

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 826**

51 Int. Cl.:

C07D 233/80 (2006.01) **A61K 31/4178** (2006.01)
C07D 235/02 (2006.01) **A61K 31/4166** (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2012 E 16177209 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3103797**

54 Título: **Derivados de 2,5-dioxoimidazolidin-1-il-3-fenilurea como moduladores del receptor de tipo 1 de formilpéptidos (FPRL-1)**

30 Prioridad:
10.11.2011 US 201161558080 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2019

73 Titular/es:
**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:
**BEARD, RICHARD, L.;
VULIGONDA, VIDYASAGAR;
VU, THONG;
DONELLO, JOHN E.;
VISWANATH, VEENA y
GARST, MICHAEL E.**

74 Agente/Representante:
FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 733 826 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 2,5-dioxoimidazolidin-1-il-3-fenilurea como moduladores del receptor de tipo 1 de formilpéptidos (FPRL-1)

5

Campo técnico

La presente invención divulga derivados de 2,5-dioxoimidazolidin-1-il-3-fenilurea nuevos, procedimientos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como sustancias farmacéuticas como moduladores del receptor de tipo 1 del receptor de N-formilpéptido (FPRL-1). La invención se refiere específicamente al uso de estos compuestos y sus composiciones farmacéuticas para tratar trastornos asociados con la modulación del receptor de tipo 1 del receptor de N-formilpéptido (FPRL-1) tal como se expone en las reivindicaciones.

15 **Antecedentes de la invención**

El receptor de tipo 1 del receptor de N-formilpéptido (FPRL-1), también conocido como receptor 2 de N-formilpéptido (FPR2), es un receptor acoplado a proteína G que se expresa en células inflamatorias tales como monocitos y neutrófilos, así como células T y se ha sabido que desempeña un papel crítico en tráfico de leucocitos durante inflamación y patología humana. El FPRL-1 es un receptor excepcionalmente promiscuo que responde a una gran serie de ligandos exógenos y endógenos, incluyendo suero amiloide A (SAA), variante de quimiocina sCKβ8-1, el péptido neuroprotector humano, lipoxina A4 eicosanoide antiinflamatoria (LXA4) y proteína anexina A1 modulada por glucocorticoides. El FPRL-1 transduce los efectos antiinflamatorios de LXA4 en muchos sistemas, pero también puede mediar la cascada de señalización proinflamatoria de péptidos tales como SAA. La capacidad del receptor para mediar dos efectos opuestos se plantea como un resultado de diferentes dominios de receptores usados por diferentes agonistas (Parmentier, Marc *et al.* Cytokine & Growth Factor Reviews 17 (2006) 501-519).

La activación de FPRL-1 por LXA4 o sus análogos y por proteína anexina I se ha demostrado que da como resultado actividad antiinflamatoria promoviendo la resolución activa de la inflamación lo cual implica la inhibición de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y migración de eosinófilos y también estimula la migración de monocitos permitiendo el aclaramiento de células apoptóticas desde el sitio de inflamación de una manera no flogística. Además, el FPRL-1 se ha demostrado que inhibe la citotoxicidad de células asesinas naturales (NK) y promueve la activación de células T lo que contribuye además a regular por disminución señales inflamatorias de daño de tejidos. La interacción FPRL-1/LXA4 se ha demostrado que es beneficiosa en modelos experimentales de isquemia-reperfusión, angiogénesis, inflamación dérmica, alopecia inducida por quimioterapia, inflamación ocular tal como uveítis inducida por endotoxinas, cicatrización corneal, re-epitelialización etc. El FPRL-1 representa por tanto una importante diana molecular pro-resolutiva nueva para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos en enfermedades con excesivas respuestas inflamatorias.

El documento no de patente 1 divulga piridazin-3(2H)-onas 6-metil-2,4-disustituidas como agonistas de molécula pequeña para receptores de formilpéptido.

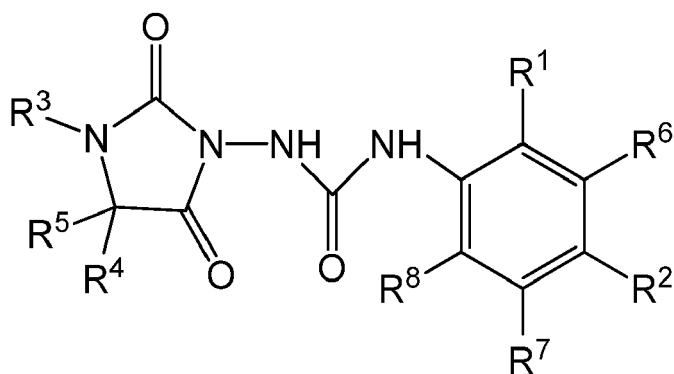
El documento no de patente 1: Agostino Cilibrizzi et al, "6-Metil-2,4-Disustituted Piridazin-3(2H)-ones: A Novel Class de Small-Molecule Agonists for Formil Peptide Receptors", Journal of Medicinal Chemistry, 2009, vol. 52, n.º 16, páginas 5044-5057.

Sumario de la invención

Ahora se ha descubierto un grupo de compuestos nuevos que son moduladores de FPRL-1 potentes y selectivos. Como tales, los compuestos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos asociados con la modulación del receptor FPRL-1. El término "modulador" tal como se usa en el presente documento, incluye pero no se limita a: agonista, antagonista, agonista inverso, antagonista inverso, agonista parcial, antagonista parcial del receptor.

Esta invención describe compuestos de fórmula I, que tiene actividad biológica del receptor FPRL-1. Los compuestos según la presente invención son por tanto de uso en medicina, por ejemplo en el tratamiento de humanos con enfermedades y estados que se alivian por la modulación de FPRL-1 tal como se expone en las reivindicaciones.

En un aspecto, la invención divulga un compuesto que tiene la fórmula I o los isómeros geométricos, enantiómeros, diaestereoisómeros, zwitteriones, hidratos, solvatos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



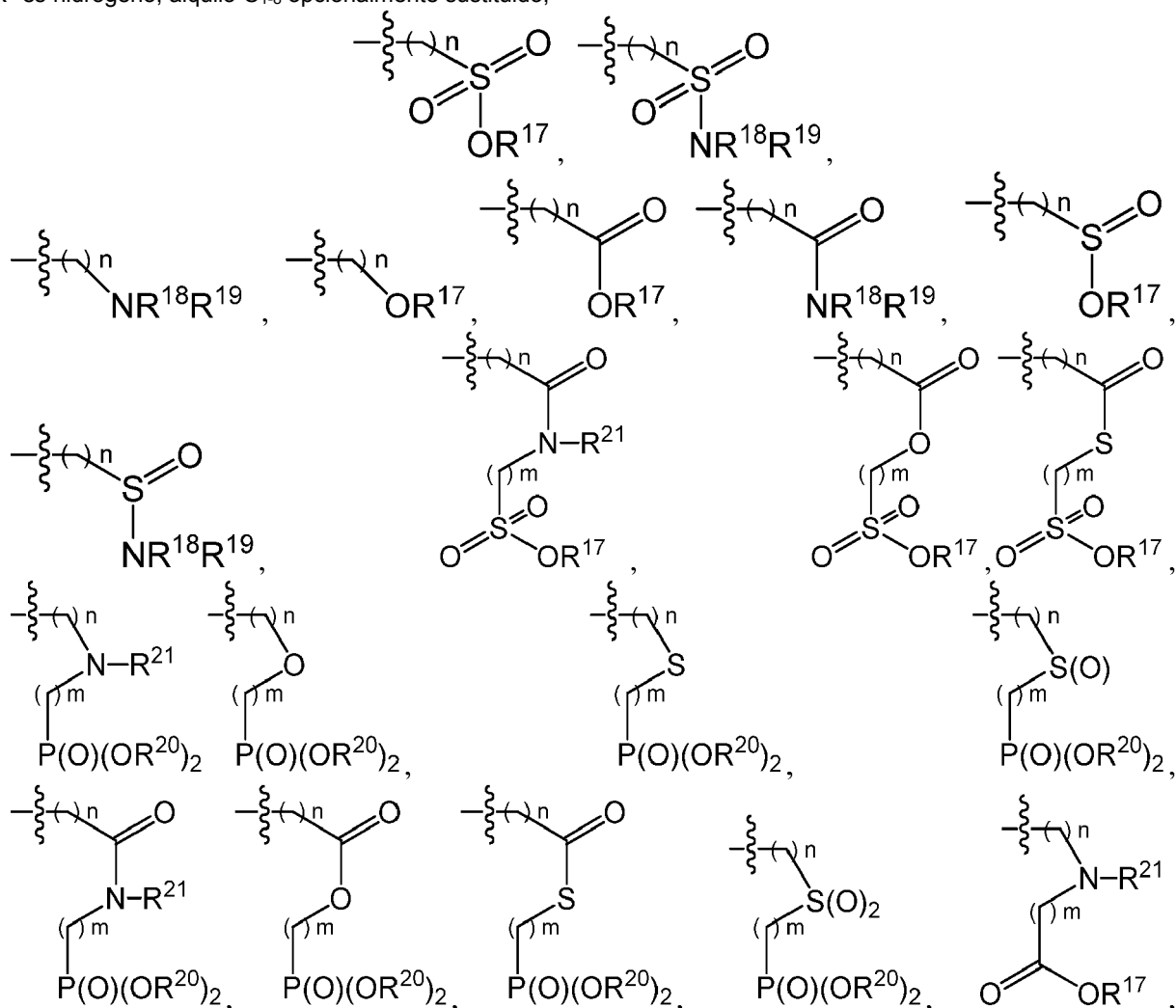
Fórmula I

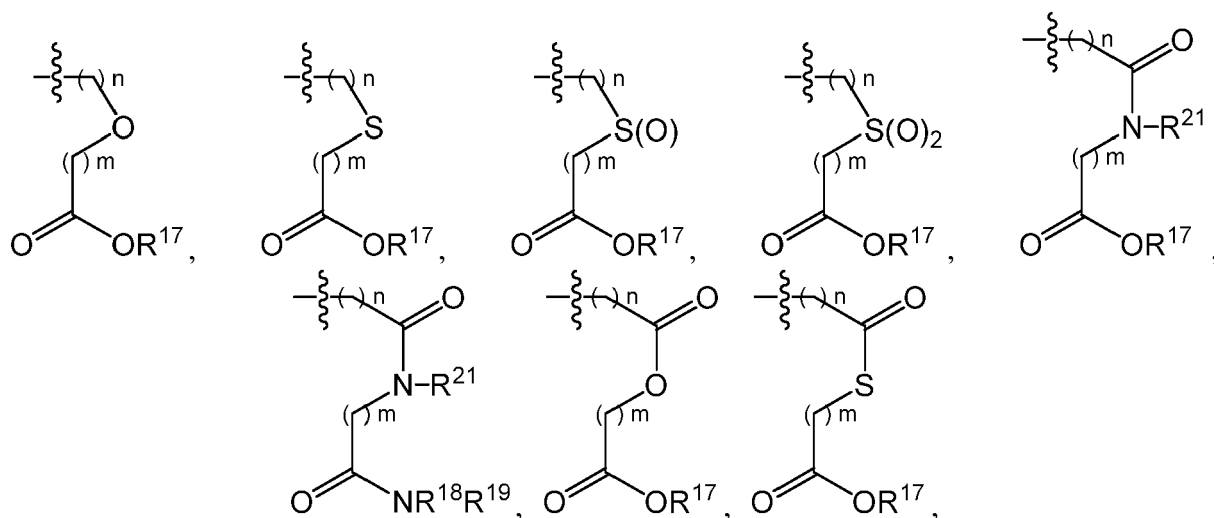
5 R¹ es halógeno, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, OR⁹, C(O)R¹⁰, NO₂, NR¹³R¹⁴, CN, SR¹⁵ o SO₂R¹⁶;

R² es halógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, CF₃, OR⁹, C(O)R¹⁰, NO₂, NR¹³R¹⁴, CN, SR¹⁵ o SO₂R¹⁶;

10 R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o junto con R⁵ forma un anillo de 5 ó 6 miembros que se sustituye opcionalmente;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido,





5 cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o junto con R⁵ forma un anillo de 5 a 10 miembros saturado o insaturado, carbocíclico o heterocíclico, espiro monocíclico o policíclico que se sustituye opcionalmente;

10 R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o junto con R⁴ forma un anillo de 5 a 10 miembros saturado o insaturado, carbocíclico o heterocíclico, espiro monocíclico o policíclico que se sustituye opcionalmente o junto con R³ forma un anillo de 5 ó 6 miembros que se sustituye opcionalmente;

15 R⁶ es halógeno, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, OR⁹, C(O)R¹⁰, NO₂, NR¹³R¹⁴, CN, SR¹⁵ o SO₂R¹⁶;

R⁷ es halógeno, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, OR⁹, C(O)R¹⁰, NO₂, NR¹³R¹⁴, CN, SR¹⁵ o SO₂R¹⁶;

R⁸ es halógeno, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, OR⁹, C(O)R¹⁰, NO₂, NR¹³R¹⁴, CN, SR¹⁵ o SO₂R¹⁶;

20 R⁹ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈) o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, O(alquil C₁₋₈), NR¹¹R¹² u OH;

R¹¹ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

25 R¹² es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹³ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

30 R¹⁴ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, C(O)(alquil C₁₋₈) o SO₂(alquil C₁₋₈);

R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido u O(alquil C₁₋₈);

35 R¹⁶ es OH, O(alquil C₁₋₈), (alquil C₁₋₈) o NR¹¹R¹²;

R¹⁷ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁸ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈), arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

40 R¹⁹ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈), arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

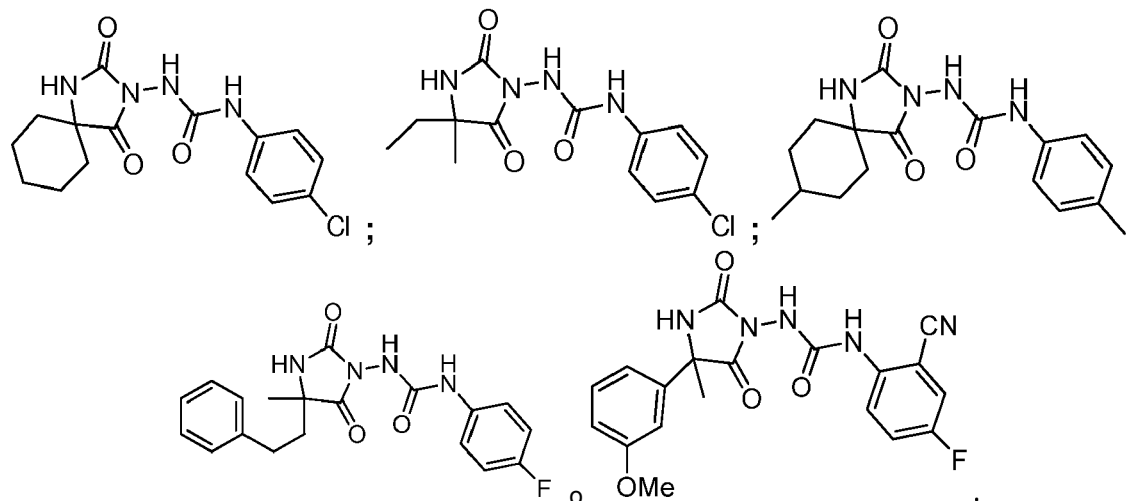
R²⁰ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

45 R²¹ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

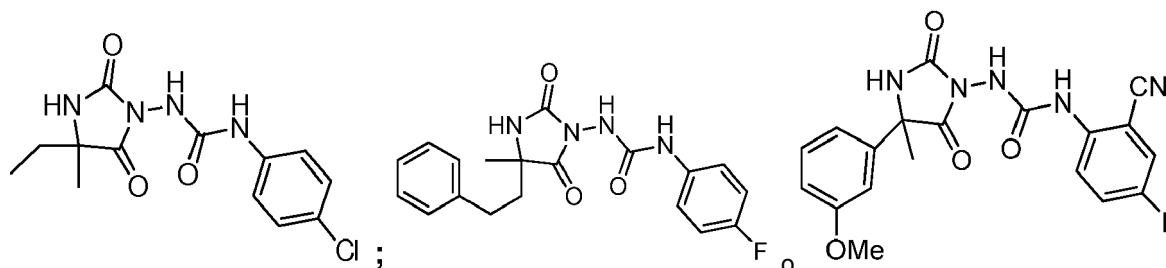
n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea de las estructuras:



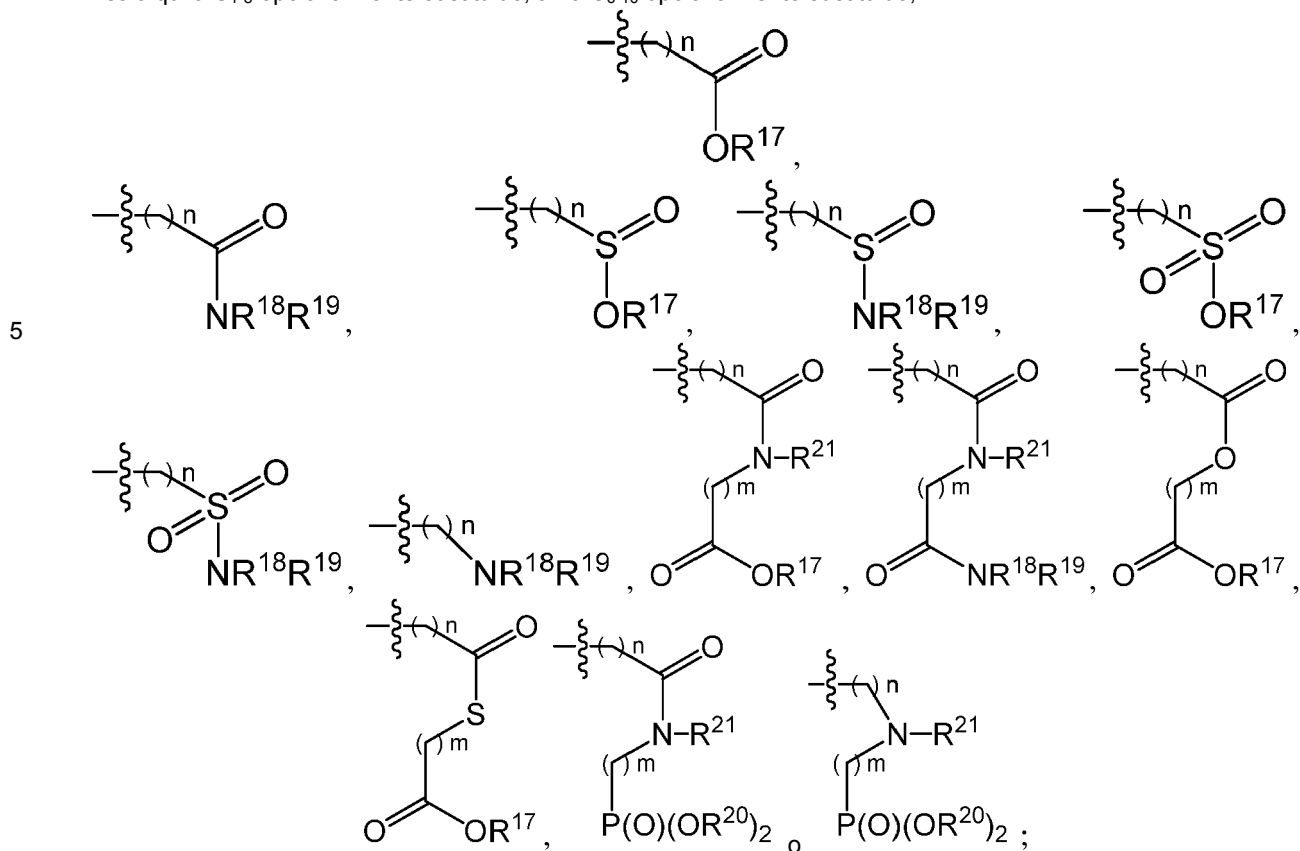
- 5 En otro aspecto, la invención divulga un compuesto que tiene la fórmula I en la que:
- R^1 es halógeno, hidrógeno o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;
- 10 R^2 es halógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, CF_3 , SR^{15} , OR^9 o CN ;
- R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido o cicloalqueno C_{3-8} opcionalmente sustituido;
- 15 R^4 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;
- R^5 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;
- 20 R^6 es halógeno, hidrógeno o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;
- R^7 es halógeno, hidrógeno o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;
- 25 R^8 es halógeno, hidrógeno o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;
- R^9 es hidrógeno, $C(O)(alquil C_{1-8})$ o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;
- 30 R^{15} es hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido u $O(alquil C_{1-8})$; y
- con la condición de que el compuesto de Fórmula I no sea de las estructuras:



