2-(((4-bromofenil)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil)amino}metanosulfónico | 2,3 (0,91) |
| Hidrógeno ((2-(((4-bromofenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino}metil}fosfonato de propan-2-ilo | 1,87 (0,89) |
| (((2S)-2-(((4-Bromofenil)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil)amino}metil}fosfonato de dipropan-2-ilo | 4,0 (1,00) |
| (((2S)-4-Metil-2-(((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino}metil}fosfonato de dietilo | 8,0 (1,00) |
| Hidrógeno (((2S)-4-metil-2-(((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino}metil}fosfonato de etilo | 2,0 (0,95) |
| (2S)-4-Metil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-2-(((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)pentanamida | 4,0 (0,91) |
| Ácido (((2S)-4-metil-2-(((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino}metanosulfónico | 1,6 (1,00) |
| (((2S)-4-Metil-2-(((4-(metilsulfanil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino}metil}fosfonato de dietilo | 2,1 (0,90) |
| (((2S)-4-Metil-2-(((4-(metilsulfonyl)fenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino}metil}fosfonato de dietilo | 45 (1,12) |
| Hidrógeno (((2S)-4-metil-2-(((4-(metilsulfonyl)fenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino}metil}fosfonato de etilo | 133 (0,99) |
| Ácido (((2S)-4-metil-2-(((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino}metil}fosfónico | 64 (1,02) |

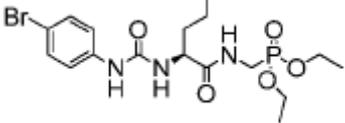
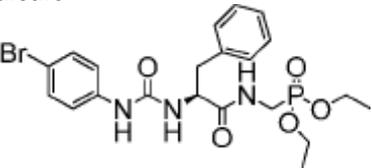
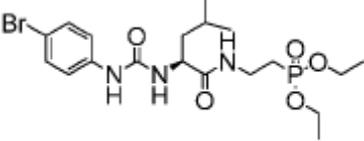
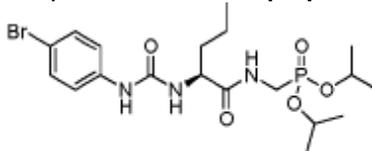
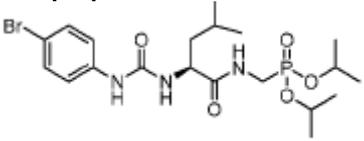
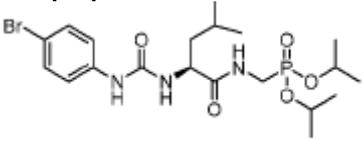
mg, 0,48 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla se inactivó con agua (2 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto resultante se purificó mediante cromatografía líquida de media presión sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 100 % para producir el **Compuesto 1** en forma de un sólido de color blanco.

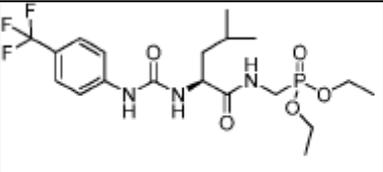
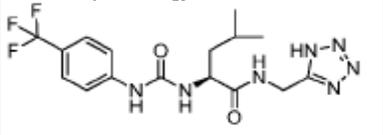
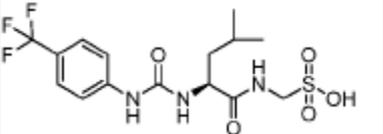
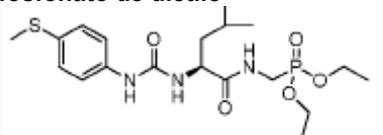
RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,34-7,41 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 4,33 (dd, J = 9,1, 5,9 Hz, 1H), 4,06-4,20 (m, 4H), 3,56-3,86 (m, 2H), 1,67-1,82 (m, 1H), 1,46-1,66 (m, 2H), 1,30 (td, J = 7,1, 2,2 Hz, 6H), 0,97 (dd, J = 6,6, 4,8 Hz, 7H).

10 Los **Compuestos 2 a 14** se prepararon a partir del derivado de urea correspondiente de una manera similar al procedimiento descrito en el **Ejemplo 3** para el **Compuesto 1**. Los resultados se describen a continuación en la **Tabla 3**.

Tabla 3

| Comp. N.º | nombre IUPAC | Material de partida | RMN ¹ H δ (ppm) | Propiedades |
|-----------|---|--|---|-----------------------------|
| 2 | (2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)pentanamida  | Producto intermedio 7 2H-Tetrazol-5-metanamina | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,32-7,39 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 2H), 4,57-4,76 (m, 2H), 4,33 (dd, J = 9,5, 5,1 Hz, 1H), 1,65-1,81 (m, 1H), 1,50-1,65 (m, 2H), 0,96 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 0,94 (d, 3H) | Sólido de color amarillo |
| 3 | (2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metil-N-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]pentanamida  | Producto intermedio 7 2H-Tetrazol-5-etanamina | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,35-7,39 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 4,17 (dd, J = 8,1, 6,9 Hz, 1H), 3,52-3,69 (m, 2H), 3,12-3,20 (m, 2H), 1,66 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,45-1,54 (m, 1H), 1,33-1,40 (m, 1H), 0,90-0,99 (m, 6H). | Sólido de color amarillo |
| 4 | (2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-N-[(3-hidroxiisoxazol-5-il)metil]-4-metilpentanamida  | Producto intermedio 7 5-(aminometil) 3(2H)-Isoxazolona | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 600 MHz) δ: 7,35-7,38 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 4,33-4,44 (m, 2H), 4,26-4,34 (m, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 2H), 0,93-1,00 (m, 6H). | Sólido de color blanquecino |
| 5 | (([(2S,3S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilpentanoil]amino)metil)fosfonato de dietilo  | Producto intermedio 8 oxalato de (aminometil)fosfonato de dietilo | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,34-7,39 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 6,27 (d, J = 8,5 Hz, NH), 4,05-4,25 (m, 5H), 3,75-3,89 (m, 1H), 3,56-3,70 (m, 1H), 1,76-1,92 (m, 1H), 1,49-1,67 (m, 1H), 1,31 (td, J = 7,0, 1,8 Hz, 6H), 0,89-1,03 (m, 6H). | Sólido de color blanco |

| | | | | |
|----|--|---|---|------------------------|
| 6 | <p>(((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)pentanoil]amino)metil]fosfonato de dietilo</p>  | <p>Producto intermedio 9</p> <p>oxalato de (aminometil)fosfonato de dietilo</p> | <p>RMN ¹H (CD₃OD, 600 MHz) δ: 7,35-7,38 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 2H), 4,28 (dd, J = 8,1, 5,7 Hz, 1H), 4,09-4,18 (m, 4H), 3,80 (dd, J = 15,8, 12,0 Hz, 2H), 3,64 (dd, J = 15,8, 11,4 Hz, 2H), 1,75 (ddt, J = 13,6, 9,9, 6,1 Hz, 1H), 1,58-1,67 (m, 1H), 1,37-1,50 (m, 2H), 1,31 (td, J = 7,0, 3,5 Hz, 6H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H).</p> | |
| 7 | <p>(((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-fenilpropanoil]amino)metil]fosfonato de dietilo</p>  | <p>Producto intermedio 10</p> <p>oxalato de (aminometil)fosfonato de dietilo</p> | <p>RMN ¹H (CD₃OD, 600 MHz) δ: 7,32-7,35 (m, 2H), 7,19-7,31 (m, 7H), 4,57 (dd, J = 7,9, 6,2 Hz, 1H), 4,05-4,18 (m, 4H), 3,63-3,77 (m, 2H), 3,13 (dd, J = 13,8, 5,9 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 13,9, 8,1 Hz, 1H), 1,24-1,35 (m, 6H).</p> | Sólido de color blanco |
| 8 | <p>(2-(((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoil]amino)etil]fosfonato de dietilo</p>  | <p>Producto intermedio 7</p> <p>éster dietílico del ácido P-(2-aminoetil)fosfónico</p> | <p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,35-7,39 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 4,24 (dd, J = 9,2, 5,4 Hz, 1H), 4,02-4,17 (m, 4H), 3,43 (dt, J = 12,2, 7,5 Hz, 2H), 1,99-2,14 (m, 2H), 1,66-1,79 (m, 1H), 1,49-1,63 (m, 2H), 1,25-1,36 (m, 6H), 0,92-1,01 (m, 6H).</p> | |
| 9 | <p>(((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)pentanoil]amino)metil]fosfonato de diisopropilo</p>  | <p>Producto intermedio 9</p> <p>bis(1-metiletil) éster del ácido P-(2-aminometil)fosfónico</p> | <p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,33-7,39 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 4,61-4,75 (m, 2H), 4,29 (dd, J = 7,9, 5,9 Hz, 1H), 3,69-3,83 (m, 1H), 3,50-3,64 (m, 1H), 1,54-1,82 (m, 2H), 1,39-1,52 (m, 2H), 1,27-1,36 (m, 12H), 0,96 (d, J = 14,7 Hz, 3H).</p> | Sólido de color blanco |
| 10 | <p>(((2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoil]amino)metil]fosfonato de diisopropilo</p>  | <p>Producto intermedio 7</p> <p>bis(1-metiletil)éster del ácido P-(2-aminometil)fosfónico</p> | <p>RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,26-7,40 (m, 2H), 4,60-4,75 (m, 2H), 4,30-4,39 (m, 1H), 3,69-3,83 (m, 1H), 3,51-3,63 (m, 1H), 1,68-1,82 (m, 1H), 1,46-1,66 (m, 2H), 1,32 (t, J = 3,1 Hz, 9H), 0,94-1,01 (m, 6H).</p> | Sólido de color blanco |
| 11 | <p>(((2S)-4-Metil-2-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)pentanoil]amino)metil]fosfonato de dietilo</p>  | <p>Producto intermedio 11</p> <p>oxalato de (aminometil)fosfonato</p> | <p>RMN ¹H (CD₃OD, 600 MHz) δ: 7,45-7,62 (m, 4H), 6,35 (d, J = 8,2 Hz, NH), 4,28-4,43 (m, 1H), 4,02-4,22 (m, 4H), 3,55-3,89 (m, 2H), 1,68-1,80 (m,</p> | Sólido de color blanco |