- 35 En otro aspecto, la invención divulga un compuesto que tiene la fórmula I en la que:
- R^1 es halógeno, hidrógeno o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;
- R^2 es halógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, CF_3 , SR^{15} , OR^9 o CN ;
- 40 R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido o cicloalqueno C_{3-8}

opcionalmente sustituido;

R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido,



R⁵ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁶ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁷ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁸ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁹ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈) o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido u O(alquil C₁₋₈);

R¹⁷ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁸ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈), arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁹ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈), arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

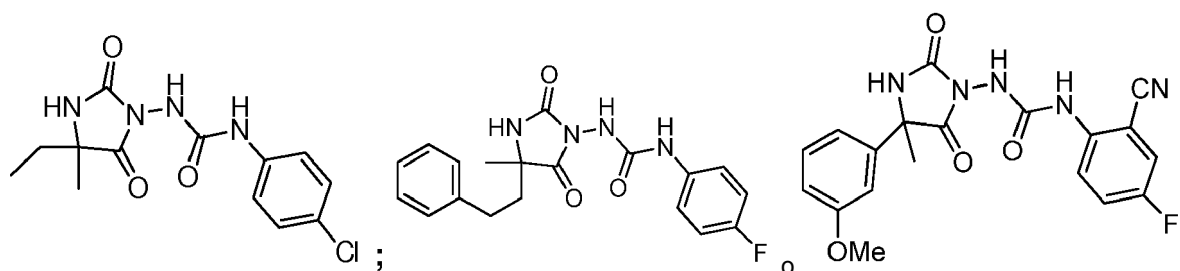
R²⁰ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R²¹ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

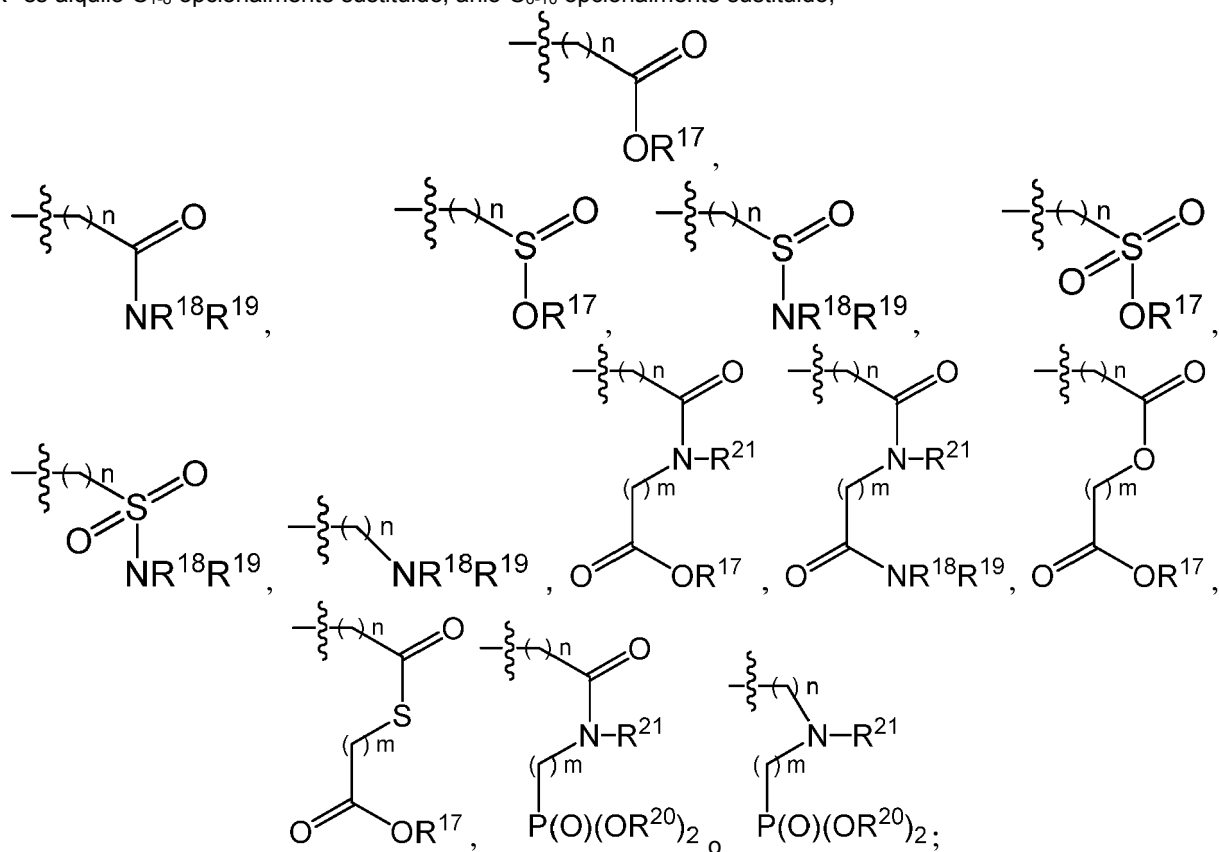
m es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

con la condición de que el compuesto de fórmula no sea de las estructuras:



En otro aspecto, la invención divulga un compuesto que tiene la fórmula I en la que:

- 5 R¹ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;
 R² es halógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, SR¹⁵, CF₃, OR⁹ o CN;
 R³ es hidrógeno;
 10 R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido,



15

- R⁵ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido;
 R⁶ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;
 20 R⁷ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;
 R⁸ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;
 R⁹ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈) o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;
 R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido u O(alquil C₁₋₈);
 25 R¹⁷ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;
 30

R¹⁸ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈), arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁹ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈), arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

5 R²⁰ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

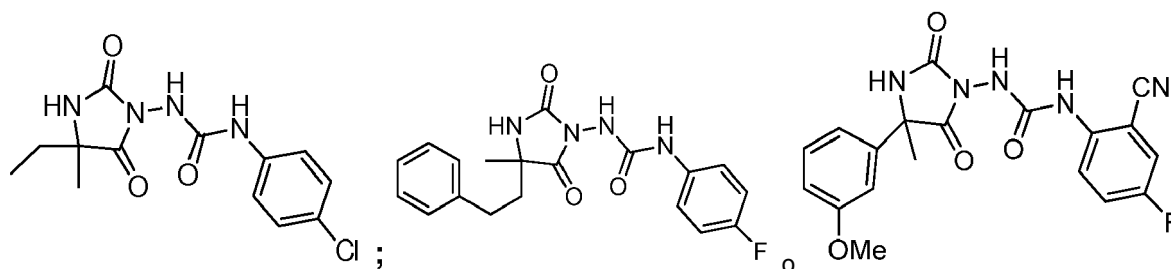
R²¹ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

10

m es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea de las estructuras:



15

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula I en la que:

R¹ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

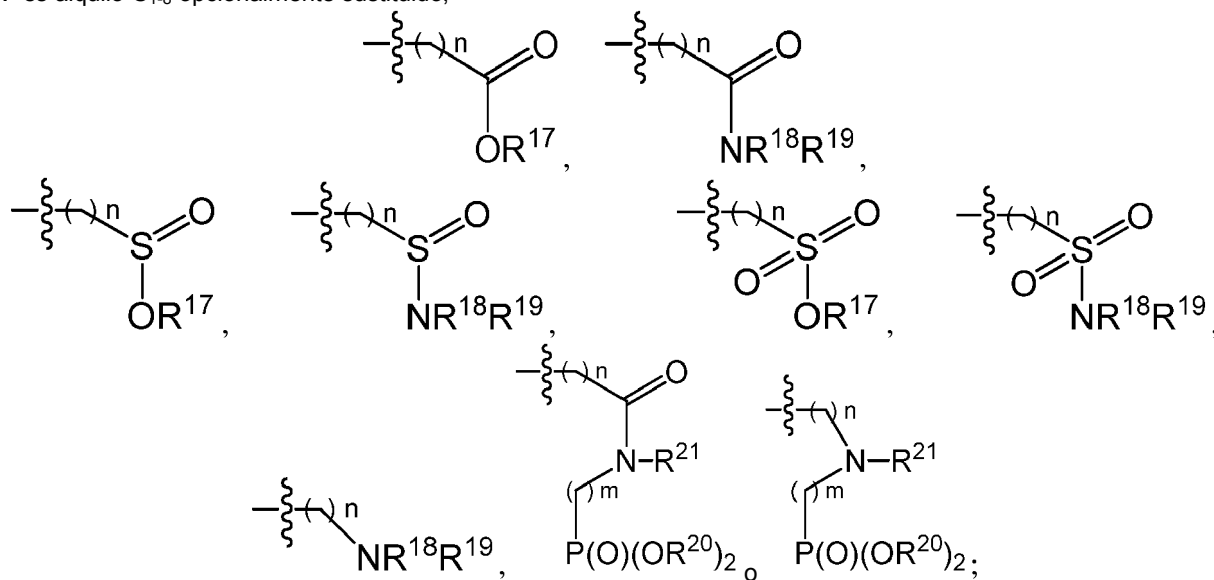
20

R² es halógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, CF₃, SR¹⁵, OR⁹ o CN;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido o cicloalqueno C₃₋₈ opcionalmente sustituido;

25

R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido,



30

R⁵ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁶ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

35 R⁷ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁸ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁹ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈) o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido u O(alquilo C₁₋₈);

R¹⁷ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁸ es hidrógeno, C(O)(alquilo C₁₋₈), arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁹ es hidrógeno, C(O)(alquilo C₁₋₈), arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

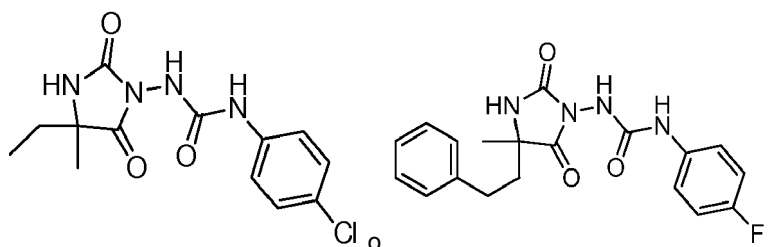
R²⁰ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R²¹ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea de las estructuras:



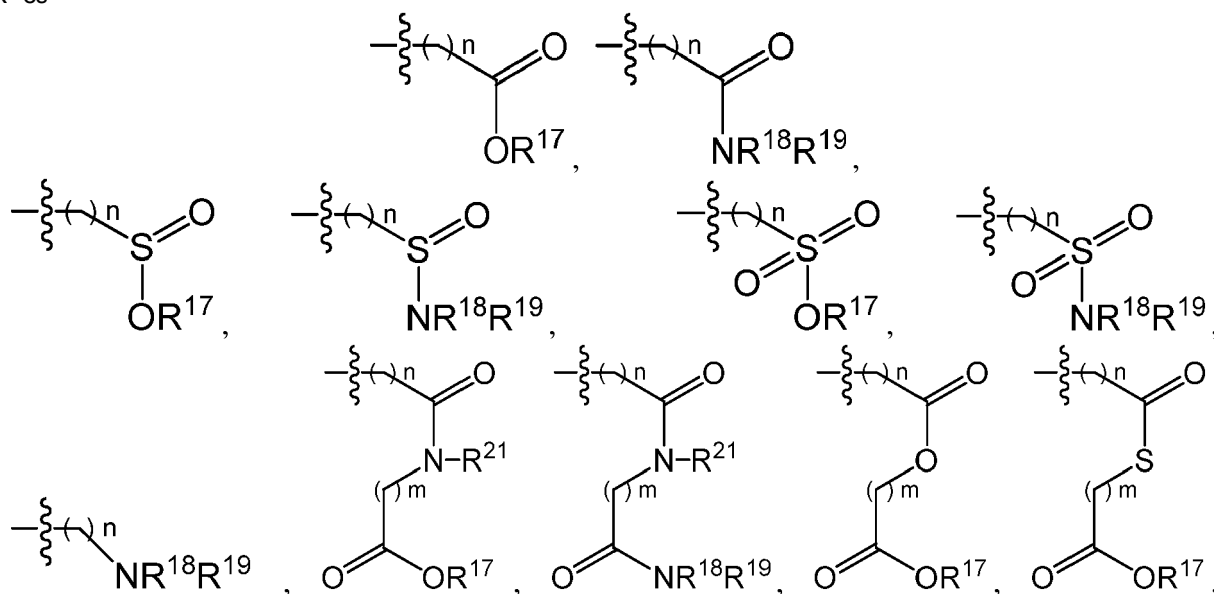
En otro aspecto, la invención divulga un compuesto que tiene la fórmula I en la que:

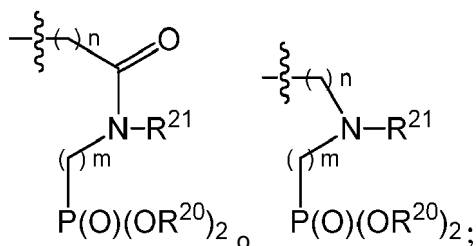
R¹ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R² es halógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, CF₃, SR¹⁵, OR⁹ o CN;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido o cicloalqueno C₃₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁴ es





R⁵ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

5 R⁶ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁷ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁸ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

10 R⁹ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈) o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido u O(alquil C₁₋₈);

15 R¹⁷ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁸ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈), arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

20 R¹⁹ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈), arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R²⁰ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

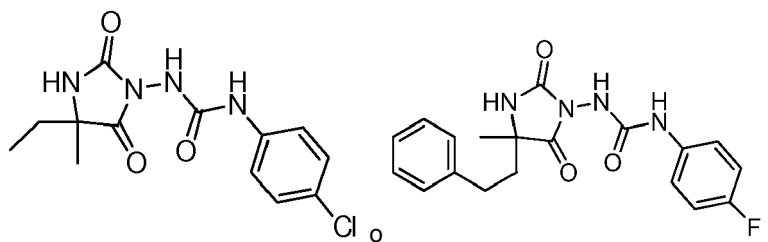
R²¹ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

25 n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea de las estructuras:

30



En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula I en la que:

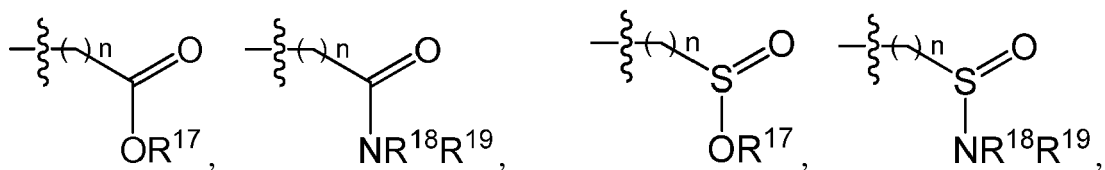
35 R¹ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

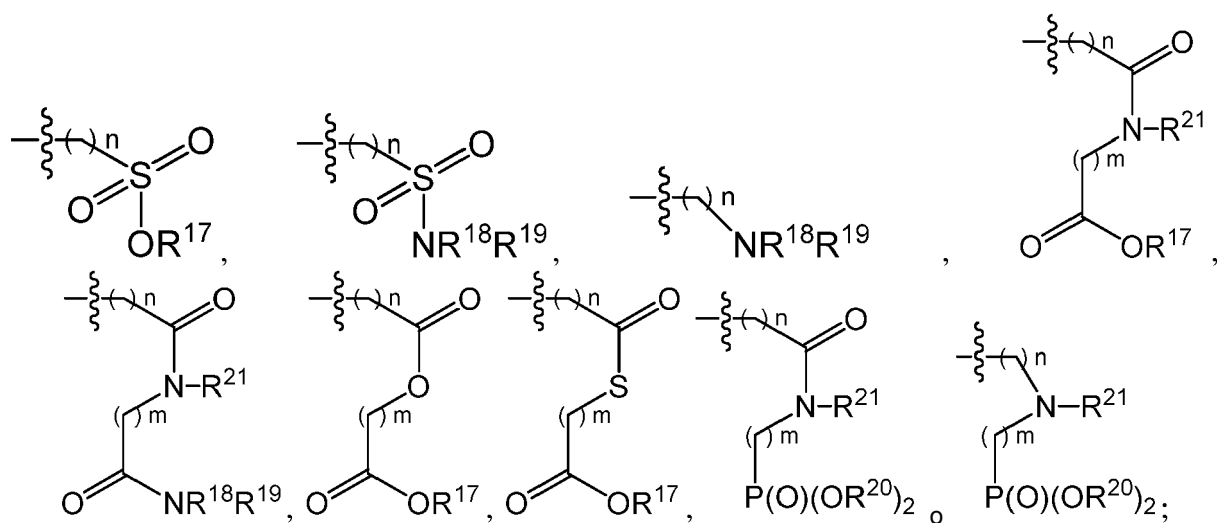
R² es halógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, CF₃, SR¹⁵, OR⁹ o CN;

R³ es hidrógeno;

40

R⁴ es





5 R^5 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;

R^6 es halógeno, hidrógeno o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;

R^7 es halógeno, hidrógeno o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;

10 R^8 es halógeno, hidrógeno o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;

R^9 es hidrógeno, $C(O)$ (alquil C_{1-8}) o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;

15 R^{15} es hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido u O (alquil C_{1-8});

R^{17} es hidrógeno, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;

R^{18} es hidrógeno, $C(O)$ (alquil C_{1-8}), arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;

20 R^{19} es hidrógeno, $C(O)$ (alquil C_{1-8}), arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;

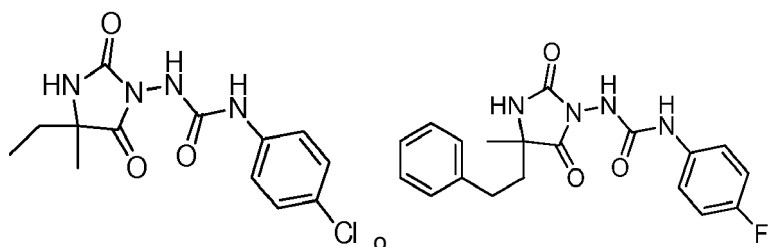
R^{20} es hidrógeno, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;

25 R^{21} es hidrógeno, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5

m es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

30 con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea de las estructuras:



35 En otro aspecto, la invención divulga un compuesto que tiene la fórmula I en la que:

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

R^2 es halógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, SR^{15} , CF_3 , OR^9 o CN ;

40 R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido o cicloalqueno C_{3-8} opcionalmente sustituido;

R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

5 R⁵ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R⁶ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

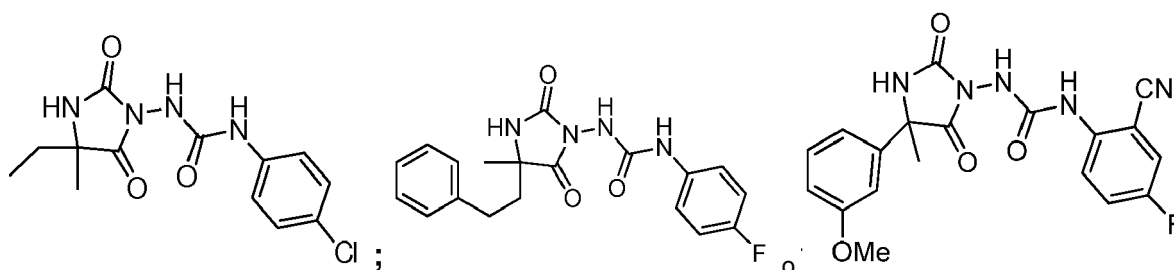
10 R⁷ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁸ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁹ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈) o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

15 R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido u O(alquil C₁₋₈); y

con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea de las estructuras:



20

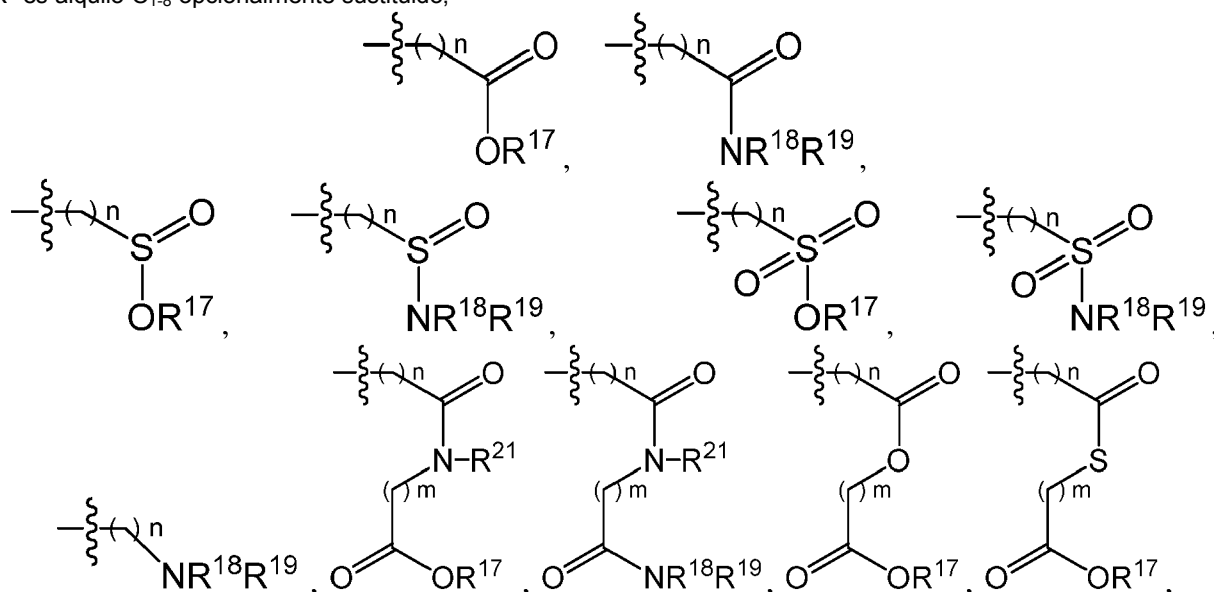
En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula I en la que:

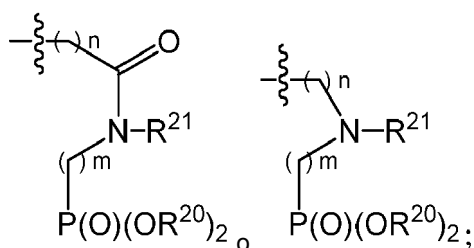
R¹ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

25 R² es halógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, SR¹⁵, CF₃, OR⁹ o CN;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido o cicloalqueno C₃₋₈ opcionalmente sustituido;

30 R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido,





R⁵ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R⁶ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁷ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁸ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁹ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈) o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido u O(alquil C₁₋₈);

R¹⁷ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁸ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈), arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁹ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈), arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

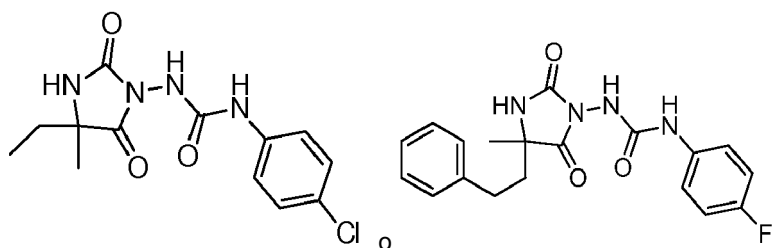
R²⁰ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R²¹ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5

m es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea de las estructuras:



En otro aspecto, la invención divulga un compuesto que tiene la fórmula I en la que:

R¹ es halógeno o hidrógeno;

R² es halógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, SR¹⁵, CF₃, OR⁹ o CN;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁵ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁶ es halógeno o hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno;

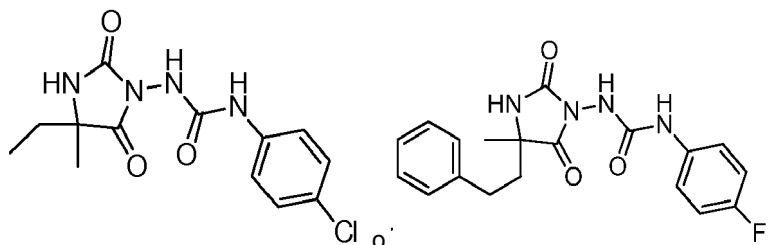
R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido u O(alquil C₁₋₈); y

5

con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea de las estructuras:



10 En otro aspecto, la invención divulga un compuesto que tiene la fórmula I en la que:

R¹ es halógeno, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R² es halógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, SR¹⁵, CF₃, OR⁹ o CN;

15

R³ junto con R⁵ forma un anillo de 5 ó 6 miembros que se sustituye opcionalmente;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido,

20

R⁵ junto con R³ forma un anillo de 5 ó 6 miembros que se sustituye opcionalmente;

R⁶ es halógeno, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

25 R⁷ es halógeno, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁸ es halógeno, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido; y

30

R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido u O(alquil C₁₋₈).

En otro aspecto, la invención divulga un compuesto que tiene la fórmula I en la que:

35 R¹ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R² es halógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, SR¹⁵, CF₃, OR⁹ o CN;

40 R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R⁴ junto con R⁵ forma un anillo de 5 a 10 miembros saturado o insaturado, carbocíclico o heterocíclico, espiro monocíclico o policíclico que se sustituye opcionalmente;

45 R⁵ junto con R⁴ forma un anillo de 5 a 10 miembros saturado o insaturado, carbocíclico o heterocíclico, espiro monocíclico o policíclico que se sustituye opcionalmente;

R⁶ es halógeno, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

50 R⁷ es halógeno, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

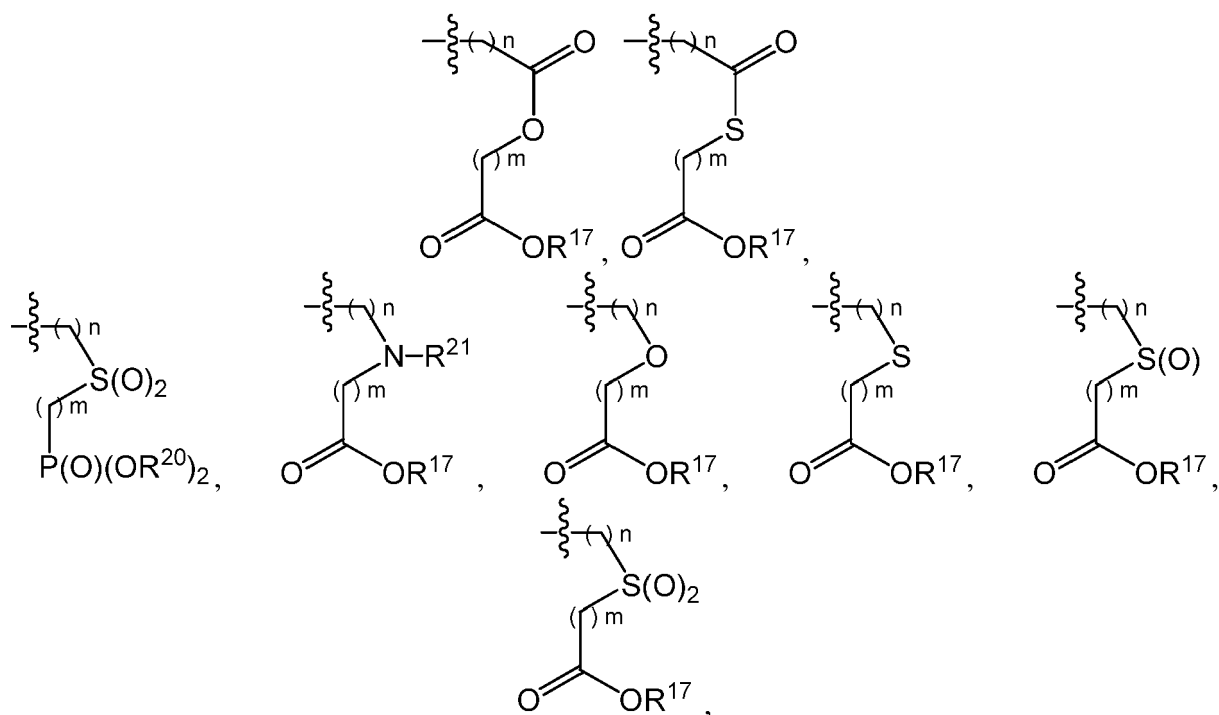
R⁸ es halógeno, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

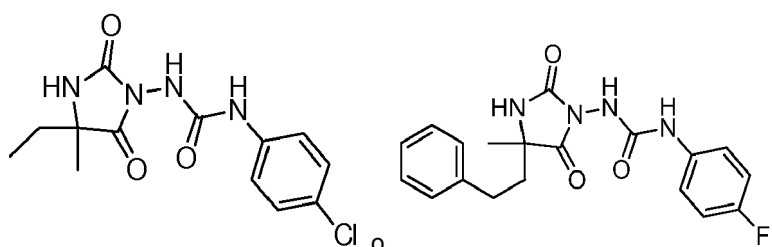
55

R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido u O(alquil C₁₋₈); y

con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea de las estructuras:



- 5 R^5 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;
 R^6 es halógeno, hidrógeno o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;
 R^7 es halógeno, hidrógeno o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;
 10 R^8 es halógeno, hidrógeno o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;
 R^9 es hidrógeno, $C(O)$ (alquil C_{1-8}) o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;
 15 R^{15} es hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido u O (alquil C_{1-8});
 R^{17} es hidrógeno, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;
 R^{18} es hidrógeno, $C(O)$ (alquil C_{1-8}), arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;
 20 R^{19} es hidrógeno, $C(O)$ (alquil C_{1-8}), arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;
 R^{20} es hidrógeno, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;
 25 R^{21} es hidrógeno, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;
 n es 1, 2, 3, 4 ó 5;
 m es 1, 2, 3, 4 ó 5; y
 30 con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea de las estructuras:



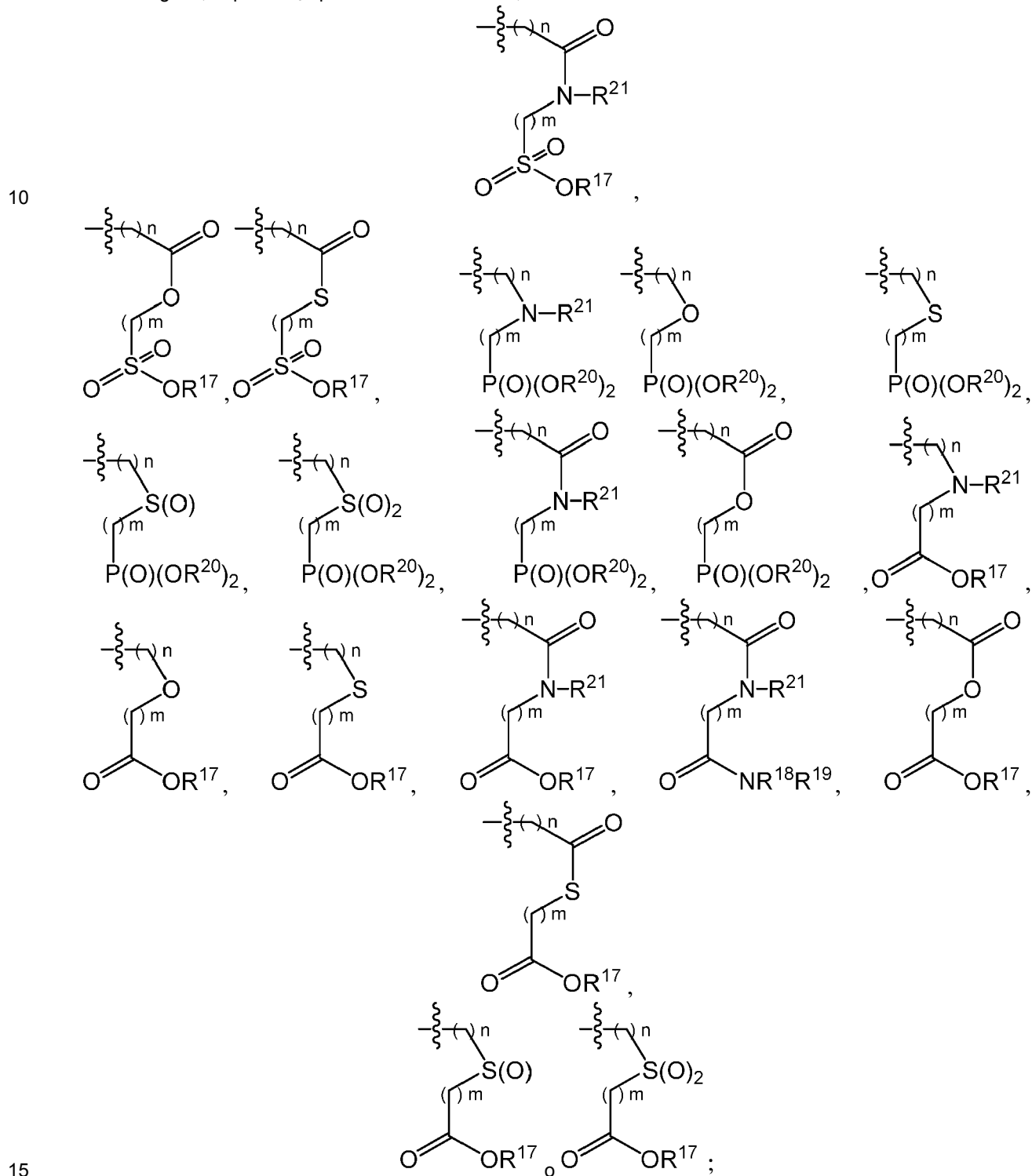
- 35 En otro aspecto, la invención divulga un compuesto que tiene la fórmula I en la que:

R¹ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R² es halógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, SR¹⁵, CF₃, OR⁹ o CN;

5 R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido o cicloalqueno C₃₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido,



R⁵ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁶ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁷ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁸ es halógeno, hidrógeno o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁹ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈) o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido u O(alquil C₁₋₈);

R¹⁷ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁸ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈), arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R¹⁹ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈), arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

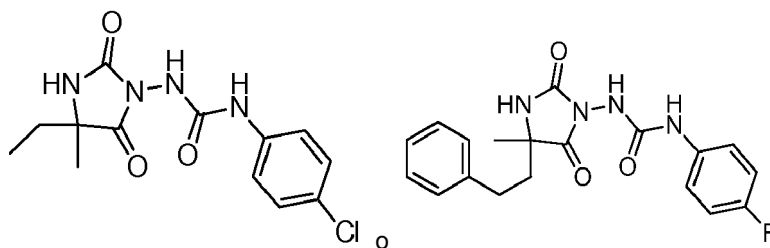
R²⁰ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R²¹ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea de las estructuras:



El término “alquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a restos hidrocarbonados 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 alquilo puede reemplazarse por oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, por un cicloalquilo C₃₋₈ divalente, por un heterociclo divalente o por un grupo arilo divalente. Los grupos alquilo pueden sustituirse independientemente con átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos cicloalquilo C₃₋₈, grupos amino, grupos heterocíclico, grupos arilo opcionalmente sustituidos, grupos ácido carboxílico, grupos ácido fosfónico, grupos fosfonato, grupos ácido sulfónico, grupos ácido fosfórico, grupos nitro, grupos amida, grupos éster, grupos éter, grupos cetona, grupos sulfonamida.

El término “cicloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente o divalente de 3 a 8 átomos de carbono derivado de un hidrocarburo cíclico saturado. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclico o policíclico. Un grupo metileno (-CH₂-), del cicloalquilo puede reemplazarse por oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, un cicloalquilo C₃₋₈ divalente, por un heterociclo divalente o por un grupo arilo divalente. El cicloalquilo puede sustituirse independientemente con átomos de halógeno, grupos sulfonil(alquil C₁₋₈), grupos sulfóxido(alquil C₁₋₈), grupos sulfonamida, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C₁₋₆, -SH, grupos -S-alquilo C₁₋₆, grupos -alquilo C₁₋₆, grupos -alqueno C₂₋₆, grupos -alquino C₂₋₆, grupos amida, grupos éster, grupos éter, grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C₃₋₈ o grupos hidroxilo.

El término “cicloalqueno”, tal como se usa en el presente documento, 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. Un grupo metileno (-CH₂-), del cicloalqueno puede reemplazarse, por un cicloalquilo C₃₋₈ divalente, por un heterociclo divalente o por un grupo arilo divalente. Los grupos cicloalqueno pueden sustituirse independientemente con átomos de halógeno, grupos sulfonilo, grupos sulfóxido, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C₁₋₆, grupos -S-alquilo C₁₋₆, grupos -alquilo C₁₋₆, grupos -alqueno C₂₋₆, grupos -alquino C₂₋₆, grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amida, grupos éster, grupos éter, grupos amino, grupos arilo, grupos sulfonamida, grupos cicloalquilo C₃₋₈ o grupos hidroxilo.

El término “halógeno”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de cloro, bromo, flúor, yodo.

5 El término “alqueno”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente o divalente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, derivado de un alquilo saturado, que tiene al menos un doble enlace. Alqueno C_{2-6} puede estar en la configuración E o Z. Los grupos alqueno pueden sustituirse con grupos alquilo, tal como se definió anteriormente o con átomos de halógeno.

10 El término “alquino”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente o divalente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, derivado de un alquilo saturado, que tiene al menos un triple enlace. Los grupo alquino pueden sustituirse con grupos alquilo, tal como se definió anteriormente, o con átomos de halógeno.

15 El término “heterociclo” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de 3 a 10 miembros, que puede ser aromático o no aromático, saturado o insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, azufre o combinaciones de al menos dos de los mismos, interrumpiendo la estructura del anillo carbocíclico. El anillo heterocíclico puede interrumpirse con un C=O; los heteroátomos S y N pueden oxidarse. Los heterociclos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los restos de anillo heterocíclico pueden sustituirse con átomos de halógeno, grupos sulfonilo, grupos sulfóxido, grupos sulfonamida, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C_{1-6} , grupos -S-alquilo C_{1-6} , grupos -alquilo C_{1-6} , grupos -alqueno C_{2-6} , grupos -alquino C_{2-6} , grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos amida, grupos éster, grupos éter, grupos cicloalquilo C_{3-8} o grupos hidroxilo.

25 El término “arilo” tal como se usa en el presente documento, 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 la retirada de un hidrógeno. Los arilos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Uno o más átomos de hidrógeno pueden sustituirse independientemente con átomos de halógeno, grupos sulfonil(alquilo C_{1-6}), grupos sulfóxido(alquilo C_{1-6}), grupos sulfonamida, grupos ácido carboxílico, grupos de carboxilatos de alquilo C_{1-6} (éster), grupos amida, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C_{1-6} , -SH, grupos -S-alquilo C_{1-6} , grupos -alquilo C_{1-6} , grupos -alqueno C_{2-6} , grupos -alquino C_{2-6} , grupos éter, grupos cetona, grupos aldehído, grupos sulfonamida, grupos alquilamino, grupos éster, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C_{3-8} o grupos hidroxilo.

El término “hidroxilo” tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-OH”.

35 El término “carbonilo” tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-C(O)-”.

El término “aldehído” tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-C(O)H”.

40 El término “cetona” tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula -C(O)R^x en la que R^x es alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo tal como se definió anteriormente.

El término “éter” tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula -(O)R^x en la que R^x es alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo tal como se definió anteriormente.

45 El término “amina” tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-NR^xR^y” en la que R^x es alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo tal como se definió anteriormente y R^y es alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo tal como se definió anteriormente.

El término “carboxilo” tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-C(O)O-”.

50 El término “sulfonilo” tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-SO₂-”.

El término “sulfato” tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-O-S(O)₂-O-”.

55 El término “sulfonato” tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de la fórmula “-S(O)₂-O-”.

El término “ácido carboxílico” tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-C(O)OH”.

60 El término “éster” tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-C(O)OR^x”, en la que R^x es alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo tal como se definió anteriormente.

El término “nitro” tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-NO₂”.

El término “ciano” tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-CN”.

65 El término “amida” tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-C(O)NR^xR^y”, en la que R^x y R^y pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo tal como

se definió anteriormente.

5 El término "sulfonamida" tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula " $-S(O)_2NR^xR^y$ " en la que R^x y R^y pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo tal como se definió anteriormente.

El término "sulfóxido" tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula " $-S(O)-$ ".

10 El término "ácido fosfónico" tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula " $-P(O)(OH)_2$ ".

El término "fosfonato" tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmulas " $-P(O)(OH)(O-$ alquil C_{1-8})" o " $-P(O)(O-$ alquil $C_{1-8})(O-$ alquil $C_{1-8})$ ".

15 El término "ácido fosfórico" tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula " $-OP(O)(OH)_2$ ".

El término "ácido sulfónico" tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula " $-S(O)_2OH$ ".

20 La fórmula "H", tal como se usa en el presente documento, representa un átomo de hidrógeno.

La fórmula "O", tal como se usa en el presente documento, representa un átomo de oxígeno.

La fórmula "N", tal como se usa en el presente documento, representa un átomo de nitrógeno.