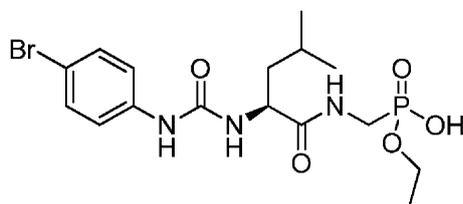
| | | | | |
|----|---|--|---|-----------------------------|
| |  | de dietilo | 1H), 1,49-1,66 (m, 2H), 1,27-1,35 (m, 6H), 0,98 (dd, J = 6,6, 4,5 Hz, 6H). | |
| 12 | (2S)-4-Metil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-2-[[[4-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]pentanamida  | Producto intermedio 11 2H-Tetrazol-5-metanamina | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,54 (s, 4H), 4,60-4,82 (m, 2H), 4,28-4,40 (m, 1H), 1,71 (dd, J = 13,3, 6,0 Hz, 1H), 1,52-1,67 (m, 2H), 0,99 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 3,2 Hz, 3H). | Sólido de color amarillo |
| 13 | Ácido (((2S)-4-metil-2-[[[4-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]pentanoil]amino) metanosulfónico  | Producto intermedio 11 ácido 1-amino-metanosulfónico | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,45-7,61 (m, 4H), 6,40 (d, J = 7,9 Hz, NH), 4,22-4,47 (m, 3H), 1,52-1,84 (m, 3H), 0,99 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 1,8 Hz, 3H). | Sólido de color blanquecino |
| 14 | [[[(2S)-4-Metil-2-[[[4-(metiltio)fenil]amino]carbonil]amino]pentanoil]amino]metil] fosfonato de dietilo  | Producto intermedio 12 oxalato de (aminometil)fosfonato de dietilo | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,30-7,33 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 2H), 4,33 (dd, J = 9,1, 5,9 Hz, 1H), 4,05-4,20 (m, 4H), 3,57-3,87 (m, 2H), 1,67-1,84 (m, 1H), 1,45-1,65 (m, 2H), 1,31 (td, J = 7,1, 2,2 Hz, 6H), 0,97 (dd, J = 6,6, 4,8 Hz, 6H). | Sólido de color blanquecino |

Ejemplo 4

Compuesto 15

5

Hidrógeno (((2S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoil]amino)metil)fosfonato de etilo



10 Una solución del **Compuesto 1** (350 mg, 0,73 mmol), 8 ml de EtOH, 2 ml de THF y LiOH 2 M (1,5 ml, 2,93 mmol) se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío, se inactivó con HCl al 10 % (3 ml), y seguidamente 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 acetona:hexano (25:75) para producir el **Compuesto 15** en forma de un sólido de color blanco.

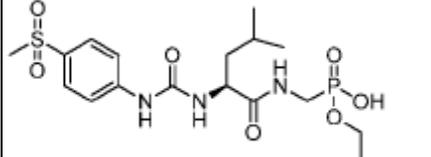
15 RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,33-7,41 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 2H), 4,32 (dd, J = 10,1, 4,5 Hz, 1H), 3,89 (quin., J = 7,0 Hz, 2H), 3,35-3,56 (m, 2H), 1,67-1,83 (m, 1H), 1,48-1,68 (m, 2H), 1,14-1,23 (m, 3H), 0,98 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 0,96 (d, 3H). [α]_D = -18,1 (c=1,00, MeOH).

Los **Compuestos 16 a 21** se prepararon a partir del derivado de urea correspondiente de una manera similar al procedimiento descrito en el **Ejemplo 4** para el **Compuesto 15**. Los resultados se describen a continuación en la **Tabla 4**.

Tabla 4

5

| Comp. N.º | nombre IUPAC | Material de partida | RMN ¹ H δ (ppm) | Propiedades |
|-----------|---|---------------------|--|--------------------------------|
| 16 | Hidrógeno ({{{(2S,3S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilpentanoil]amino}metil)fosfonato de etilo | Compuesto 5 | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,34-7,39 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 4,18 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,08 (quin., J = 7,2 Hz, 2H), 3,51-3,80 (m, 2H), 1,77-1,92 (m, 1H), 1,51-1,66 (m, 1H), 1,25-1,31 (m, 3H), 1,24-1,33 (m, 3H), 1,10-1,24 (m, 1H), 0,90-1,01 (m, 6H). | Sólido de color blanco |
| 17 | Hidrógeno ({{{(2S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)pentanoil]amino}metil)fosfonato de etilo | Compuesto 6 | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 600 MHz) δ: 7,26-7,42 (m, 4H), 4,28 (dd, J = 8,2, 5,3 Hz, 1H), 3,89 (quin., J = 7,0 Hz, 2H), 3,33-3,57 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,35-1,53 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H). | Sólido de color amarillo |
| 18 | Hidrógeno ({{{(2S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-fenilpropanoil]amino}metil)fosfonato de etilo | Compuesto 7 | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,31-7,36 (m, 3H), 7,19-7,30 (m, 6H), 4,57 (dd, J = 8,2, 5,3 Hz, 1H), 4,03 (quin., J = 7,2 Hz, 2H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,16 (dd, J = 13,9, 5,4 Hz, 2H), 2,92 (dd, J = 13,9, 8,4 Hz, 1H), 1,23-1,29 (m, 3H). | Sólido de color blanco |
| 19 | Hidrógeno ({{{2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)pentanoil]amino}metil)fosfonato de iso-propilo | Compuesto 9 | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,28-7,38 (m, 4H), 4,35-4,51 (m, 1H), 4,21-4,33 (m, 1H), 3,34-3,56 (m, 2H), 1,73-1,90 (m, 1H), 1,55-1,72 (m, 1H), 1,34-1,54 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H). | Sólido de color amarillo claro |
| 20 | Hidrógeno [{{{(2S)-4-metil-2-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino]pentanoil]amino}metil]fosfonato de etilo | Compuesto 11 | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,50-7,58 (m, 4H), 4,36 (dd, J = 9,2, 5,7 Hz, 1H), 4,08 (quin., J = 7,2 Hz, 2H), 3,50-3,81 (m, 2H), 1,70-1,87 (m, 1H), 1,49-1,68 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,98 (dd, J = 6,4, 3,8 Hz, 6H). | Sólido de color blanco |
| 21 | Hidrógeno [{{{(2S)-4-metil-2-(((4-(metilsulfonyl)fenil)amino)carbonil) | Compuesto 24 | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,76-7,86 (m, 2H), 7,57- | Sólido de color |