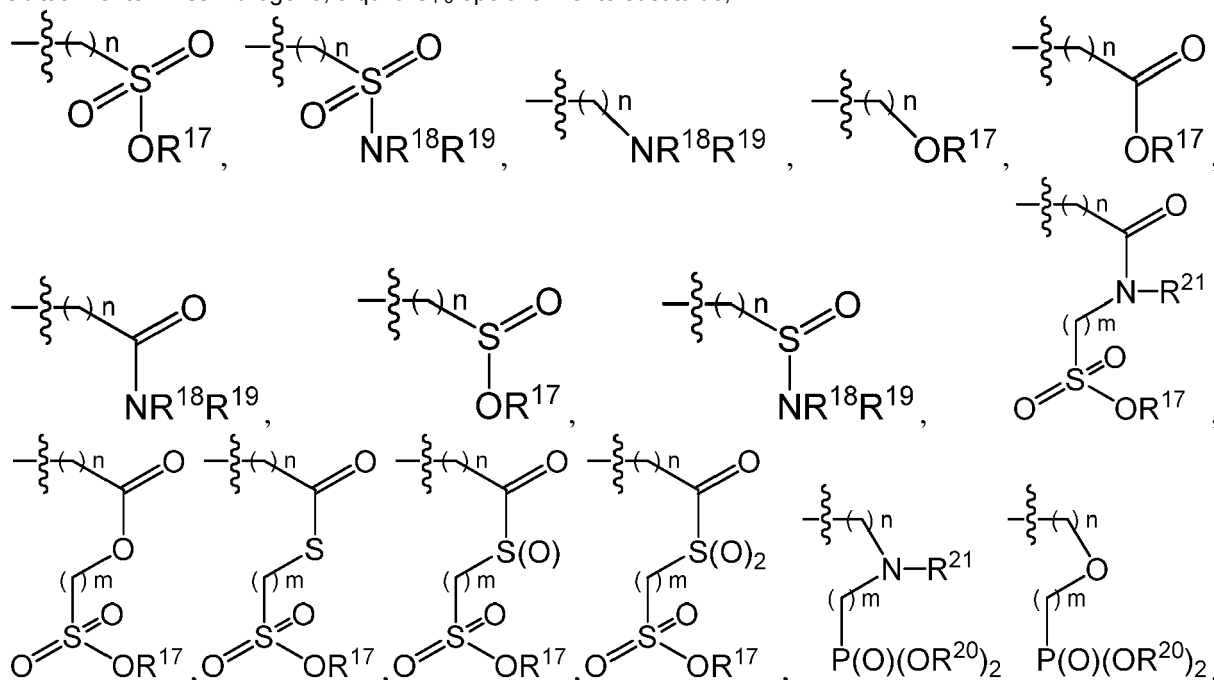
25 La fórmula "S", tal como se usa en el presente documento, representa un átomo de azufre.

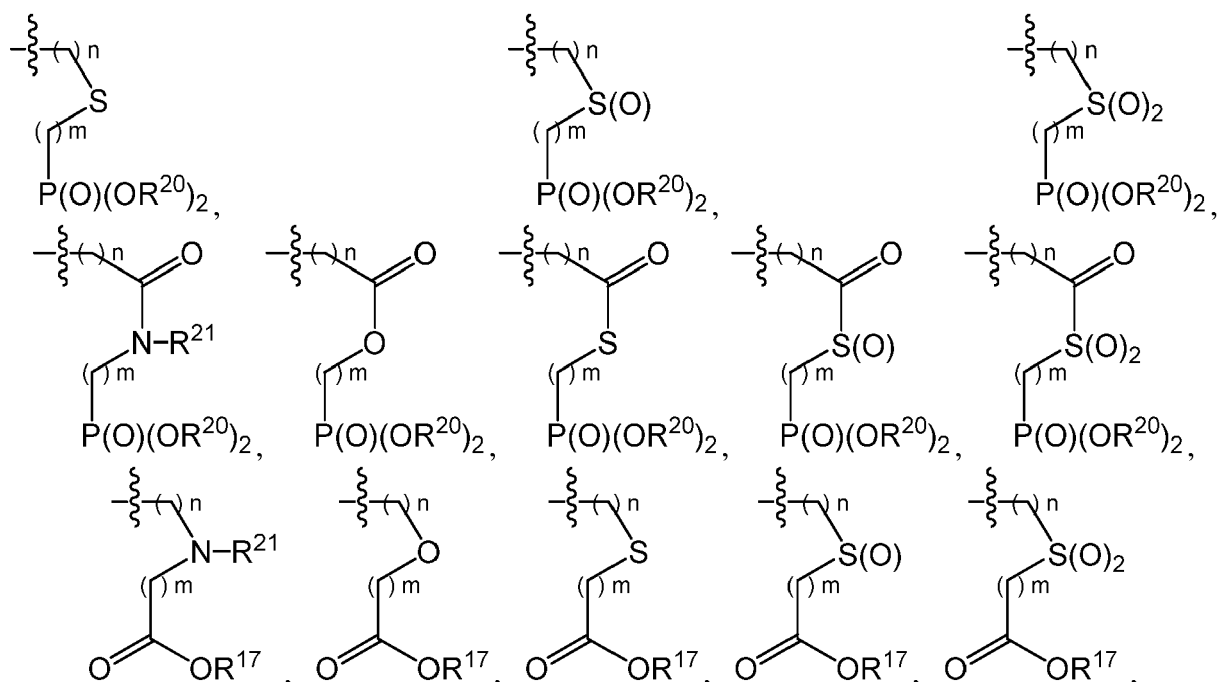
Habitualmente R^1 es halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, OR^9 , $C(O)R^{10}$, NO_2 , $NR^{13}R^{14}$, CN , SR^{15} o SO_2R^{16} . El R^1 preferido es halógeno o hidrógeno. El R^1 más preferido es hidrógeno o flúor.

30 Habitualmente R^2 es halógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, OR^9 , $C(O)R^{10}$, CF_3 , NO_2 , $NR^{13}R^{14}$, CN , SR^{15} o SO_2R^{16} . El R^2 preferido es halógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, OR^9 , CN o SR^{15} . El R^2 más preferido es cloro, bromo, metoxilo, CF_3 , metilo, etilo, ciano, tiometilo.

35 Habitualmente R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o junto con R^5 forma un anillo de 5 ó 6 miembros que se sustituye opcionalmente. El R^3 preferido es hidrógeno o junto con R^5 forma un anillo de 5 ó 6 miembros que se sustituye opcionalmente. El R^3 más preferido es hidrógeno o junto con R^5 forma un anillo de 6 miembros que se sustituye opcionalmente.

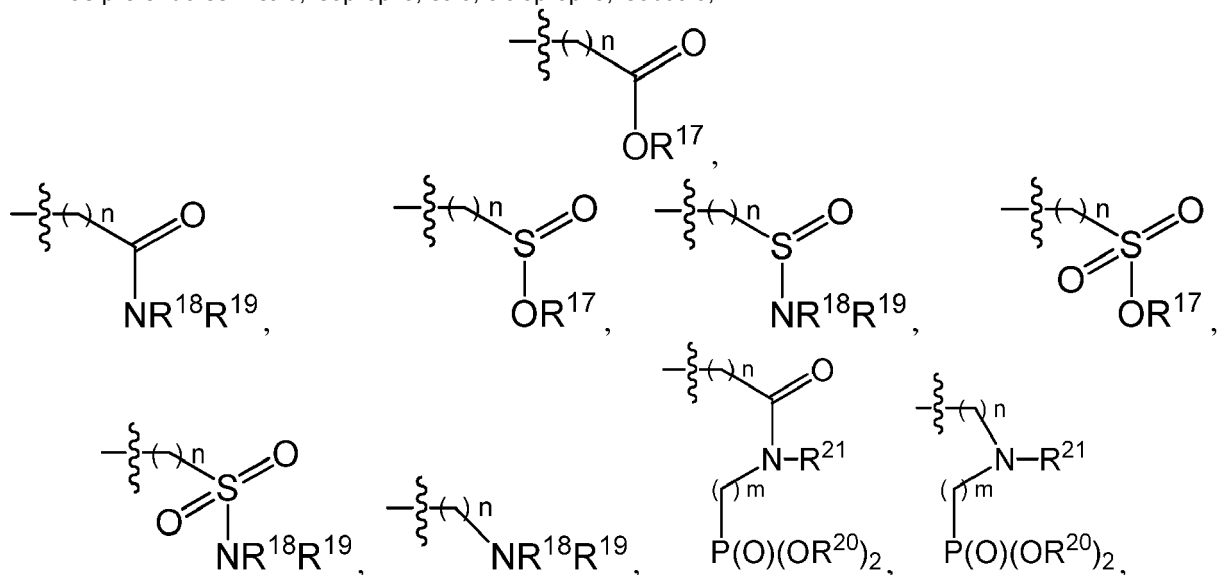
40 Habitualmente R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido,



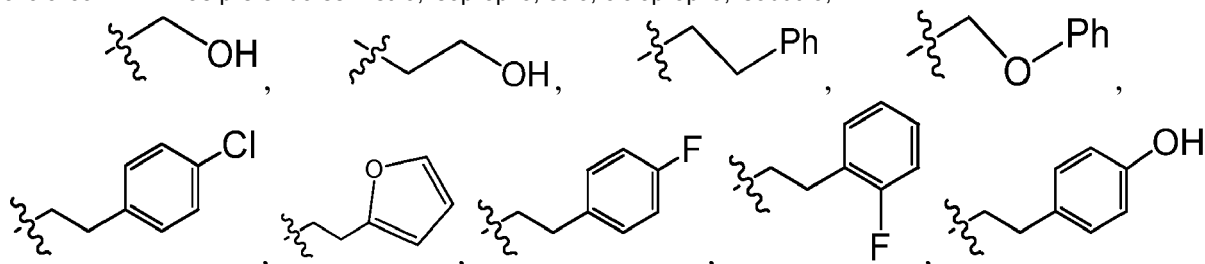


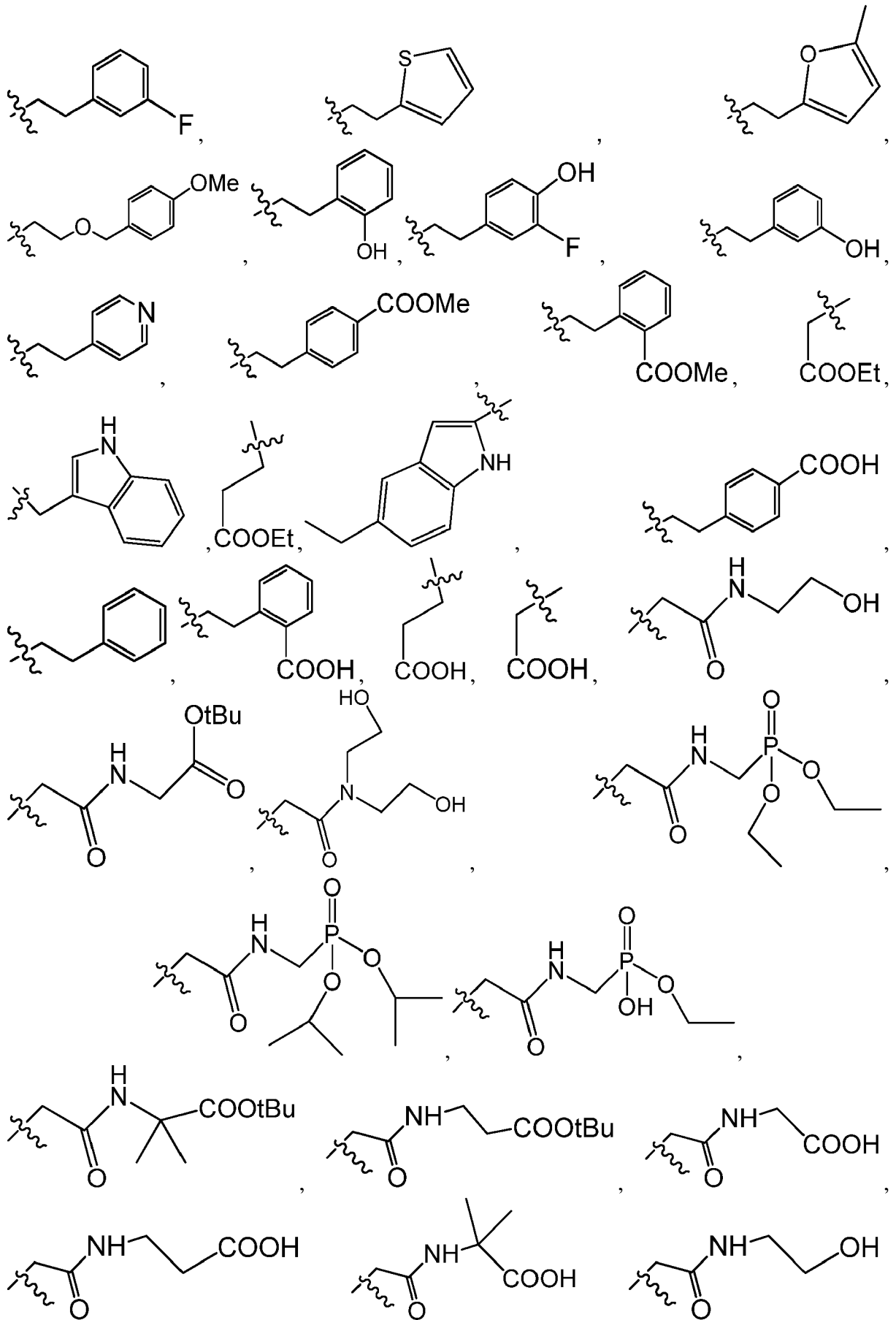
5 cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o junto con R⁵ forma un anillo de 5 a 10 miembros saturado o insaturado, carbocíclico o heterocíclico, espiro monocíclico o policíclico que se sustituye opcionalmente. El R⁴ preferido es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido o junto con R⁵ forma un anillo de 5 a 10 miembros saturado o insaturado, carbocíclico o heterocíclico, espiro monocíclico o policíclico que se sustituye opcionalmente.

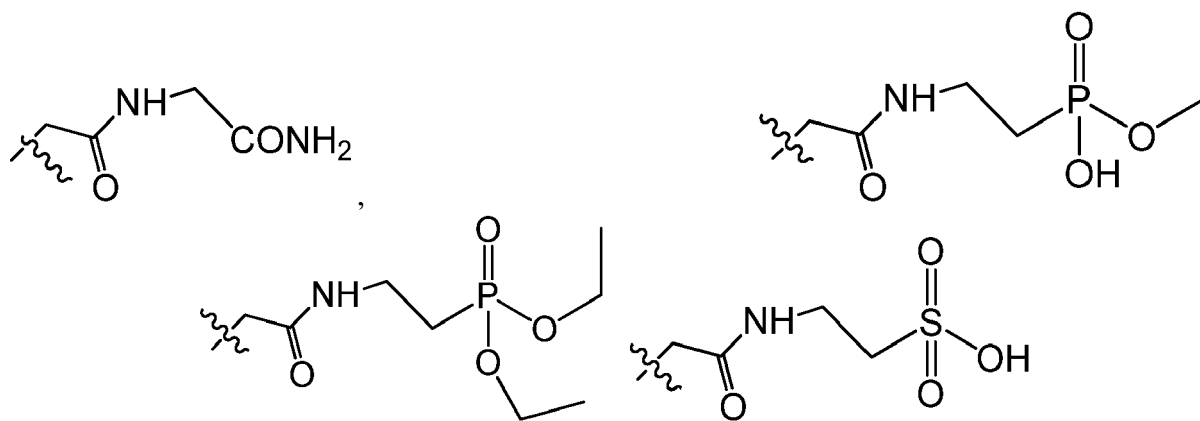
10 El R⁴ más preferido es metilo, isopropilo, etilo, ciclopropilo, isobutilo,



15 o junto con R⁵ forma un anillo de 5 a 10 miembros saturado o insaturado, carbocíclico, espiro monocíclico o policíclico. El R⁴ más preferido es metilo, isopropilo, etilo, ciclopropilo, isobutilo,







o junto con R^5 forma un carbociclo saturado monocíclico ciclopentilo o ciclohexilo espiro o un anillo de 8 a 10 miembros parcialmente insaturado policíclico espiro tal como 2,3-dihidro-1H-indeno o 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

5 Habitualmente R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o junto con R^4 forma un anillo de 5 a 10 miembros saturado o insaturado, carbocíclico o heterocíclico, espiro monocíclico o policíclico que se sustituye opcionalmente o junto con R^3 forma un anillo de 5 ó 6 miembros que se sustituye opcionalmente. El R^5 preferido es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o junto con R^4 forma un anillo de 5 a 10 miembros saturado o insaturado, carbocíclico o heterocíclico, espiro monocíclico o policíclico que se sustituye opcionalmente o junto con R^3 forma un anillo de 5 ó 6 miembros que se sustituye opcionalmente.

15 El R^5 más preferido es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, etilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido, etilo sustituido con furano opcionalmente sustituido, etilo sustituido con tiofeno opcionalmente sustituido, indol opcionalmente sustituido, ciclopropilo, o junto con R^4 forma un carbociclo saturado monocíclico ciclopentilo o ciclohexilo espiro o un anillo de 8 a 10 miembros parcialmente insaturado policíclico espiro tal como 2,3-dihidro-1H-indeno o 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno o forma un anillo de 6 miembros que se sustituye opcionalmente.

20 Habitualmente R^6 es halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, OR^9 , $C(O)R^{10}$, NO_2 , $NR^{13}R^{14}$, CN , SR^{15} o SO_2R^{16} . El R^6 preferido es halógeno o hidrógeno. El R^6 más preferido es flúor o hidrógeno.

25 Habitualmente R^7 es halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, OR^9 , $C(O)R^{10}$, NO_2 , $NR^{13}R^{14}$, CN , SR^{15} o SO_2R^{16} . El R^7 preferido es hidrógeno.

Habitualmente R^8 es halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, OR^9 , $C(O)R^{10}$, NO_2 , $NR^{13}R^{14}$, CN , SR^{15} o SO_2R^{16} . El R^8 preferido es hidrógeno.

30 Habitualmente R^9 es hidrógeno, $C(O)$ (alquil C_{1-8}), o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido. El R^9 preferido es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido. El R^9 más preferido es metilo.

Habitualmente R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, O (alquil C_{1-8}), $NR^{11}R^{12}$ u OH .

35 Habitualmente R^{11} es hidrógeno, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido.

Habitualmente R^{12} es hidrógeno, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido.

40 Habitualmente R^{13} es hidrógeno, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido.

Habitualmente R^{14} es hidrógeno, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, $C(O)$ (alquil C_{1-8}) o SO_2 (alquil C_{1-8}).

45 Habitualmente R^{15} es hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido u O (alquil C_{1-8}).

Habitualmente R^{16} es hidroxilo, O (alquil C_{1-8}), (alquil C_{1-8}) o $NR^{11}R^{12}$.

Habitualmente R^{17} es hidrógeno, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido.

50 El R^{17} preferido es hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo.

Habitualmente R^{18} es hidrógeno, $C(O)$ (alquil C_{1-8}), arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente

sustituido.

5 El R¹⁸ preferido es hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo -(CH₂)_n-(COO-alquil C₁₋₈), -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-P(O)(O-alquil C₁₋₈)₂, -(CH₂)_n-P(O)(OH)(O-alquil C₁₋₈), -(CH₂)_n-(COOH), -(CH₂)_n-(CONH(alquil C₁₋₈)), -(CH₂)_n-(CONH₂), -(CH₂)_n-(CON(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈)), -(CH₂)_n-(SO₃H), -(C(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈))_n(COO-alquil C₁₋₈), -(C(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈))_n(OH), -(C(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈))_n P(O)(O-alquil C₁₋₈)₂, -(C(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈))_n P(O)(OH)(O-alquil C₁₋₈), -(C(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈))_n(COOH), -(C(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈))_n(CONH(alquil C₁₋₈)), -(C(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈))_n(CONH₂), -(C(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈))_n(CON(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈)), -(C(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈))_n-(SO₃H), -(CH(alquil C₁₋₈))_n(COO-alquil C₁₋₈), -(CH(alquil C₁₋₈))_n(OH), -(CH(alquil C₁₋₈))_n P(O)(O-alquil C₁₋₈)₂, -(CH(alquil C₁₋₈))_n P(O)(OH)(O-alquil C₁₋₈), -(CH(alquil C₁₋₈))_n(COOH), -(CH(alquil C₁₋₈))_n(CONH(alquil C₁₋₈)), -(CH(alquil C₁₋₈))_n(CONH₂), -(CH(alquil C₁₋₈))_n(CON(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈)), -(CH(alquil C₁₋₈))_n-(SO₃H).