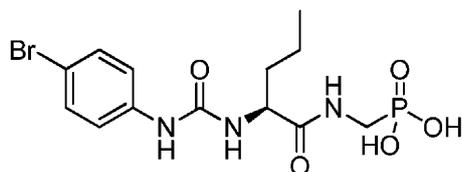
| | | | |
|--|---|---|-------------|
| | amino]pentanoil]amino)metil] fosfonato de etilo  | 7,68 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 3,96 (quin., J = 7,0 Hz, 2H), 3,52 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,49-1,85 (m, 3H), 1,18-1,27 (m, 3H), 0,93-1,03 (m, 6H). | blanquecino |
|--|---|---|-------------|

Ejemplo 5

Compuesto 22

5

Ácido (((2S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)pentanoil]amino)metil]fosfónico

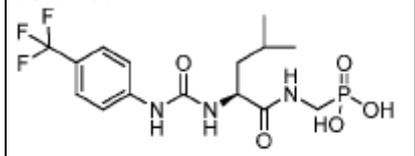


10 Una solución del **Compuesto 6** (100 mg, 0,21 mmol), 5 ml de diclorometano y bromotrimetilsilano (0,16 ml, 0,63 mmol) se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se inactivó con hielo y después se filtró. La torta de filtro se lavó 4 veces con acetona:hexano (25:75) para producir el **Compuesto 22** en forma de un sólido de color amarillo.

15 RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,26-7,39 (m, 2H), 4,28 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 1H), 3,49-3,72 (m, 2H), 1,71-1,86 (m, 1H), 1,54-1,70 (m, 1H), 1,34-1,54 (m, 2H), 0,92-1,01 (m, 3H).

El **Compuesto 23** se preparó a partir del derivado de urea correspondiente de modo similar al procedimiento descrito en el **Ejemplo 5** para el **Compuesto 22**. Los resultados se describen a continuación en la **Tabla 5**.

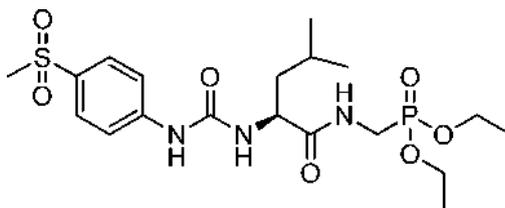
20 Tabla 5

| Comp. N.º | nombre IUPAC | Material de partida | RMN ¹ H δ (ppm) | Propiedades |
|-----------|---|---------------------|--|-----------------------------|
| 23 | Ácido (((2S)-4-metil-2-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino]pentanoil]amino)metil] fosfónico  | Compuesto 11 | RMN ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,53 (s, 4H), 4,36 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H), 3,47-3,75 (m, 2H), 1,49-1,86 (m, 3H), 0,95-1,05 (m, 6H). | Sólido de color blanquecino |

Ejemplo 6

25 Compuesto 24

(((2S)-4-Metil-2-(((4-(metilsulfonyl)fenil)amino)carbonil)amino]pentanoil]amino)metil]fosfonato de dietilo



30 A una solución del **Compuesto 14** (162 mg, 0,36 mmol) y 8 ml de diclorometano anhidro a 0 °C se añadió mCPBA (157 mg, 0,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. El producto resultante se

purificó mediante cromatografía líquida de media presión sobre gel de sílice utilizando metanol:diclorometano (1:9) para producir el **Compuesto 24** en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,77-7,87 (m, 2H), 7,57-7,68 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 4,05-4,22 (m, 4H), 3,56-3,87 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,74 (dd, J = 13,6, 6,9 Hz, 1H), 1,49-1,67 (m, 2H), 1,22-1,36 (m, 6H), 0,91-1,03 (m, 6H).

Datos biológicos

10 La actividad biológica de los compuestos según la Fórmula I se expone en la **Tabla 6**. Las células CHO-Ga16 que expresan FPR2 de forma estable se cultivaron en (F12, FBS a 10 %, PSA a 1 %, 400 µg/ml de geneticina y 50 µg/ml de higromicina) y las células HEK-Gqj5 que expresan FPR2 de forma estable se cultivaron en (DMEM con alto contenido en glucosa, FBS a 10 %, PSA a 1 %, 400 µg/ml de geneticina y 50 µg/ml de higromicina). En general, el día antes del experimento se pusieron 18.000 células/pocillo en una placa de 384 pocillos de fondo transparente revestidos con poli-d-lisina. Al día siguiente, se realizó un cribado según la actividad de calcio inducida por el compuesto sobre FLIPR^{Tetra}. El fármaco se preparó en microplacas de 384 pocillos utilizando los sistemas de manipulación robótica de líquidos EP3 y MultiPROBE. Los compuestos se ensayaron por lo general a concentraciones que varían de 0,61 a 10.000 nM. Los resultados se expresaron como CE₅₀ (nM) y valores de eficacia.

Tabla 6

| Nombre IUPAC del Compuesto | CE ₅₀ de FPR2 Ga16-CHO (nM) (0,0 % ef.) |
|--|--|
| (2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metil-N-(1 H-tetrazol-5-ilmetil)pentanamida | 2,3 (0,81) |
| Hidrógeno (((2S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoil)amino}metil}fosfonato de etilo | 0,95 (0,88) |
| (((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoil)amino}metil}fosfonato de dietilo | 0,59 (1,0) |
| (((2S,3S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilpentanoil)amino}metil}fosfonato de dietilo | 2,4 (1,0) |
| (2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metil-N-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]pentanamida | 47,9 (1,0) |
| (2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-N-[(3-hidroxiisoxazol-5-il)metil]-4-metilpentanamida | 12 (1,0) |
| Hidrógeno (((2S,3S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilpentanoil)amino}metil}fosfonato de etilo | 3,2 (0,88) |
| (((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)pentanoil)amino}metil}fosfonato de dietilo | 0,29 (0,94) |
| (((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-fenilpropanoil)amino}metil}fosfonato de dietilo | 20 (0,98) |
| (2-(((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoil)amino)etil}fosfonato de dietilo | 1,8 (1,0) |
| Hidrógeno (((2S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)pentanoil)amino}metil}fosfonato de etilo | 1,0 (0,94) |
| (((2S)-2-(((4-Bromofenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino}metil}fosfonato de dipropan-2-ilo | 0,8 (0,94) |
| Hidrógeno (((2S)-2-(((4-bromofenil)carbamoil)amino)-3-fenilpropanoil)amino}metil}fosfonato de etilo | 16 (1,10) |
| Ácido (((2S)-2-(((4-bromofenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino}metil}fosfónico | 32 (0,94) |
| Ácido (((2S)-2-(((4-bromofenil)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil)amino}metanosulfónico | 2,3 (0,91) |
| Hidrógeno (((2-(((4-bromofenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino)metil}fosfonato de propan-2-ilo | 1,87 (0,89) |
| (((2S)-2-(((4-Bromofenil)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil)amino}metil}fosfonato de dipropan-2-ilo | 4,0 (1,00) |
| (((2S)-4-Metil-2-(((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino}metil}fosfonato de dietilo | 8,0 (1,00) |
| Hidrógeno (((2S)-4-metil-2-(((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino}metil}fosfonato de etilo | 2,0 (0,95) |
| (2S)-4-Metil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-2-(((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)pentanamida | 4,0 (0,91) |
| Ácido (((2S)-4-metil-2-(((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)pentanoil)amino}metanosulfónico | 1,6 (1,00) |

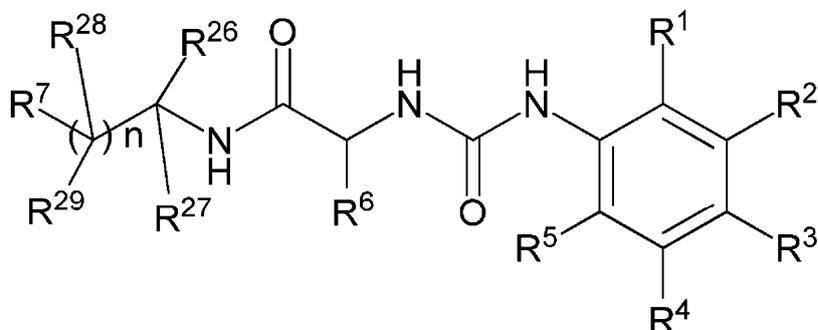
ES 2 711 363 T3

| | |
|---|---------------|
| (((2S)-4-Metil-2-([4-(metilsulfanil)fenil]carbamoil)amino)pentanoil]amino)metil)fosfonato de dietilo | 2,1 (0,90) |
| (((2S)-4-Metil-2-([4-(metilsulfonil)fenil]carbamoil)amino)pentanoil]amino)metil)fosfonato de dietilo | 45 (1,12) |
| Hidrógeno (((2S)-4-metil-2-([4(metilsulfonil)fenil]carbamoil)amino)pentanoil]amino)metil)fosfonato de etilo | 133 (0,99) |
| Ácido (((2S)-4-metil-2-([4-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)pentanoil]amino)metil)fosfónico | 64 (1,02) |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula I, enantiómeros individuales, diastereoisómeros individuales, tautómeros individuales, iones dipolares individuales o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