15 El R¹⁸ más preferido es hidrógeno, -(CH₂)₂(OH), -(CH₂)₂(COOtBu), -(CH₂)₂(CONH₂), -(C(CH₃)₂)(COOH), -(C(CH₃)₂)(COOtBu), -(CH₂)₂P(O)(OiPr)₂, -(CH₂)₂P(O)(OEt)₂, -(CH₂)₂ P(O)(OH)(OEt), -(CH₂)₂(COOtBu), -(CH₂)₂(CONH₂), -(C(CH₃)₂)(CH₂)(COOH), -(C(CH₃)₂)(CH₂)(COOtBu), -(CH₂)₂P(O)(OiPr)₂, -(CH₂)₂P(O)(OEt)₂ o (CH₂)₂P(O)(OH)(OEt).

Habitualmente R¹⁹ es hidrógeno, C(O)(alquil C₁₋₈), arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido.

20 El R¹⁹ preferido es hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo, -(CH₂)_n-(COOC₁₋₈ alquil), -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-P(O)(O-alquil C₁₋₈)₂, -(CH₂)_n-P(O)(OH)(O-alquil C₁₋₈), -(CH₂)_n-(COOH), -(CH₂)_n-(CONH(alquil C₁₋₈)), -(CH₂)_n-(CONH₂), -(CH₂)_n-(CON(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈)), -(CH₂)_n-(SO₃H), -(C(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈))_n(COO-alquil C₁₋₈), -(C(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈))_n(OH), -(C(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈))_n P(O)(O-alquil C₁₋₈)₂, -(C(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈))_n P(O)(OH)(O-alquil C₁₋₈), -(C(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈))_n(COOH), -(C(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈))_n(CONH(alquil C₁₋₈)), -(C(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈))_n(CONH₂), -(C(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈))_n(CON(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈)), -(C(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈))_n-(SO₃H), -(CH(alquil C₁₋₈))_n(COO C₁₋₈ alquil), -(CH(alquil C₁₋₈))_n(OH), -(CH(alquil C₁₋₈))_n P(O)(OC₁₋₈ alquil)₂, -(CH(alquil C₁₋₈))_n P(O)(OH)(OC₁₋₈ alquil), -(CH(alquil C₁₋₈))_n(COOH), -(CH(alquil C₁₋₈))_n(CONH(alquil C₁₋₈)), -(CH(alquil C₁₋₈))_n(CONH₂), -(CH(alquil C₁₋₈))_n(CON(alquil C₁₋₈)(alquil C₁₋₈)), -(CH(alquil C₁₋₈))_n-(SO₃H).

30 El R¹⁹ preferido es hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo.

Habitualmente R²⁰ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido. El R²⁰ preferido es hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo.

35 Habitualmente R²¹ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido. El R²¹ preferido es hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo.

Habitualmente n es 1, 2, 3, 4 ó 5. El n preferido es 1, 2 ó 3. El n más preferido es 1 ó 2.

40 Habitualmente m es 1, 2, 3, 4 ó 5. El m preferido es 1, 2 ó 3. El m más preferido es 1 ó 2.

Los compuestos de la invención son:

45 1-(4-bromofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-clorofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-metoxifenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

50 1-(4-etilfenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-cianofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

55 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-metilfenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-metiltiofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

60 1-(4-bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-fenetilimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-bromofenil)-3-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,4]nonan-3-il)urea;

1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,4]nonan-3-il)urea;

65 1-(4-bromofenil)-3-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

- 1-(4-bromofenil)-3-(2,5-dioxo-1',3'-dihidroespiro[imidazolidin-4,2'-inden]-1-il)urea;
- 5 1-(4-bromofenil)-3-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]decan-3-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]decan-3-il)urea;
- 1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 10 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-fenetilimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-etil-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 15 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-etil-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]decan-3-il)-3-(4-metoxifenil)urea;
- 20 (S)-1-(4-bromofenil)-3-(1,3-dioxo-10,10a-dihidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-2(1H,3H,5H)-il)urea;
- (S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(1,3-dioxo-10,10a-dihidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-2(1H,3H,5H)-il)urea;
- 25 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2,5-dioxo-1',3'-dihidroespiro[imidazolidin-4,2'-inden]-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-(fenoximetil)imidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2,5-dioxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[imidazolidin-4,2'-naftalen]-1-il)urea;
- 30 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2,5-dioxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[imidazolidin-4,2'-naftalen]-1-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-(fenoximetil)imidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-etil-2,5-dioxo-4-(fenetil)imidazolidin-1-il)urea;
- 35 1-(4-bromofenil)-3-(4-etil-2,5-dioxo-4-(fenetil)imidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-isobutil-2,5-dioxo-4-fenetil)imidazolidin-1-il)urea;
- 40 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-isobutil-2,5-dioxo-4-fenetil)imidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-(4-clorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-clorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 45 1-(4-bromofenil)-3-(4-(2-furan-2-il)etil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(2-furan-2-il)etil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 50 1-(4-bromofenil)-3-(4-(2-fluorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(2-fluorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-(4-fluorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 55 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(4-fluorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-(3-fluorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 60 1-(4-bromofenil)-3-(4-(4-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-(2-tiofen-2-il)etil)imidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-(2-tiofen-2-il)etil)imidazolidin-1-il)urea;
- 65 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(4-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

- 1-(4-bromofenil)-3-(4-metil-4-(2-(5-metilfuran-2-il)etil)2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 5 1-(4-bromofenil)-3-(4-(3-fluoro-4-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-(3-fluoro-4-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-isopropil-4-(2-((4-metoxibencil)oxi)etil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 10 1-(4-bromofenil)-3-(4-(2-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(2-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-(3-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 15 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(3-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-(2-(piridin-4-il)etil)imidazolidin-1-il)urea;
- 20 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-(piridin-4-il)etil)imidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-isopropil-4-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-isopropil-4-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 25 4-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoato de metilo;
- 2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoato de metilo;
- 30 2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoato de metilo;
- 2-(2-(1-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)ureido)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoato de metilo;
- 2-(1-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetato de etilo;
- 35 2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetato de etilo;
- 1-(4-bromofenil)-3-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]urea;
- 40 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-[4-(5-etil-1H-indol-2-il)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4,4-diciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-[2,5-dioxo-4,4-di(propan-2-il)imidazolidin-1-il]urea;
- 45 3-[1-(((4-bromofenil)carbamoil)amino)-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]propanoato de etilo;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-fenilimidazolidin-1-il)urea;
- 50 (-)-1-(4-bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-fenetilimidazolidin-1-il)urea;
- (+)-1-(4-bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-fenetilimidazolidin-1-il)urea ;
- (+)-1-(4-bromofenil)-3-(4-etil-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea ;
- 55 (-)-1-(4-bromofenil)-3-(4-etil-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-(hidroximetil)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 60 1-(4-bromofenil)-3-(4-(2-hidroxietil)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(2-hidroximetil)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 65 ácido 4-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoico;
- ácido 2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoico;

- 2-(2-(1-(3-(4-Bromofenil)ureido)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoic ácido;
- 2-(2-(1-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)ureido)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoato de metilo;
- 5 ácido 2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acético;
- ácido 2-(1-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acético;
- 10 ácido 3-[1-((4-bromofenil)carbamoil)amino]-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]propanoico;
- ácido 3-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)propanoico;
- 15 2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-hidroxi)etil)acetamida;
- 2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)acetato de *terc*-butilo;
- ((2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)metil)fosfonato de dietilo;
- 20 2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N,N-bis(2-hidroxi)etil)acetamida;
- ((2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)metil)fosfonato de diisopropilo;
- hidrógeno((2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)metil)fosfonato de etilo;
- 25 2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)2-metilpropanoato de *terc*-butilo;
- 3-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)propanoato de *terc*-butilo;
- 30 ácido 2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)acético;
- ácido 3-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)propanoico;
- 2-(1-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-hidroxi)etil)acetamida;
- 35 ácido 2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)2-metilpropanoico;
- N-(2-amino-2-oxoetil)-2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida.
- 40 Algunos compuestos de fórmula I y algunos de sus productos intermedios tienen al menos un centro asimétrico en su estructura. Este centro asimétrico puede presentarse en una configuración R o S, dicha notación R y S se usa de acuerdo con las reglas descritas en Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-13.
- 45 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriores y exhibe efectos toxicológicos mínimos o no indeseables. Las "sales farmacéuticamente aceptables" según la invención incluyen formas de sales de ácido o base no tóxicas, terapéuticamente activas, que los compuestos de fórmula I son capaces de formar.
- 50 La forma de sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I que se produce en su forma libre como una base puede obtenerse tratando la base libre con un ácido apropiado 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, fórmico y similares (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahl& Camille G. Wermuth (Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta-Zürich, 2002, 329-345).
- 55 La forma de sal de adición de base de un compuesto de fórmula I que se produce en su forma de ácido puede obtenerse tratando el ácido con una base apropiada base tal como una base inorgánica, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, amoniaco y similares; o una base orgánica tal como por ejemplo, L-arginina, etanolamina, betaína, benzatina, morfina y similares. (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahl& Camille G. Wermuth (Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta-Zürich, 2002, 329-345).
- 60 Los compuestos de fórmula I y sus sales pueden estar en la forma de un solvato, que se incluye dentro del alcance de la presente invención. Tales solvatos incluyen por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.
- 65

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

5 Los compuestos según la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Aunque no se indica de manera explícita en la fórmula anterior, se pretende que tales formas se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

10 Los compuestos de la invención se indican para su uso en el tratamiento o prevención de estados en los que es probable que haya un componente que implique al receptor de tipo 1 del receptor de N-formilpéptido tal como se expone en las reivindicaciones.

15 En otra realización, existen composiciones farmacéuticas divulgadas que incluyen al menos un compuesto de la invención en un portador farmacéuticamente aceptable.

20 En una realización adicional de la invención, existen compuestos proporcionados para su uso en métodos para tratar trastornos asociados con la modulación del receptor de tipo 1 del receptor de N-formilpéptido tal como se expone en las reivindicaciones.

Tales métodos pueden realizarse, por ejemplo, administrando a un sujeto que lo necesita una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

25 Las utilidades terapéuticas de los moduladores del receptor de tipo 1 del receptor de N-formilpéptido son enfermedades inflamatorias oculares que incluyen, pero no se limitan a, degeneración macular húmeda y seca relacionada con la edad (ARMD), uveítis, queratoconjuntivitis seca, queratitis, enfermedad ocular alérgica y estados que afectan a la parte posterior del ojo, tal como maculopatías y degeneración retiniana incluyendo degeneración no exudativa relacionada con la edad, degeneración exudativa relacionada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía diabética (proliferativa), retinopatía del prematuro (ROP), neuroretinopatía macular aguda, corioretinopatía serosa central, edema macular quistoide y edema macular diabético; queratitis infecciosa, uveítis, queratitis herpética, angiogénesis corneal, linfangiogénesis, uveítis, retinitis, y coroiditis tales como epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigón, infecciosa (sífilis, enfermedad de Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome múltiple de puntos blancos evanescentes (mewds), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, fibrosis subretiniana y síndrome de uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagiand Harada; enfermedades vasculares/enfermedades exudativas tales como enfermedad oclusiva arterial retiniana, oclusión venosa retiniana central, edema macular quistoide, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión venosa retiniana en rama, cambios en el fondo de ojo por hipertensión, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales retinianos, enfermedad de Coat, telangiectasis parafoveal, oclusión venosa hemiretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria retiniana central, oclusión de la arteria retiniana en rama, enfermedad de la arteria carótida (CAD), angeítis en rama escarchada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreoretinopatía exudativa familiar y enfermedad de Eales; estados traumáticos/quirúrgicos tales como oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de retina, trauma, estados producidos por láser, estados producidos por terapia fotodinámica, fotocoagulación, hipoperfusión durante cirugía, retinopatía por radiación y retinopatía por trasplante de médula ósea; trastornos proliferativos tales como retinopatía vítrea proliferativa y membranas epiretinianas, y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (POHS), enoftalmia, toxoplasmosis, enfermedades retinianas asociadas con infección por VIH, enfermedad coroidea asociada con infección por VIH, enfermedad uveítica asociada con infección por VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana externa progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa y miasis; trastornos genéticos tales como retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de conos, enfermedad de Stargardt y fondo flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia en patrón del epitelio pigmentado retiniano, retinosquisis ligada al cromosoma X, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia del cristalino de Bietti y pseudoxantoma elástico; desgarros/orificios retinianos tales como desprendimiento de retina, orificio macular y desgarro retiniano gigante; tumores tales como enfermedad retiniana asociada con tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentado retiniano, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y epitelio pigmentado retiniano, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma retiniano y tumores linfáticos intraoculares; y otras enfermedades diversas que afectan a la parte posterior del ojo tales como coroidopatía puntiforme interna, epitelopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica y epitelitis pigmentaria retiniana interna, enfermedades inflamatorias sistémicas tales como accidente cerebrovascular, arteriopatía coronaria, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, infecciones retrovirales mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares incluyendo 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, sepsis, enfermedad intestinal inflamatoria, caquexia, angina de pecho, inflamación corneal

posquirúrgica, blefaritis, MGD, cicatrización dérmica, quemaduras, rosácea, dermatitis atópica, acné, psoriasis, dermatitis seborreica, queratosis actínica, verrugas víricas, fotoenvejecimiento artritis reumatoide y trastornos inflamatorios relacionados, alopecia, glaucoma, oclusión venosa en rama, degeneración macular viteliforme de Best, retinitis pigmentosa, vitreoretinopatía proliferativa (PVR), y cualquier otra enfermedad degenerativa de o bien los fotorreceptores o bien el RPE (Perretti, Mauro *et al.* Pharmacology & Therapeutics 127 (2010) 175-188.)

Estos compuestos son útiles para el tratamiento de mamíferos, incluyendo humanos, con una gama de estados y enfermedades que se alivian por la modulación del receptor de tipo 1 del receptor de N-formilpéptido: incluyendo, pero sin limitarse al tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares: degeneración macular húmeda y seca relacionada con la edad (ARMD), uveítis, queratoconjuntivitis seca, queratitis, enfermedad ocular alérgica y estados que afectan a la parte posterior del ojo, tal como maculopatías y degeneración retiniana incluyendo degeneración no exudativa relacionada con la edad, degeneración exudativa relacionada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía diabética (proliferativa), retinopatía del prematuro (ROP), neuroretinopatía macular aguda, corioretinopatía serosa central, edema macular quistoide y edema macular diabético; queratitis infecciosa, uveítis, queratitis herpética, angiogénesis corneal, linfangiogénesis, uveítis, retinitis, y coroiditis tales como epitelio patía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigón, infecciosa (sífilis, enfermedad de Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome múltiple de puntos blancos evanescentes (mewds), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpigiosa, fibrosis subretiniana y síndrome de uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi y Harada; enfermedades vasculares/enfermedades exudativas tales como enfermedad oclusiva arterial retiniana, oclusión venosa retiniana central, edema macular quistoide, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión venosa retiniana en rama, cambios en el fondo de ojo por hipertensión, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales retinianos, enfermedad de Coat, telangiectasis parafoveal, oclusión venosa hemiretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria retiniana central, oclusión de la arteria retiniana en rama, enfermedad de la arteria carótida (CAD), angeítis en rama escarchada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreoretinopatía exudativa familiar y enfermedad de Eales; estados traumáticos/quirúrgicos tales como oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de retina, trauma, estados producidos por láser, estados producidos por terapia fotodinámica, fotocoagulación, hipoperfusión durante cirugía, retinopatía por radiación y retinopatía por trasplante de médula ósea; trastornos proliferativos tales como retinopatía vítea proliferativa y membranas epiretinianas y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (POHS), endoftalmia, toxoplasmosis, enfermedades retinianas asociadas con infección por VIH, enfermedad coroidea asociada con infección por VIH, enfermedad uveítica asociada con infección por VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana externa progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa y miiasis; trastornos genéticos tales como retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de conos, enfermedad de Stargardt y fondo flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia en patrón del epitelio pigmentado retiniano, retinosquiasis ligada al cromosoma X, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia del cristalino de Bietti y pseudoxantoma elástico; desgarramientos/orificios retinianos tales como desprendimiento de retina, orificio macular, y desgarramiento retiniano gigante; tumores tales como enfermedad retiniana asociada con tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentado retiniano, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y epitelio pigmentado retiniano, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma retiniano y tumores linfáticos intraoculares; y otras enfermedades diversas que afectan a la parte posterior del ojo tales como coroidopatía puntiforme interna, epitelio patía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica, y epitelitis pigmentaria retiniana interna, enfermedades inflamatorias sistémicas tales como accidente cerebrovascular, arteriopatía coronaria, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, infecciones retrovirales mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares incluyendo 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, sepsis, enfermedad intestinal inflamatoria, caquexia, angina de pecho, inflamación corneal posquirúrgica, blefaritis, MGD, cicatrización dérmica, quemaduras, rosácea, dermatitis atópica, acné, psoriasis, dermatitis seborreica, queratosis actínica, verrugas víricas, fotoenvejecimiento artritis reumatoide y trastornos inflamatorios relacionados, alopecia, glaucoma, oclusión venosa en rama, degeneración macular viteliforme de Best, retinitis pigmentosa, vitreoretinopatía proliferativa (PVR), y cualquier otra enfermedad degenerativa de o bien los fotorreceptores o bien el RPE.

En todavía otra realización de la invención, se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar trastornos asociados con la modulación del receptor FPRL-1 tal como se expone en las reivindicaciones. Tales métodos pueden realizarse, por ejemplo, administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o cualquier combinación de los mismos, o sales, hidratos, solvatos, formas cristalinas e isómeros individuales, enantiómeros y diastereómeros farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares incluyendo, pero sin limitarse a, uveítis, queratoconjuntivitis seca, queratitis, enfermedad ocular alérgica y estados

que afectan a la parte posterior del ojo, tal como maculopatías y degeneración retiniana incluyendo degeneración no exudativa relacionada con la edad, degeneración exudativa relacionada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, neuroretinopatía macular aguda, corioretinopatía serosa central, edema macular quistoide y edema macular diabético; queratitis infecciosa, uveítis, queratitis herpética, angiogénesis corneal, linfangiogénesis, uveítis, retinitis, y coroiditis tales como epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigón, infecciosa (sífilis, enfermedad de Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome múltiple de puntos blancos evanescentes (mewds), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpigínea, fibrosis subretiniana y síndrome de uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi y Harada; enfermedades vasculares/enfermedades exudativas tales como enfermedad oclusiva arterial retiniana, oclusión venosa retiniana central, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión venosa retiniana en rama, cambios en el fondo de ojo por hipertensión, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales retinianos, enfermedad de Coat, telangiectasis parafoveal, oclusión venosa hemiretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria retiniana central, oclusión de la arteria retiniana en rama, enfermedad de la arteria carótida (CAD), angiitis en rama escarchada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreoretinopatía exudativa familiar y enfermedad de Eales; estados traumáticos/quirúrgicos tales como oftalmía simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de retina, trauma, estados producidos por láser, estados producidos por terapia fotodinámica, fotocoagulación, hipoperfusión durante cirugía, retinopatía por radiación y retinopatía por trasplante de médula ósea; trastornos proliferativos tales como retinopatía vítrea proliferativa y membranas epiretinianas y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (POHS), endoftalmia, toxoplasmosis, enfermedades retinianas asociadas con infección por VIH, enfermedad coroidea asociada con infección por VIH, enfermedad uveítica asociada con infección por VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana externa progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa y miasis; trastornos genéticos tales como retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de conos, enfermedad de Stargardt y fondo flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia en patrón del epitelio pigmentado retiniano, retinosquiasis ligada al cromosoma X, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia del cristalino de Bietti, y pseudoxantoma elástico; desgarramientos/orificios retinianos tales como desprendimiento de retina, orificio macular y desgarramiento retiniano gigante; tumores tales como enfermedad retiniana asociada con tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentado retiniano, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y epitelio pigmentado retiniano, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma retiniano y tumores linfáticos intraoculares; y otras enfermedades diversas que afectan a la parte posterior del ojo tales como corioidopatía puntiforme interna, epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica, y epitelitis pigmentaria retiniana interna, enfermedades inflamatorias sistémicas tales como accidente cerebrovascular, arteriopatía coronaria, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, infecciones retrovirales mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares incluyendo 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, sepsis, enfermedad intestinal inflamatoria, caquexia, angina de pecho, inflamación corneal posquirúrgica, blefaritis, MGD, cicatrización dérmica, quemaduras, rosácea, dermatitis atópica, acné, psoriasis, dermatitis seborreica, queratosis actínica, verrugas víricas, fotoenvejecimiento artritis reumatoide y trastornos inflamatorios relacionados, alopecia, glaucoma, oclusión venosa en rama, degeneración macular viteliforme de Best, retinitis pigmentosa, vitreoretinopatía proliferativa (PVR), y cualquiera otra enfermedad degenerativa de o bien los fotorreceptores o bien el RPE.

La cantidad real del compuesto que va a administrarse en cualquier caso dado se determinará por un médico teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, tales como la gravedad del estado, la edad y peso del paciente, el estado físico general del paciente, la causa del estado y la vía de administración.

Al paciente se le administrará el compuesto por vía oral en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, líquido, cápsula, polvo o similares, u otras vías pueden ser deseables o necesarias, particularmente si el paciente padece náuseas. Tales otras vías pueden incluir, sin excepción, medios de administración transdérmica, parenteral, subcutánea, intranasal, a través de una endoprótesis de implante, intratecal, intravítrea, tópica en el ojo, de regreso al ojo, intramuscular, intravenosa e intrarectal. De manera adicional, las formulaciones pueden diseñarse para retrasar la liberación del compuesto activo a lo largo de un periodo de tiempo dado, o para controlar cuidadosamente la cantidad de fármaco liberada en un tiempo dado durante el transcurso de la terapia.

En otra realización de la divulgación, se proporcionan composiciones farmacéuticas incluyendo al menos un compuesto de la invención en un portador farmacéuticamente aceptable del mismo. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que el portador, diluyente o excipiente tienen que ser compatibles con los otros componentes de la formulación y no ser perjudiciales para el receptor de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden usarse en forma de un sólido, una disolución, una emulsión, una dispersión, un parche, una micela, un liposoma, y similares, en las que la composición resultante contiene uno o más compuestos de la presente invención, como un principio activo, en mezcla con un excipiente o portador orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones enterales o parenterales. Los compuestos de la

invencción pueden combinarse, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables habituales, no tóxicos para comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones, y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los portadores que pueden usarse incluyen glucosa, lactosa, goma arábiga, 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 portadores adecuados para su uso la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida. Además pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. Los compuestos de la invencción se incluyen en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el estado del proceso o de la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos según la divulgación puede estar en una forma adecuada para uso oral, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina, agentes aromatizantes tales como menta piperita, aceite de gaulteria o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente finas y agradables. Los comprimidos que contienen los compuestos de la invencción en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos también pueden fabricarse por métodos conocidos. Los excipientes usados pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; (2) agentes de granulación y desintegración tales como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; (3) agentes de unión 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 ser no recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

En algunos casos, las formulaciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina duras en las que los compuestos de la invencción se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. Además pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blandas en las que los compuestos de la invencción se mezclan con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según métodos conocidos usando agentes humectantes o dispersantes adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Aceites fijos, estériles se emplean de manera convencional como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, ácidos grasos (incluyendo ácido oleico), aceites vegetales naturales como el aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, etc., o vehículos grasos sintéticos como oleato de etilo o similares. Se pueden incorporar tampones, conservantes, antioxidantes y similares según se requiera.

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

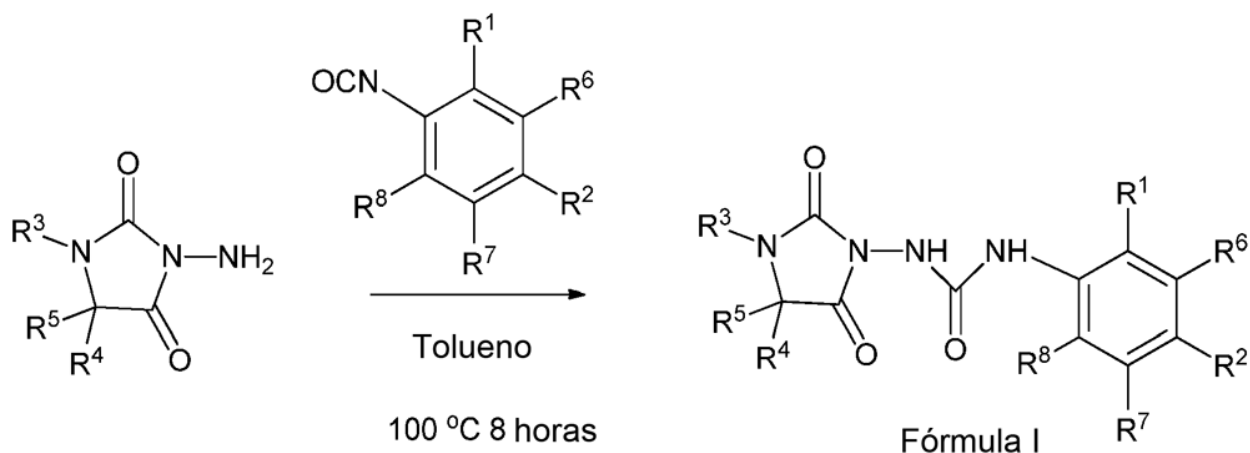
Dado que los sujetos individuales pueden presentar una amplia variación en la gravedad de los síntomas y cada medicamento tiene sus características terapéuticas únicas, el modo preciso de administración y la dosificación empleada para cada sujeto se deja a la discreción del profesional.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento son útiles como medicamentos en mamíferos, incluyendo humanos, para el tratamiento de enfermedades y/o alivio de estados que son sensibles al tratamiento mediante agonistas o antagonistas funcionales del receptor de tipo 1 del receptor de N-formilpéptido (FPRL-1). Por tanto, en realizaciones adicionales de la invencción, se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar un trastorno asociado con la modulación del receptor de tipo 1 del receptor de N-formilpéptido (FPRL-1) tal como se expone en las reivindicaciones. Tales métodos pueden realizarse, 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 invencción. Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de la composición farmacéutica que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto que lo necesite y que está siendo buscado por el investigador, veterinario, médico u otro clínico. En algunas realizaciones, el sujeto que lo necesita es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es humano.

La presente divulgación se refiere también a procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la divulgación se pueden preparar de manera análoga a los métodos convencionales, como entiende el experto en la técnica de la química orgánica sintética. El esquema de síntesis 1 expuesto a continuación, ilustra cómo se pueden hacer los compuestos de acuerdo con la invención.

5

Esquema 1



Los compuestos dentro del alcance de la invención pueden prepararse como se representa en el esquema 1. En general, una 3-amino-2,4-imidazolidindiona, puede hacerse reaccionar con un fenilisocianato en tolueno a 100°C para proporcionar compuestos de fórmula I. En esta etapa, los expertos en la técnica apreciarán que muchos compuestos adicionales que se encuentran dentro del alcance de la invención pueden prepararse realizando diversas reacciones químicas comunes. Los detalles de ciertas transformaciones químicas específicas se proporcionan en los ejemplos.

10

Los expertos en la materia podrán modificar y/o adaptar rutinariamente el siguiente esquema para sintetizar cualquier compuesto de la descripción cubierta por la fórmula I.

15

Descripción detallada de la invención

Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son solo a modo de ejemplo y explicativas, y no son restrictivas de la invención reivindicada. Tal como se usa en el presente documento, el uso del singular incluye el plural, a menos que se indique específicamente lo contrario.

20

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

25

30

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

35

Los siguientes ejemplos son sólo con propósitos ilustrativos y no se prevé, ni deben considerarse como limitativos de la invención de ninguna manera. Tal como será evidente para los expertos en la técnica, pueden obtenerse formas isoméricas individuales mediante la separación de mezclas de los mismos de manera convencional. Por ejemplo, en el caso de isómeros diastereoisoméricos, puede emplearse la separación cromatográfica.

40

Los nombres de los compuestos se generaron con ACD versión 12.5; los nombres de algunos productos intermedios y reactivos usados en los ejemplos se generaron con software tales como Chem Bio Draw Ultra versión 12.0, ACD versión 12.5 o Auto Nom 2000 de MDL ISIS Draw 2.5 SP1

45

En general, la caracterización de los compuestos se realizó mediante espectros de RMN, que se registraron en Varian a 300 ó 600 MHz y se adquirieron a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se dan en ppm en referencia o bien a TMS interno o bien a la señal del disolvente. La rotación óptica se registró en un polarímetro 341 de Perkin Elmer, 589 nm a 20°C, lámpara Na/Hal.

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

Habitualmente, los compuestos de la descripción se purificaron mediante cromatografía en columna (Auto-columna) en Teledyne-ISCO CombiFlash con una columna de sílice, a menos que se indique lo contrario.

15 Los enantiómeros de los compuestos racémicos se separaron mediante cromatografía líquida de alta presión en fase estacionaria.

Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos:

20 Et₃N trietilamina

THF tetrahidrofurano

h horas

25 DEA dietanolamina

CF₃CO₂H ácido trifluoroacético

30 MgSO₄ sulfato de magnesio

CH₂Cl₂ diclorometano

EtOAc acetato de etilo

35 NaHCO₃ bicarbonato de sodio

CDCl₃ cloroformo deuterado

40 MeOH metanol

CD₃OD metanol deuterado

HCl ácido clorhídrico

45 (NH₄)₂CO₃ carbonato de amonio

KCN cianuro de potasio

50 K₂CO₃ carbonato de potasio

DMSO dimetilsulfonamida

Pd(OAc)₂ acetato de paladio

55 DDQ 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona

TA temperatura ambiente

60 i-PrMgCl-THF cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano

EtOH etanol

DMF dimetilformamida

65 NH₃ amonio

KOH hidróxido de potasio

DMAP 4-Dimetilaminopiridina

5

LiOH hidróxido de litio

CICO₂Et cloroformiato de etilo

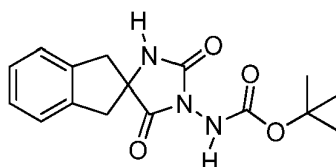
10 Los siguientes procedimientos de síntesis ilustran cómo pueden elaborarse compuestos según la divulgación. Los expertos en la técnica podrán modificar y/o adaptar de manera rutinaria los siguientes esquemas para sintetizar cualquier compuesto de la divulgación cubierto por la fórmula I.

Ejemplo 1

15

Producto intermedio 1

(2,5-Dioxo-1',3'-dihidroespiro[imidazolidin-4,2'-inden]-1-il)carbamato de *terc*-butilo



20

A una disolución de di-1H-imidazol-1-il-metanona CAS 530-62-1 (486 mg, 3 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió una disolución de ácido hidrazinacarboxílico de éster 1,1-dimetileílico, CAS 870-46-2 (330 mg, 2,5 mmol) en dioxano (10 ml) y se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. Entonces, se añadió éster metílico del ácido 2-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico, CAS 199330-64-8 (570 mg, 2,5 mmol) como sólido a la reacción, seguido inmediatamente de Et₃N (505 mg, 5 mmol). Entonces se calentó la reacción hasta 65°C durante 4h. Se concentró la mezcla de reacción hasta ~15 ml, y se dejó estabilizar a temperatura ambiente. Se separó el producto intermedio 1 como un sólido blanco y se recogió mediante filtración.

25

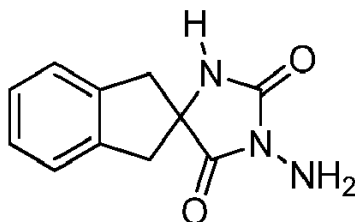
30 ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,50 (s, 9H), 3,16 (d a, J = 15 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 15 Hz, 2H), 7,23 (s a, 4H).

Ejemplo 2

35

Producto intermedio 2

1-Amino-1',3'-dihidroespiro[imidazolidin-4,2'-inden]-1-il)-2,5-diona



40 A un producto intermedio 1 frío (-78°C) (300 mg, 0,94 mmol) se le añadió CF₃CO₂H (3 ml). Entonces se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la mezcla de reacción con agitación se calentara a temperatura ambiente. Después de 30 min, se retiró todo el CF₃CO₂H y se extinguió la mezcla bruta mediante NaHCO₃ ac. hasta que fue alcalina. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron con MgSO₄, y se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se aisló el producto intermedio 2.

45

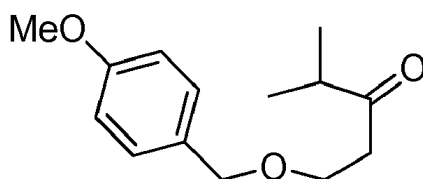
¹H RMN (CD₃OD): δ 3,10 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 3,51 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 7,19-7,25 (m, 4H).

Ejemplo 3

50

Producto intermedio 3

1-((4-Metoxibencil)oxi)-4-metilpentan-3-ona



A una disolución fría (0°C) de 1-hidroxi-4-metilpentan-3-ona CAS 132350-33-5 (580 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) se le añadió ácido canforsulfónico (58 mg) seguido de una disolución de 4-metoxibencil-2,2,2-tricloroacetimidato CAS 89238-99-3 (1,42 g, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) y se agitó a TA durante 16 h. Se extinguió la reacción añadiendo NaHCO₃ ac. (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice utilizando EtOAc en hexano como eluyente. Se aisló el producto intermedio 3 como un aceite incoloro.

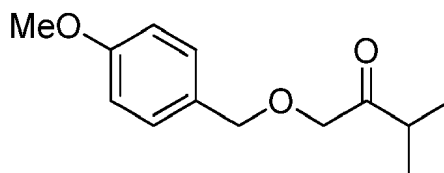
¹H RMN (CDCl₃): δ 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 2,50-2,67 (m, 1H), 2,74 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,84-6,89 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 2H).

Ejemplo 4

15

Producto intermedio 4

1-((4-Metoxibencil)oxi)-3-metilbutan-2-ona



20

A una disolución fría (-78°C) de N-metoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-N-metilacetamida CAS 191731-32-5 (856 mg, 3,6 mmol) en THF (10 ml) se le añadió disolución de i-PrMgCl-THF. Entonces se calentó la reacción hasta TA, y se agitó durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción en HCl 2 N frío y se extrajo con EtOAc, se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía de gel de sílice utilizando EtOAc en hexano. Se aisló el producto intermedio 4 como un aceite incoloro.

25

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,08 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 2,70-2,91 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

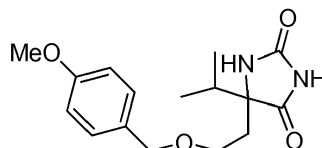
30

Ejemplo 5

Producto intermedio 5

5-iso-Propil-5-(2-((4-metoxibencil)oxi)etil)imidazolidin-2,4-diona

35



Se calentó una mezcla de producto intermedio 3 (1,82 g, 10 mmol), (NH₄)₂CO₃ (4,24 g, 40 mmol), KCN (2,5 g, 37,5 mmol) y EtOH (20 ml) hasta 60°C durante 15h. Se filtró la mezcla bruta a través de una columna corta de Celite. Entonces se eliminó el disolvente a presión reducida y se aisló el producto intermedio 5 como un sólido.

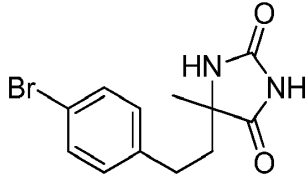
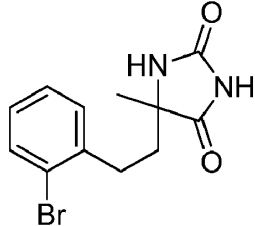
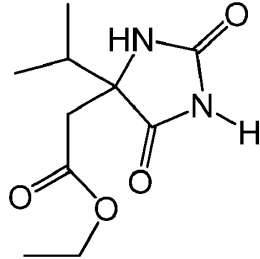
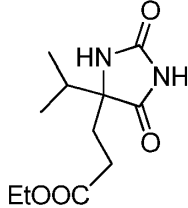
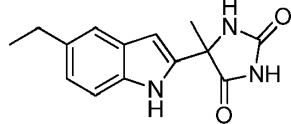
40

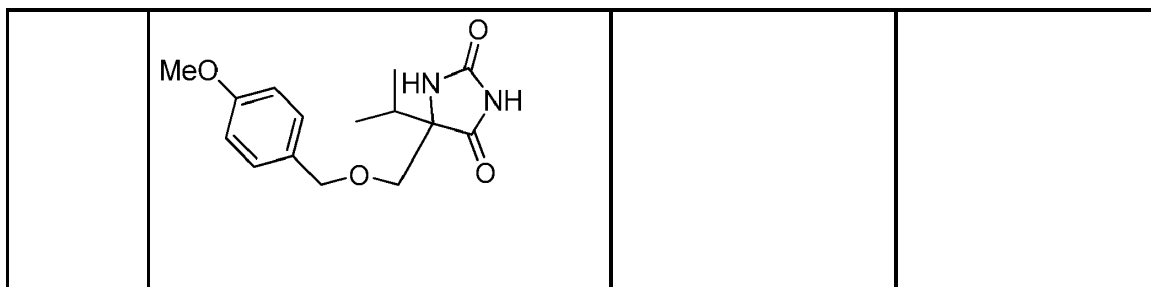
¹H RMN (CDCl₃): δ 0,94 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,90-2,21 (m, 3H), 3,41-3,60 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80-6,90 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 2H).

45 Se prepararon los productos intermedios 6 a 10 de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 para el producto intermedio 5. Los materiales de partida usados y los resultados se tabulan a continuación en la tabla 1.

Tabla 1

Prod.	Nombre IUPAC	Material de partida	¹ H RMN δ (ppm)
-------	--------------	---------------------	----------------------------

interm. n.º	Estructura		
6	5-(4-Bromofenil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona 	4-(4-bromofenil)butan-2-ona CAS 89201-84-3	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 1,36 (s, 3H), 1,78 -1,87 (m, 1H), 1,90-2,02 (m, 1H), 2,38-2,45 (m, 1H), 2,58-2,65 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 2H).
7	5-(2-Bromofenil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona 	4-(2-bromofenil)butan-2-ona CAS 3506-68-1	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 1,42 (s, 3H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 2,58-2,66 (m, 1H), 2,80-2,88 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H).
8	2-(4-Isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetato de etilo 	4-metil-3-oxopentanoato de etilo CAS 7152-15-0	¹ H RMN (DMSO-d ₆): δ 0,80 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,82 (sept, J = 7,5 Hz, 1H), 2,70 (m, 2H), 4,03 (m, 2H).
9	3-(4-Isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)propanoato de etilo 	Ácido hexanoico de éster 5-metil-4-oxo-etílico CAS 54857-48-6	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 0,91 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,90 - 2,38 (m, 5H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H).
10	5-(5-Etil-1-H-indol-2-il)-5-metilimidazolidin-2,4-diona 	1-(5-etil-1-H-indol-2-il)etanona CAS 16244-23-8	¹ H RMN (600 MHz, CD ₃ OD): 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,84 (s, 3H), 2,69 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H).
11	5-iso-Propil-5-(2-((4-metoxibencil)oxi)metil)imidazolidin-2,4-diona	Producto intermedio 4	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 0,88 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,94-2,07 (m, 1H), 3,62 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

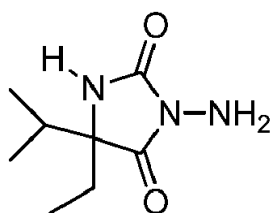


Ejemplo 6

Producto intermedio 12

5

3-Amino-5-etil-5-isopropylimidazolidin-2,4-diona

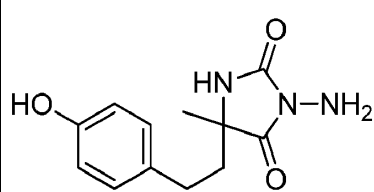
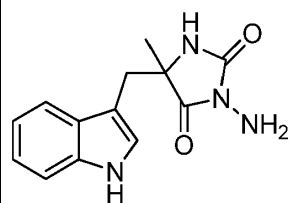


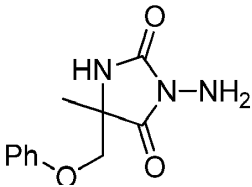
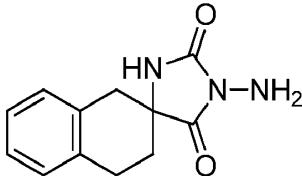
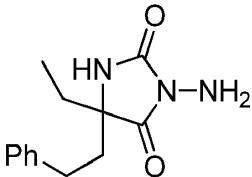
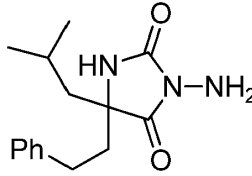
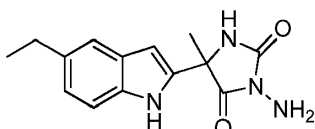
10 Se calentó una mezcla de 5-etil-5-(1-metiletil)-2,4-imidazolidinadiona CAS 98492-91-2 (2,47 g, 14,53 mmol) e hidrazina hidratada (10 ml) a 150°C en un tubo sellado durante 5 días. Se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice usando MeOH : CH₂Cl₂ (1:19). El producto intermedio 12 se aisló como un sólido blanco.

15 ¹H RMN (CD₃OD): δ 0,78-0,92 (m, 6H), 0,95 (d, J = 6,00 Hz, 3H), 1,78 (q, J = 7,33 Hz, 2H), 1,96-2,06 (m, 1H).