Fórmula I

en donde:

10

n es 0 o 1;

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

15

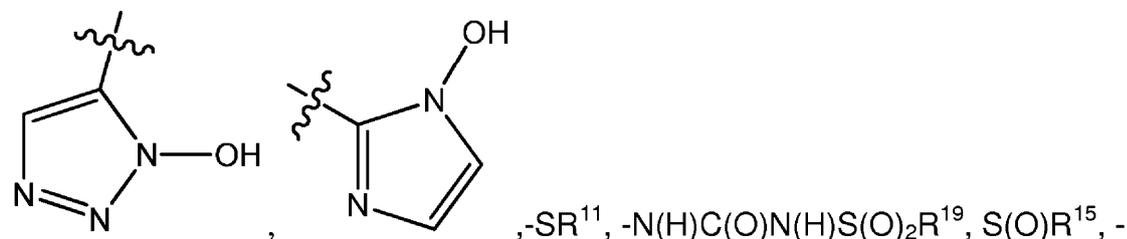
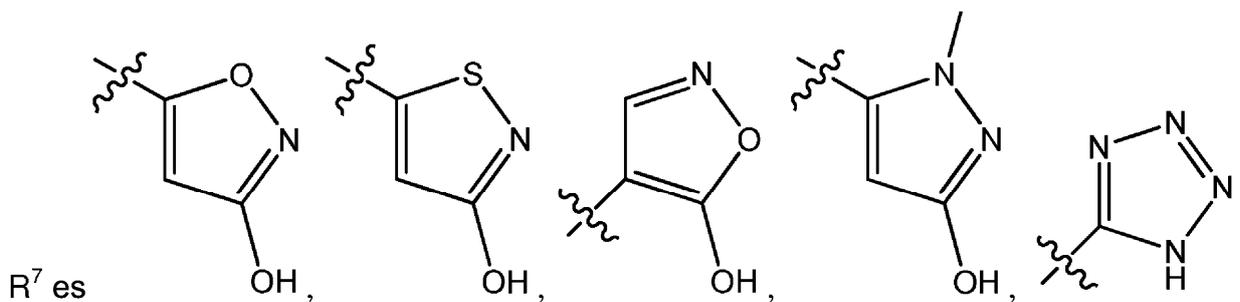
R³ es alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, halógeno, -SR¹¹, -CF₃ o S(O)₂R¹⁶;

R⁴ es hidrógeno;

20

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir o -CH₂R¹⁹;



25

C(O)N(H)(CN), -S(O)₂NHS(O)₂R²⁵, -C(O)N(H)S(O)₂R¹⁹, -S(O)₂R¹⁶ o -P(O)R¹⁷R¹⁸;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, o arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir;

30

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, o arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir;

R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir o -CF₃;

5 R¹⁵ es alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir;

R¹⁶ es alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, -NR⁸R⁹, -NHS(O)₂R¹⁹ o hidroxilo;

R¹⁷ es OR¹⁰;

10 R¹⁸ es OR¹⁰;

R¹⁹ es heterociclo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir o cicloalquenilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir;

15 R²⁵ es heterociclo aromático sustituido o sin sustituir, o arilo C₆₋₁₀ aromático sustituido o sin sustituir;

R²⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, o arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir;

20 R²⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, o arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir;

25 R²⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, o arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir; y

R²⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, o arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir,

30 en donde un grupo metileno (-CH₂-) del alquilo puede estar reemplazado por oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, -NH-, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, amido, sulfonamido, por un cicloalquilo C₃₋₆ divalente, por un heterociclo divalente, o por un grupo arilo divalente y en donde "alquilo C₁₋₈ sustituido" significa un alquilo C₁₋₈ sustituido con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, amina, heterocíclicos, ácido carboxílico, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, ácido fosfónico, fosfonato, sulfonato, sulfato, ácido sulfónico, ácido fosfórico, nitro, amida, sulfonamida, aldehído o éster,

35 en donde "cicloalquilo C₃₋₈ sustituido" significa un cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con uno o más grupos halógeno, -Salquilo C₁₋₈ o, -S(O)₂alquilo C₁₋₈, -S(O)alquilo C₁₋₈, sulfonamida, amida, nitro, ciano, -Oalquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₈, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, cetona, amina, cicloalquilo C₃₋₈, aldehídos, ésteres, ácidos carboxílicos, ácidos fosfónicos, ácidos sulfónicos o hidroxilo, en donde el "cicloalquenilo C₃₋₈ sustituido" significa un grupo cicloalquenilo C₃₋₈ sustituido con uno o más grupos halógeno, -Salquilo C₁₋₈, -S(O)₂alquilo C₁₋₈, -S(O)alquilo C₁₋₈, sulfonamida, amida, nitro, ciano, -Oalquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, cetona, amina, cicloalquilo C₃₋₈, aldehídos, ésteres, ácido carboxílico, ácido fosfónico, ácido sulfónico o hidroxilo, en donde el "arilo sustituido" significa un grupo arilo sustituido con uno o más grupos halógeno, -Salquilo C₁₋₈, -S(O)₂alquilo C₁₋₈, -S(O)alquilo C₁₋₈, sulfonamida, amida, nitro, ciano, -Oalquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₈, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, cetona, amina, cicloalquilo C₃₋₈, aldehídos, ésteres, ácido carboxílico, ácido fosfónico, ácido sulfónico o hidroxilo, y en donde "heterociclo sustituido" significa un heterociclo sustituido con uno o más grupos halógeno, -Salquilo C₁₋₈, -S(O)₂alquilo C₁₋₈, -S(O)alquilo C₁₋₈, sulfonamida, amida, nitro, ciano, -Oalquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₈, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, cetona, amina, cicloalquilo C₃₋₈, aldehídos, ésteres, ácido carboxílico, ácido fosfónico, ácido sulfónico o hidroxilo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde:

n es 0;