Se prepararon los productos intermedios 13 a 19 de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 6 para el producto intermedio 12. El material de partida usado y los resultados se tabulan en la tabla 2.

20 Tabla 2

Prod. interm. n.º	Nombre IUPAC Estructura	Material de partida	¹ H RMN δ (ppm)
13	3-Amino-5-(4-hidroxifenil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona 	5-(4-hidroxifenil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona CAS 91567-45-2	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 1,39 (s, 3H), 1,80-1,92 (m, 1H), 1,98-2,42 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 6,66-6,70 (m, 2H), 6,90-7,05 (m, 2H).
14	5-((1H-indol-3-il)metil)-3-amino-5-metilimidazolidin-2,4-diona 	2,4-Imidazolidinadiona, 5-(1H-indol-3-ilmetil)- CAS 54585-06-7	¹ H RMN (600 MHz, CD ₃ OD): δ 1,49 (s, 3H), 3,05 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

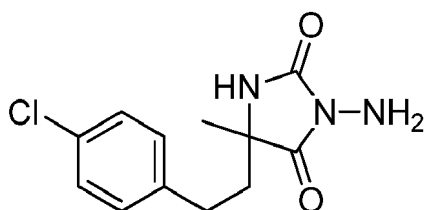
15	3-Amino-5-metil-5-(fenoximetil)imidazolidin-2,4-diona 	5-metil-5-(fenoximetil)imidazolidin-2,4-diona CAS 554445-55-5	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,44 (s, 3H), 4,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88-6,98 (m, 3H), 7,20-7,25 (m, 2H).
16	1-Amino-3',4'-dihidro-1'H-espiro[imidazolidin-4,2'-naftaleno]-2,5-diona 	3',4'-dihidro-1'H-espiro[imidazolidin-4,2'-naftaleno]-2,5-diona CAS 52094-70-9	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,80-1,95 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,76-2,90 (m, 1H), 2,99 (dt, J = 8,1, 4,0 Hz, 2H), 3,22-3,27 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 4H).
17	3-Amino-5-etil-5-fenetilimidazolidin-2,4-diona 	5-etil-5-fenetilimidazolidin-2,4-diona CAS 857817-27-7	^1H RMN (CD_3OD): δ 0,85-0,95 (m, 3H), 1,65-2,15 (m, 4H), 2,44 (dt, J = 12,6, 5,6 Hz, 1H), 2,62 (dt, J = 12,4, 4,8 Hz, 1H), 7,12-7,19 (m, 3H), 7,21-7,29 (m, 2H).
18	3-Amino-5-isobutil-5-fenetilimidazolidin-2,4-diona 	5-isobutil-5-fenetilimidazolidin-2,4-diona CAS 858206-01-6	^1H RMN (CD_3OD): δ 0,80-1,00 (m, 6H), 1,55-1,90 (m, 5H), 2,25-2,45 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,25-7,29 (m, 2H).
19	3-Amino-5-(5-etil-1-H-indol-2-il)-5-metilimidazolidin-2,4-diona 	Producto intermedio 10	^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,82 (s, 3H), 2,66 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,90-7,0 (m, 1H), 7,15-7,31 (m, 2H).

Ejemplo 7

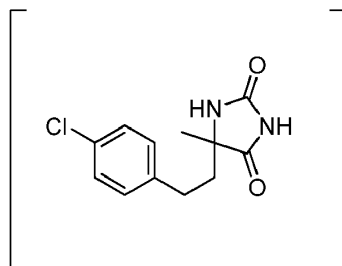
Producto intermedio 20

5

3-Amino-5-(4-clorofenetil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona



Se calentó una mezcla de 4-(4-clorofenil)butan-2-ona CAS 3506-75-0 (1,82 g, 10 mmol), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (4,24 g, 40 mmol), KCN (2,5 g, 37,5 mmol) y EtOH (20 ml) hasta 60°C durante 15 h. Se filtró la mezcla bruta a través de una columna corta de Celite. Entonces se eliminó el disolvente a presión reducida.

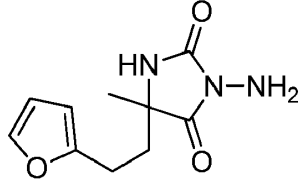
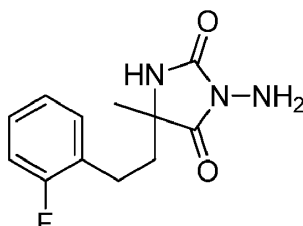
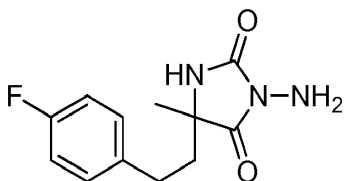


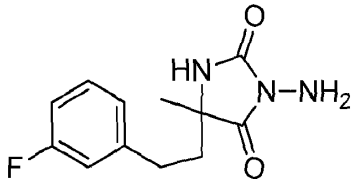
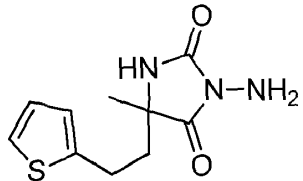
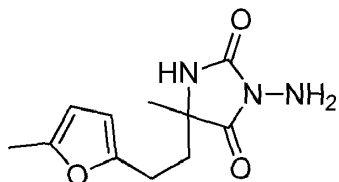
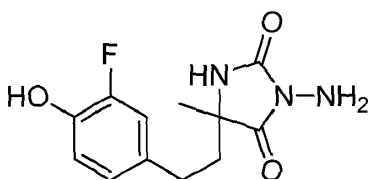
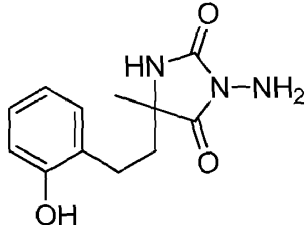
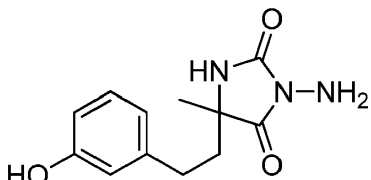
5 Se aisló el producto intermedio 5-(4-clorofenil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona como un sólido marrón. Se calentó una mezcla de 5-(4-clorofenil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona (400 mg, 1,9 mmol) e hidrazina hidratada (4 ml) hasta 100°C durante 5 h en un tubo sellado. Se purificó esta mezcla mediante cromatografía de gel de sílice utilizando MeOH en CH_2Cl_2 como eluyente, y se aisló el producto intermedio 20 como un sólido blanco.

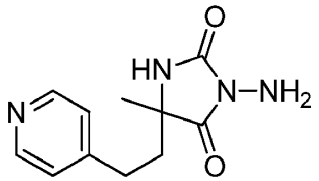
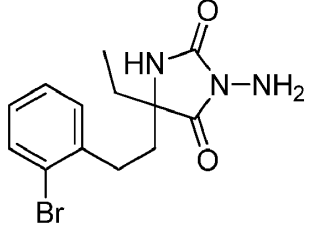
^1H RMN (CD_3OD): δ 1,40 (s, 3H), 1,82-1,95 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 1H), 2,40-2,46 (m, 1H), 2,58-2,66 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

15 Se prepararon los productos intermedios 21 a 31 de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 7 para el producto intermedio 20. Los materiales de partida usados y los resultados se tabulan a continuación en la tabla 3.

Tabla 3

Prod. interm. n.º	Nombre IUPAC Estructura	Material de partida	^1H RMN δ (ppm) para Compuesto
21	3-Amino-5-(2-furan-2-il)etil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona 	4-(furan-2-il)butan-2-ona CAS 699-17-2	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,32 (s, 3H), 1,82-1,90 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 1H), 2,48-2,49 (m, 2H), 5,99-6,03 (m, 1H), 6,27 (dd, $J = 3,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H).
22	3-Amino-5-(2-fluorofenil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona 	4-(2-fluorofenil)butan-2-ona CAS 63416-65-9	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,41 (s, 3H), 1,83-1,93 (m, 1H), 2,05-2,08 (m, 1H), 2,42-2,51 (m, 1H), 2,62-2,71 (m, 1H), 7,01 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H).
23	3-Amino-5-(4-fluorofenil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona 	4-(4-fluorofenil)butan-2-ona CAS 63416-61-5	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,40 (s, 3H), 1,80-2,10 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 1H), 6,97 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,15 (dd, $J = 9,0, 5,4$ Hz, 2H).

24	3-Amino-5-(3-fluorofenil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona 	4-(3-fluorofenil)butan-2-ona CAS 3508-77-2	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,41 (s, 3H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,05-2,10 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 6,82-6,94 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,27 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H).
25	3-Amino-5-metil-5-(2-(tiofen-2-il)etil)imidazolidin-2,4-diona 	4-(tiofen-2-il)butan-2-ona CAS 59594-93-3	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,40 (s, 3H), 1,96-2,10 (m, 1H), 2,10-2,16 (m, 1H), 2,66-2,72 (m, 1H), 2,68-2,88 (m, 1H), 6,77-6,80 (m, 1H), 6,86-6,91 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H).
26	3-Amino-5-metil-5-(2-(5-metilfuran-2-il)etil)imidazolidin-2,4-diona 	4-(5-metilfuran-2-il)butan-2-ona CAS 13679-56-6	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,38 (s, 3H), 1,89-1,98 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,39-2,50 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 5,82-5,90 (m, 2H).
27	3-Amino-5-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona 	4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)butan-2-ona CAS 173851-92-8	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,40 (s, 3H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,94-2,10 (m, 1H), 2,25-2,45 (m, 1H), 2,50-2,70 (m, 1H), 6,72-6,89 (m, 3H).
28	3-Amino-5-(2-hidroxifenil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona 	4-(2-hidroxifenil)butan-2-ona CAS 61844-32-4	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,40 (s, 3H), 1,76-2,15 (m, 2H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,60-2,74 (m, 1H), 6,68-6,75 (m, 2H), 6,97-7,05 (m, 2H).
29	3-Amino-5-(3-hidroxifenil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona 	4-(3-hidroxifenil)butan-2-ona CAS 56363-73-6	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,40 (s, 3H), 1,80-1,93 (m, 1H), 1,95-2,03 (m, 1H), 2,38 (dt, $J = 12,8$, 5,0 Hz, 1H), 2,59 (dt, $J = 12,8$, 5,0 Hz, 1H), 6,56-6,65 (m, 3H), 7,02-7,10 (m, 1H).

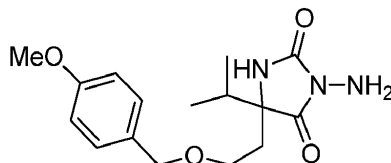
30	3-Amino-5-metil-5-2-(piridin-4-il)etil)imidazolidin-2,4-diona 	4-(piridin-4-il)butan-2-ona CAS 35250-71-6	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,42 (s, 3H), 1,87-2,02 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 2,50-2,58 (m, 1H), 2,62-2,70 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 8,36-8,45 (m, 2H).
31	3-Amino-5-(2-bromofenetil)-5-etil)imidazolidin-2,4-diona 	1-(2-bromofenil)pentan-3-ona CAS 97640-57-8	^1H RMN (CD_3OD): δ 0,91 (t, J = 1,64-1,94 (m, 6H), 2,00 (td, J = 9,3, 5,1 Hz, 1H), 2,61 (td, J = 9,9, 5,1 Hz, 1H), 2,84 (td, J = 9,9, 5,1 Hz, 1H), 7,07-7,131 (m, 1H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

Ejemplo 8

Producto intermedio 32

5

3-Amino-5-isopropil-5-(2-((4-metoxibencil)oxi)etil)imidazolidin-2,4-diona



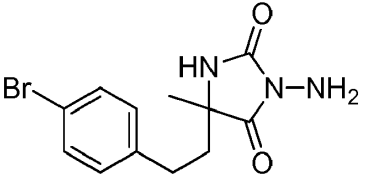
- 10 Se calentó una mezcla de producto intermedio 5 (320 mg, 1,05 mmol), se añadió K_2CO_3 , DMF (3 ml), THF (3 ml) hasta 70°C y *O*-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina CAS 17508-17-7 (224 mg, 1,55 mmol) en una porción. A intervalos de 15 minutos se añadieron *O*-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina CAS 17508-17-7 (112 mg cada vez) y K_2CO_3 (120 mg) cuatro veces. Se enfrió la mezcla hasta TA, se extrajo con EtOAc (70 ml), se lavó con K_2CO_3 ac., se secó (MgSO_4) y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto intermedio bruto mediante cromatografía de gel de sílice utilizando EtOAc en hexano como eluyente y se aisló el producto intermedio 32.

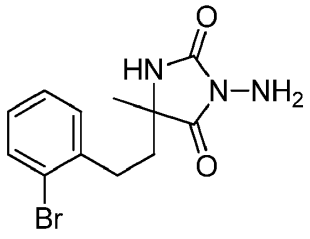
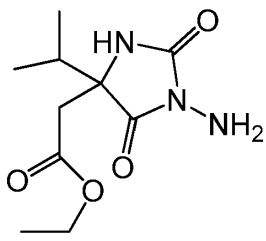
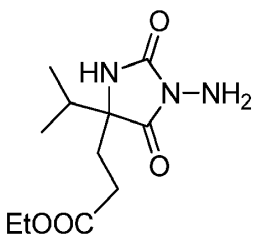
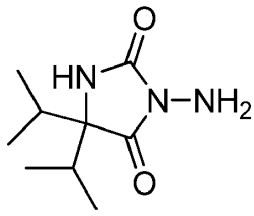
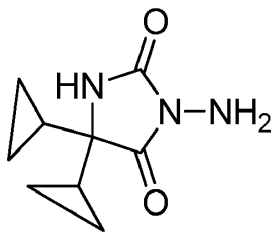
15

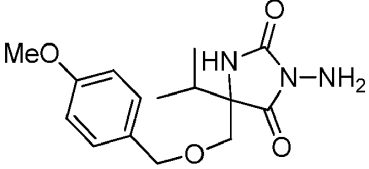
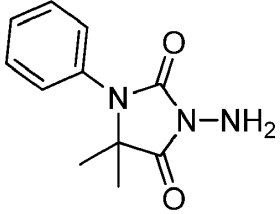
^1H RMN (CD_3OD): δ 0,86 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,94-2,00 (m, 2H), 2,18-2,22 (m, 1H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,26 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,82-6,90 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 2H).

- 20 Se prepararon los productos intermedios 33 a 39 de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 8 para el producto intermedio 32. Los materiales de partida usados y los resultados se tabulan a continuación en la tabla 4.

Tabla 4

Prod. interm. n.º	Nombre IUPAC Estructura	Material de partida	^1H RMN δ (ppm)
33	3-Amino-5-(4-bromofenetil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona 	Producto intermedio 6	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,40 (s, 3H), 1,83-1,92 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,58-2,67 (m, 1H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

34	3-Amino-5-(2-bromofenil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona 	Producto intermedio 7	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 1,43 (s, 3H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 2,56-2,66 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H).
35	2-(1-amino-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetato de etilo 	Producto intermedio 8	¹ RMN (DMSO-d ₆): δ 0,76 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,85 (sept, J = 7,5 Hz, 1H), 2,76 (m, 2H), 4,01 (m, 2H).
36	3-(1-amino-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)propanoato de etilo 	Producto intermedio 9	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 0,87 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,95-2,30 (m, 5H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H).
37	3-Amino-5,5-diisopropilimidazolidin-2,4-diona 	5,5-diisopropilimidazolidin-2,4-diona CAS 52532-01-1	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃): δ 2,23 (sept., 2H), 1,00 (d, 6H), 0,95 (d, 6H).
38	3-amino-5,5-diciclopropilimidazolidin-2,4-diona 	5,5-diciclopropil-2,4-imidazolidindiona CAS 7250-75-1	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃): δ 1,49 (m, 2H), 0,68-0,58 (m, 2H), 0,52-0,36 (m, 6H).

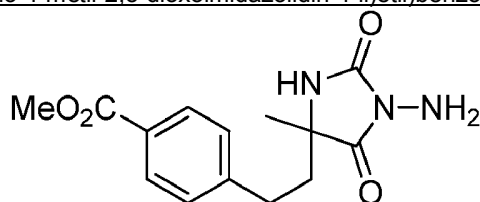
39	3-Amino-5-isopropil-5-(2-((4-metoxibencil)oxi)metil)imidazolidin-2,4-diona 	Intermedio 11	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 0,86 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,94-2,00 (m, 2H), 2,18-2,22 (m, 1H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,26 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,82-6,90 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 2H).
40	3-Amino-5,5-dimetil-1-fenilimidazolidin-2,4-diona 	5,5-dimetil-1-fenilimidazolidin-2,4-diona CAS 138027-72-2	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃): δ 7,52-7,40 (m, 3H), 7,29-7,22 (m, 2H), 1,49 (s, 6H).

Ejemplo 9

Producto intermedio 41

5

4-(2-(1-amino-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoato de metilo



10 Se hicieron burbujear el producto intermedio 33 (460 mg, 1,5 mmol), fosfina, 1,1'-(1,3-propanodiol)bis[1,1-diciclohexil-, tetrafluoroborato(1-) CAS 1002345-50-7 (40 mg, 0,08 mmol), Pd(OAc)₂ (9 mg), K₂CO₃ (600 mg, 4,5 mmol), tamices moleculares (4Å, 600 mg), DMSO (6 ml) con monóxido de carbono. Luego se añadió MeOH (250 mg) a la reacción y se cubrió la reacción con un septo de caucho y se insertó un globo lleno de monóxido de carbono en el septo. Se calentó la reacción hasta 75°C durante 16 h y se trató eliminando el disolvente a presión reducida, se purificó el bruto mediante cromatografía de gel de sílice usando el 5% de NH₃-MeOH 7 N y el 95% de CH₂Cl₂. Se aisló el

15 producto intermedio 41 como un sólido blanco.

¹H RMN (CD₃OD): δ 1,41 (s, 3H), 1,90-1,97 (m, 1H), 2,07-2,14 (m, 1H), 2,52-2,54 (m, 1H), 2,66-2,71 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 2H).

20 Se prepararon los productos intermedios 42 y 43 de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 9 para el producto intermedio 41. Los materiales de partida usados y los resultados se tabulan a continuación en la tabla 5.

Tabla 5

Prod. interm. n.º	Nombre IUPAC Estructura	Material de partida	¹ H RMN δ (ppm)
-------------------	-------------------------	---------------------	----------------------------

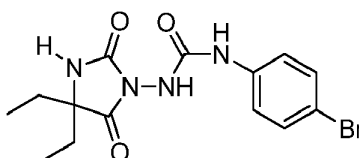
42	2-(2-(1-amino-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoato de metilo	Producto intermedio 34	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 1,41 (s, 3H), 1,82-2,10 (m, 2H), 2,64-2,80 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,45 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H).
43	2-(2-(1-amino-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoato de metilo	Producto intermedio 31	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,70-2,10 (m, 4H), 2,45-2,65 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 7,24-7,35 (m, 2H), 7,46 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo 10

Compuesto 1

5

1-(4-Bromofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea



10 Se calentó una mezcla de 3-amino-5,5-dietilimidazolidin-2,4-diona CAS 1007-61-0 (70 mg, 0,4 mmol), isocianato de 4-bromofenilo CAS 2493-02-9 (80 mg, 0,4 mmol) en tolueno (5 ml) a 100°C durante 8 h. Tras enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, se separó el compuesto 1 como un sólido blanco, que se recogió mediante filtración y se secó a alto vacío.

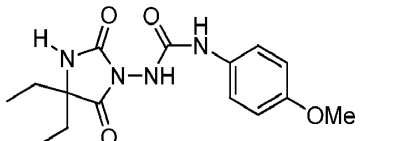
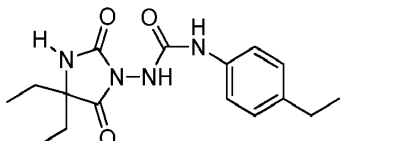
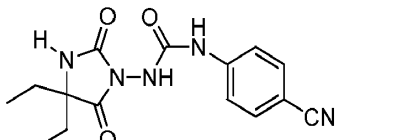
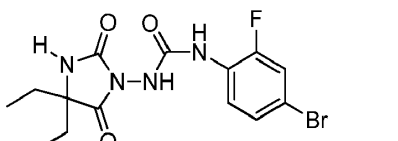
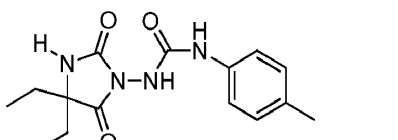
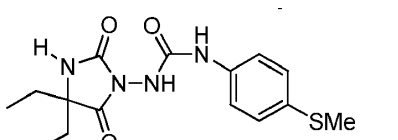
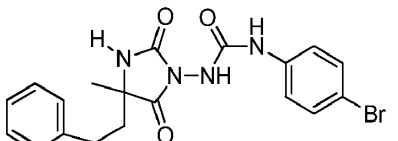
15 ¹H RMN (CD₃OD): δ 0,95 (s a, 6H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 2H), 7,36 (d, J = 6,00 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 6,00 Hz, 2 H).