55 R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

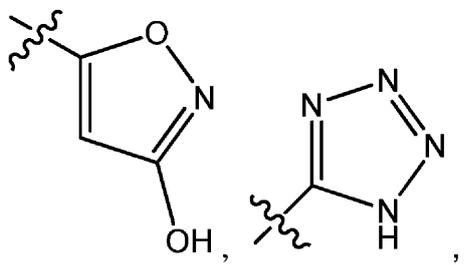
60 R³ es alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, halógeno, -SR¹¹, -CF₃ o S(O)₂R¹⁶;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

65 R⁶ es alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir o -CH₂R¹⁹;

R⁷ es



5

-S(O)₂R¹⁶ o -P(O)R¹⁷R¹⁸;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir;

10

R¹¹ es alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir;

R¹⁶ es alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir o hidroxilo;

R¹⁷ es OR¹⁰;

15

R¹⁸ es OR¹⁰;

R¹⁹ es arilo C₆₋₁₀ sustituido o sin sustituir; y

20

R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹ son como se definen en la reivindicación 1.

3. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:

25

{{(2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoil}amino}metil}fosfonato de dietilo;

(2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)pentanamida;

(2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metil-N-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]pentanamida;

30

(2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-N-[(3-hidroxiisoxazol-5-il)metil]-4-metilpentanamida;

{{(2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoil}amino}metil}fosfonato de dietilo;

35

{{(2S,3S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilpentanoil}amino}metil}fosfonato de dietilo;

{{(2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)pentanoil}amino}metil}fosfonato de dietilo;

{{(2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-fenilpropanoil}amino}metil}fosfonato de dietilo;

40

(2-(((2S)-2-(((4-Bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoil}amino)etil}fosfonato de dietilo;

Hidrógeno {{{(2S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)-4-metilpentanoil}amino}metil}fosfonato de etilo;

45

Hidrógeno {{{(2S,3S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)-3-metilpentanoil}amino}metil}fosfonato de etilo;

Hidrógeno {{{(2S)-2-(((4-bromofenil)amino)carbonil)amino)pentanoil}amino}metil}fosfonato de etilo;

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

50

Hidrógeno {{{(2S)-4-metil-2-([[4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)amino)pentanoil}amino}metil}fosfonato de etilo;

{{(2S)-4-Metil-2-([[4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil)amino)pentanoil}amino}metil}fosfonato de dietilo;

{{(2S)-4-Metil-2-([[4-(metilsulfanil)fenil]carbamoil)amino)pentanoil}amino}metil}fosfonato de dietilo;

55

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

- (2S)-4-Metil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)pentanamida;
 Hidrógeno ({{{(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)pentanoil]amino}metil}fosfonato de etilo;
 5 {{{(2S)-4-Metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)pentanoil]amino}metil}fosfonato de dietilo;
 {{{(2S)-2-({[4-Bromofenil]carbamoil}amino)-4-metilpentanoil]amino}metil}fosfonato de dipropan-2-ilo;
 Hidrógeno {{[2-({[4-bromofenil]carbamoil}amino)pentanoil]amino}metil}fosfonato de propan-2-ilo;
 10 Ácido {{{(2S)-2-({[4-bromofenil]carbamoil}amino)-4-metilpentanoil]amino}metanosulfónico;
 Ácido ({{{(2S)-2-({[4-bromofenil]carbamoil}amino)pentanoil]amino}metil}fosfónico;
 15 Hidrógeno ({{{(2S)-2-({[4-bromofenil]carbamoil}amino)-3-fenilpropanoil]amino}metil}fosfonato de etilo; y
 {{{(2S)-2-({[4-Bromofenil]carbamoil}amino)pentanoil] amino}metil}fosfonato de dipropan-2-ilo.
4. Una composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz del
 20 compuesto según las reivindicaciones 1-3 y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, en donde el compuesto se selecciona de:
- 25 {{{(2S)-2-({[4-Bromofenil]amino]carbonil]amino)-4-metilpentanoil]amino}metil}fosfonato de dietilo;
 (2S)-2-({[4-Bromofenil]amino]carbonil]amino)-4-metil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)pentanamida;
 (2S)-2-({[4-Bromofenil]amino]carbonil]amino)-4-metil-N-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]pentanamida;
 30 (2S)-2-({[4-Bromofenil]amino]carbonil]amino)-N-[(3-hidroxiisoxazol-5-il)metil]-4-metilpentanamida;
 {{{(2S)-2-({[4-Bromofenil]amino]carbonil]amino)-4-metilpentanoil]amino}metil}fosfonato de dietilo;
 {{{(2S,3S)-2-({[4-Bromofenil]amino]carbonil]amino)-3-metilpentanoil]amino}metil}fosfonato de dietilo;
 35 {{{(2S)-2-({[4-Bromofenil]amino]carbonil]amino)pentanoil]amino}metil}fosfonato de dietilo;
 {{{(2S)-2-({[4-Bromofenil]amino]carbonil]amino)-3-fenilpropanoil]amino}metil}fosfonato de dietilo;
 40 (2-{{(2S)-2-({[4-Bromofenil]amino]carbonil]amino)-4-metilpentanoil]amino}etil}fosfonato de dietilo;
 Hidrógeno ({{{(2S)-2-({[4-bromofenil]amino]carbonil]amino)-4-metilpentanoil]amino}metil}fosfonato de etilo;
 Hidrógeno ({{{(2S,3S)-2-({[4-bromofenil]amino]carbonil]amino)-3-metilpentanoil]amino}metil}fosfonato de etilo;
 45 Hidrógeno ({{{(2S)-2-({[4-bromofenil]amino]carbonil]amino)pentanoil]amino}metil}fosfonato de etilo;
 Ácido ({{{(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)pentanoil]amino}metil}fosfónico;
 50 Hidrógeno ({{{(2S)-4-metil-2-({[4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil}amino)pentanoil]amino}metil}fosfonato de etilo;
 {{{(2S)-4-Metil-2-({[4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoil}amino)pentanoil]amino}metil}fosfonato de dietilo;
 {{{(2S)-4-Metil-2-({[4-(metilsulfanil)fenil]carbamoil}amino)pentanoil]amino}metil}fosfonato de dietilo;
 55 Ácido {{{(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)pentanoil]amino}metanosulfónico;
 (2S)-4-Metil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)pentanamida;
 60 Hidrógeno ({{{(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)pentanoil]amino}metil}fosfonato de etilo;
 {{{(2S)-4-Metil-2-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)pentanoil]amino}metil}fosfonato de dietilo;
 {{{(2S)-2-({[4-Bromofenil]carbamoil}amino)-4-metilpentanoil]amino}metil}fosfonato de dipropan-2-ilo;
 65 Hidrógeno {{[2-({[4-bromofenil]carbamoil}amino)pentanoil]amino}metil}fosfonato de propan-2-ilo;

Ácido {{{(2S)-2-(((4-bromofenil)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino}metanosulfónico;

Ácido {{{(2S)-2-(((4-bromofenil)carbamoil]amino)pentanoil]amino}metil}fosfónico; Hidrógeno {{{(2S)-2-(((4-bromofenil)carbamoil]amino)-3-fenilpropanoil]amino}metil}fosfonato de etilo; y

{{{(2S)-2-(((4-Bromofenil)carbamoil]amino)pentanoil] amino}metil}fosfonato de dipropan-2-ilo.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o la composición farmacéutica según las reivindicaciones 4-5 para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno, comprendiendo el procedimiento administrar dicho compuesto o dicha composición farmacéutica a un mamífero que lo necesite.
7. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 6, en donde la enfermedad está asociada con la modulación del receptor 2 de péptidos N-formilados y se selecciona del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias oculares que incluyen, aunque no de forma limitativa, uveítis, ojo seco, queratitis, enfermedad ocular alérgica y afecciones que afectan a la parte posterior del ojo, tales como maculopatías y degeneración de la retina, incluida la degeneración macular no exudativa asociada con la edad, degeneración macular exudativa asociada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, neuroretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, cicatrización de heridas en la córnea postquirúrgica, edema macular cistoide, y edema macular diabético; queratitis infecciosa, queratitis herpética, angiogénesis de la córnea, linfangioyogénesis, retinitis y coroiditis, tales como epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, infecciosas (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome de puntos blancos evanescentes múltiples (mewds), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, síndrome de fibrosis subretiniana, síndrome de Vogt-Koyanagi y Harada; enfermedades vasculares/enfermedades exudativas tales como enfermedad oclusiva arterial de la retina, oclusión venosa central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión venosa ramificada de la retina, cambios de fondo de ojo por hipertensión, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión venosa hemiretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de la arteria ramificada de la retina, carotid artery disease (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, 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 vitreal y membranas epiretinianas, y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, presumed ocular histoplasmosis syndrome (síndrome de presunta histoplasmosis ocular - POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con infección de VIH, enfermedad coroidea asociada con infección de VIH, enfermedad uveítica asociada con infección de VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana exterior progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa, y miasis; trastornos genéticos tales como la 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 elasticum; agujeros/desgarros de retina, tales como desprendimiento de la retina, agujero macular, y desgarro 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 diversas enfermedades que afectan a la parte posterior del ojo, tales como coroidopatía punctata interna, epitelopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica, y epitelitis pigmentaria aguda de la retina.
8. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 6, en donde la enfermedad está asociada con la modulación del receptor 2 de péptidos N-formilados y se selecciona del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias sistémicas, tales como ictus, arteriopatía coronaria, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, infecciones retrovíricas mediadas por 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 enfermedad de Alzheimer, artritis, septicemia, enfermedad inflamatoria del intestino, caquexia, y angina de pecho.
9. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso según las reivindicaciones 6-8, en donde el mamífero es un ser humano.