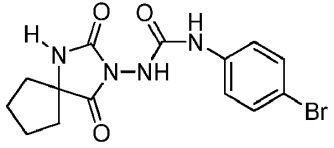
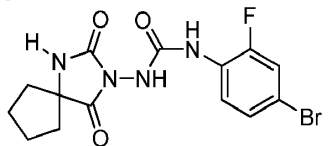
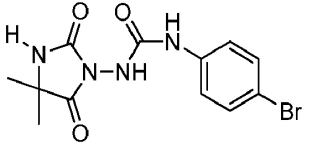
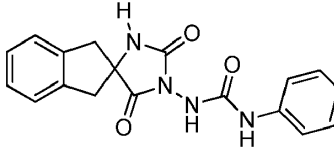
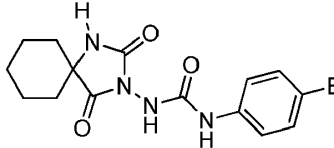
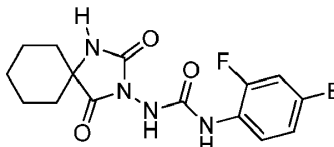
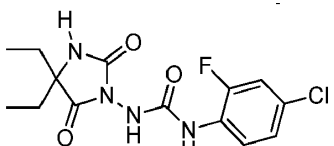
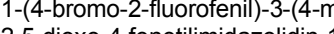
Se prepararon los compuestos 2 a 68 de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 10 para el compuesto 1. Los materiales de partida usados y los resultados se tabulan a continuación en la tabla 6.

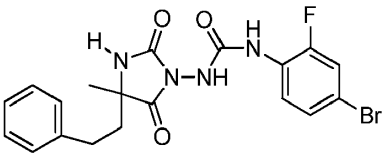
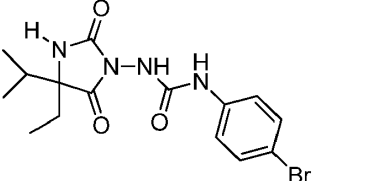
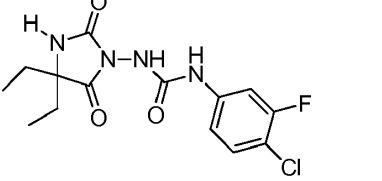
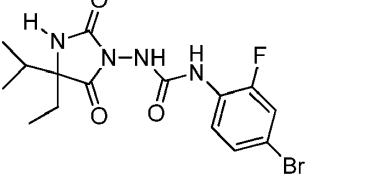
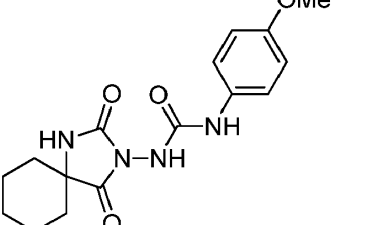
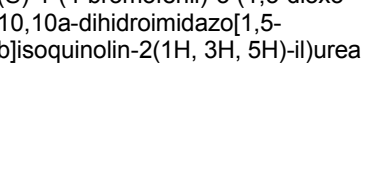
20

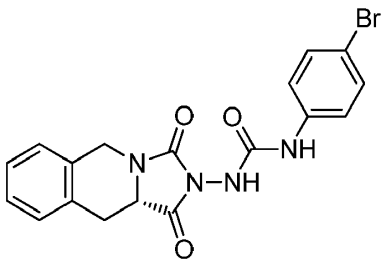
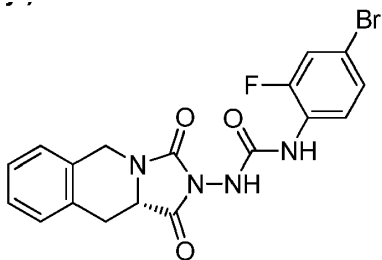
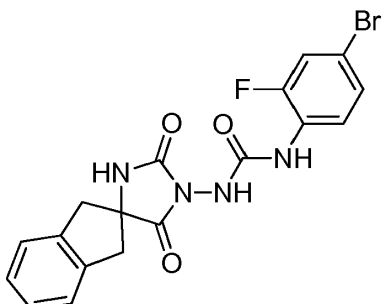
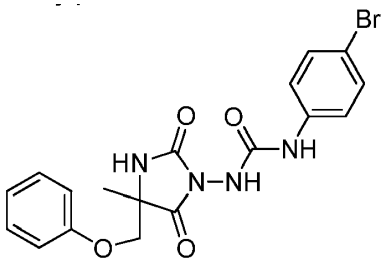
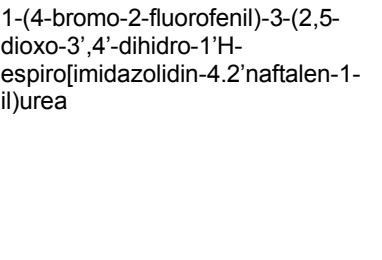
Tabla 6

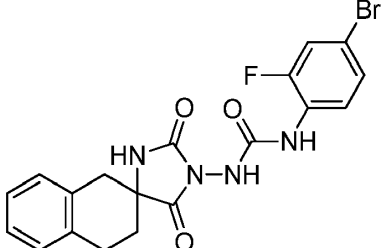
Comp. n.º	Nombre IUPAC	Material de partida	¹ H RMN δ (ppm) para el compuesto
2	1-(4-Clorofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea	3-amino-5,5-dietilimidazolidin-2,4-diona CAS 1007-61-0 isocianato de 4-clorofenilo CAS 104-12-1	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 0,95 (s a, 6H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,81-1,95 (m, 2H), 7,36 (d, J = 6,00 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 6,00 Hz, 2 H).

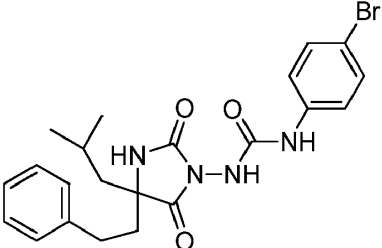
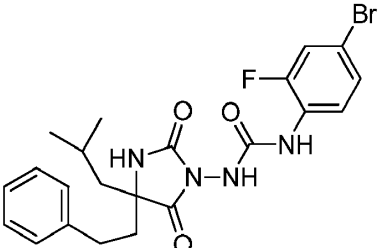
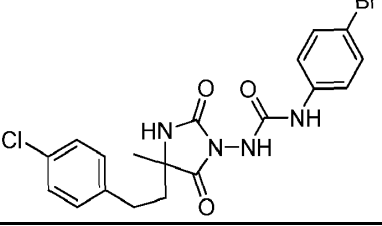
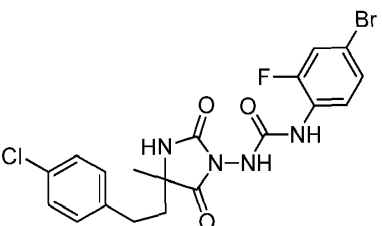
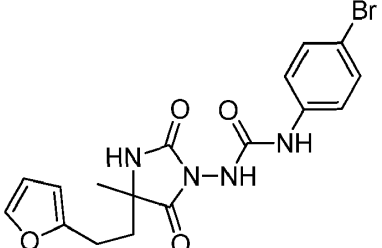
3	1-(4-Metoxifenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea 	3-amino-5,5-dietilimidazolidin-2,4-diona CAS 1007-61-0 isocianato de 4-metoxifenilo CAS 5416-93-3	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 0,94 (s a, 6H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 6,85 (d, J = 9,00 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 9,00 Hz, 2H).
4	1-(4-Etilfenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea 	3-amino-5,5-dietilimidazolidin-2,4-diona CAS 1007-61-0 isocianato de 4-etilfenilo CAS 23138-50-3	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 6H), 1,19 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,62-1,95 (m, 4H), 2,60 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H).
5	1-(4-Cianofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea 	3-amino-5,5-dietilimidazolidin-2,4-diona CAS 1007-61-0 isocianato de 4-cianofenilo CAS 40465-45-0	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 0,95 (s a, 6H), 1,69-1,78 (m, 2H), 1,82-1,95 (m, 2H), 7,62 (s, 4H).
6	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea 	3-amino-5,5-dietilimidazolidin-2,4-diona CAS 1007-61-0 isocianato de 4-bromo-2-fluorofenilo CAS 88112-75-8	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,63-1,95 (m, 4H), 7,27 (dd, J = 1,2, 9,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 1,8, 9,0 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 8,7 Hz, 1H).
7	1-(4-Metilfenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea 	3-amino-5,5-dietilimidazolidin-2,4-diona CAS 1007-61-0 isocianato de 4-metilfenilo CAS 622-58-2	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 0,94 (s a, 6H), 1,63-1,78 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H).
8	1-(4-Metiltiofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea 	3-amino-5,5-dietilimidazolidin-2,4-diona CAS 1007-61-0 isocianato de 4-tiometilfenilo CAS 1632-84-4	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 0,95 (s a, 6H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 7,22 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 6,6 Hz, 2H).
9	1-(4-Bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-1-il)urea 	Imidazolidinadiona, 3-amino-5-metil-5-(2-feniletil)- CAS 956437-87-9 isocianato de 4-bromofenilo CAS 2493-02-9	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 1,49 (s, 3H), 1,94-2,01 (m, 1H), 2,07-2,17 (m, 1H), 2,60 (s a, 1H), 2,66-2,75 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 3H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,37 (d, J = 5,86 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 5,86 Hz, 2H).
10	1-(4-Bromofenil)-3-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,4]nonan-3-il)urea	3-amino-1,3-diazaespiro[4,4]nonan-2,4-	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ

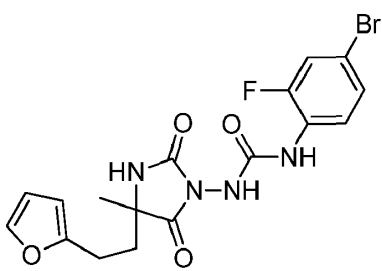
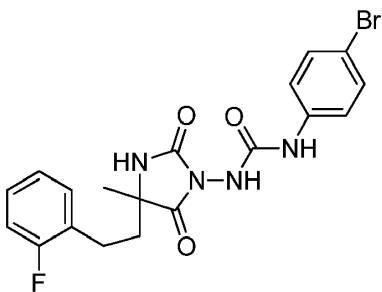
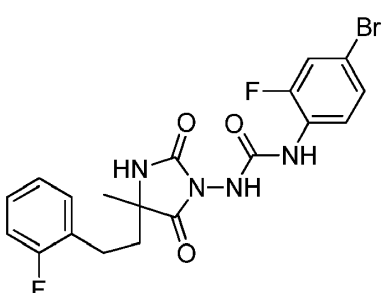
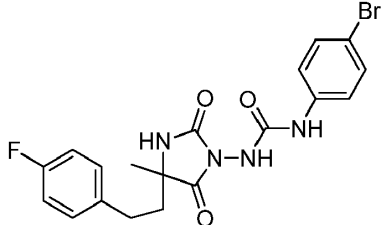
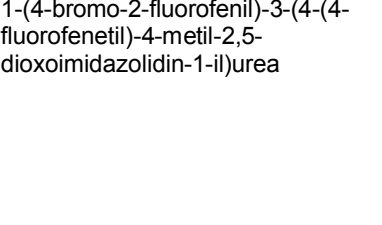
		diona CAS 16252-62-3 isocianato de 4-bromofenilo CAS 2493-02-9	1,75-1,90 (m, 6H), 2,15 -2,25 (s a, 2H), 7,36 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 6,6 Hz, 2H).
11	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,4]nonan-3-il)urea 	3-amino-1,3-diazaespiro[4,4]nonan-2,4-diona CAS 16252-62-3 isocianato de 4-bromo-2-fluorofenilo CAS 88112-75-8	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 1,84-1,94 (m, 6H), 2,15-2,25 (m 2H), 7,28 (dt, J = 1,5, 9,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 1,2, 9,0 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 9,0 Hz, 1H).
12	1-(4-Bromofenil)-3-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea 	2,4-Imidazolidinadiona, 3-amino-5,5-dimetil- CAS 1123-44-0 isocianato de 4-bromofenilo CAS 2493-02-9	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 1,52 (s, 6H), 7,27 (d, J = 8,4, Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H).
13	1-(4-Bromofenil)-3-(2,5-dioxo-1',3'-dihidroespiro[imidazolidin-4,2'-inden]-1-il)urea 	Producto intermedio 2 isocianato de 4-bromofenilo CAS 2493-02-9	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 3,22 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H).
14	1-(4-Bromofenil)-3-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]decan-3-il)urea 	1,3-Diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona, 3-amino CAS 16252-63-4 isocianato de 4-bromofenilo CAS 2493-02-9	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 1,40-1,90 (m, 10H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H).
15	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]decan-3-il)urea 	1,3-Diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona, 3-amino CAS 16252-63-4 isocianato de 4-bromo-2-fluorofenilo CAS 88112-75-8	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 1,40 -1,90 (m, 10H), 7,28 (dd, J = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 8,6 Hz, 1H).
16	1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea 	3-amino-5,5-dietilimidazolidin-2,4-diona CAS 1007-61-0 isocianato de 4-cloro-2-fluorofenilo CAS 69922-26-5	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 0,96 (t, H = 7,2 Hz, 6H), 1,65-1,91 (m, 4H), 7,12 (dd, J = 8,79, 2,34 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 10,84, 2,34 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 8,79 Hz, 1H).
17	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-1-il)urea 	2,4-Imidazolidindiona, 3-amino-5-metil-5-(2-feniletil)-	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ

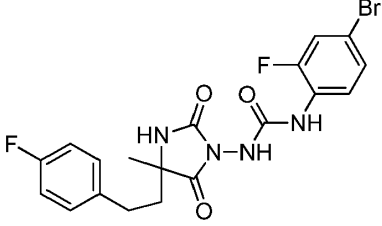
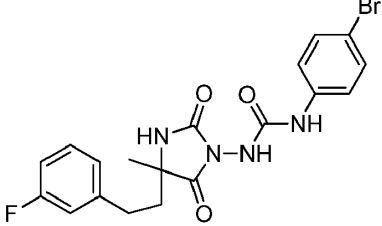
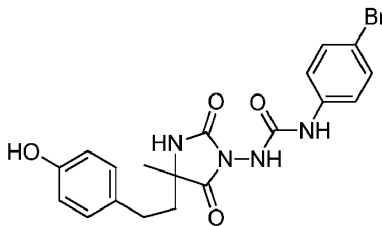
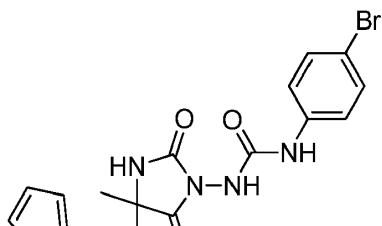
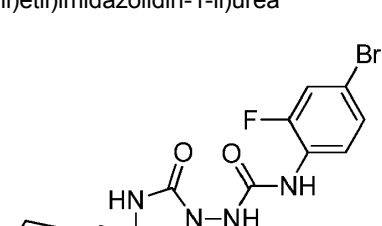
	il)urea 	CAS 956437-87-9 isocianato de 4-bromo-2-fluorofenilo CAS 88112-75-8	1,49 (s, 3H), 1,90-2,01 (m, 1H), 2,07-2,19 (m, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,66-2,78 (m, 1H), 7,12-7,20 (m, 3H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,37 (dd, J = 10,55, 2,05 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 8,79 Hz, 2H).
18	1-(4-Bromofenil)-3-(4-etil-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea 	Producto intermedio 12 isocianato de 4-bromofenilo CAS 2493-02-9	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 0,90-1,05 (m, 9H), 1,83 (q, J = 7,33 Hz, 2H), 1,98-2,10 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,33 Hz, 2H).
19	1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea 	3-amino-5,5-dietilimidazolidin-2,4-diona CAS 1007-61-0 4-cloro-3-fluorofenilisocianato CAS 51163-28-1	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 0,90-1,05 (m, 9H), 1,83 (q, J = 7,33 Hz, 2H), 1,98-2,10 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,33 Hz, 2H).
20	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-etil-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea 	Producto intermedio 12 isocianato de 4-bromo-2-fluorofenilo CAS 88112-75-8	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 0,90-1,05 (m, 9H), 1,83 (q, J = 7,23 Hz, 2H), 1,98-2,12 (m, 1H), 7,27 (d, J = 10,55, 2,05 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 10,55, 2,05 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 8,79 Hz, 1H).
21	1-(2,4-Dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]decan-3-il)-3-(4-metoxifenil)urea 	3-amino-1,3-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona CAS 16252-63-4 1-isocianato-4-metoxibenceno CAS 5416-93-3	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 1,35-1,90 (m, 10H), 3,76 (s, 3H), 6,85 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 9,1 Hz, 2H).
22	(S)-1-(4-bromofenil)-3-(1,3-dioxo-10,10a-dihidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-2(1H, 3H, 5H)-il)urea 	(S)-2-amino-10,10a-dihidroimidazo[1,5-b]isoquinolina-1,3(2H,5H)-diona CAS 128609-05-2 isocianato de 1-bromo-4-benceno CAS 2493-02-9	¹ H RMN (CD ₃ OD): 3,27 (dd, J = 15,6, 4,2 Hz, 2H), 4,34 (dd, J = 11,4, 4,2 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,23-7,30 (m, 4H), 7,35-7,48 (m, 4H).

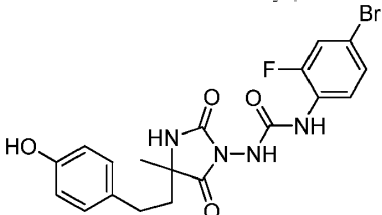
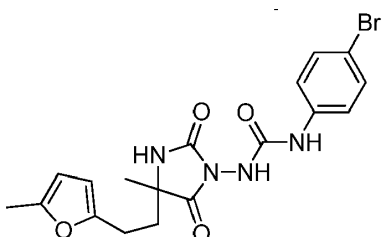
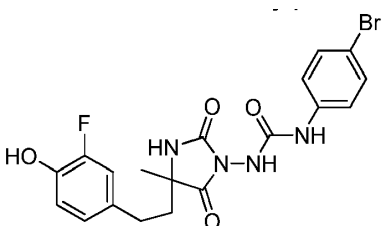
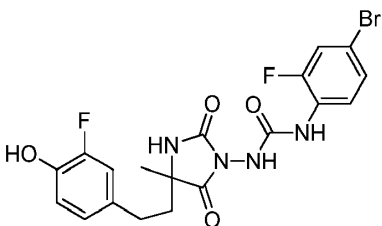
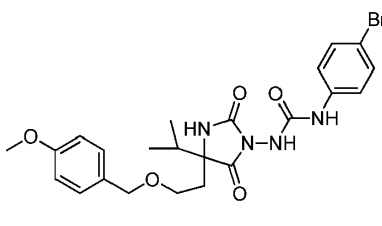
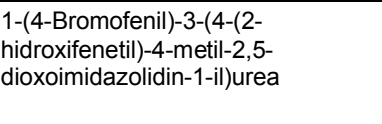
			
23	(S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(1,3-dioxo-10,10a-dihidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-2(1H, 3H, 5H)-il)urea	(S)-2-amino-10,10a-dihidroimidazo[1,5-b]isoquinolina-1,3(2H, 5H)-diona	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 3,02 (t, J = 13,8 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 15,0, 4,2 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,20-7,42 (m, 6H), 7,88 (t, J = 8,4 Hz, 1H).
		CAS 128609-05-2	
		isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno CAS 88112-75-8	
24	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2,5-dioxo-1',3'-dihidroespiro[imidazolidin-4,2'-inden]-1-il)urea	Producto intermedio 2	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 3,23 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 7,20-7,27 (m, 4H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 10,6, 2,1 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 8,4 Hz, 1H).
		isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno CAS 88112-75-8	
25	1-(4-Bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-(fenoximetil)imidazolidin-1-il)urea	Producto intermedio 15	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 1,55 (s, 3H), 4,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 7,26 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 2H).
		isocianato de 1-bromo-4-benceno CAS 2493-02-9	
26	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2,5-dioxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[imidazolidin-4,2'naftalen-1-il)urea	Producto intermedio 16	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 1,95-2,10 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,76-3,05 (m, 3H), 3,30-3,34 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,25-7,35 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 10,5, 2,3, 1H), 7,91 (t, J = 8,6 Hz, 1H).
		isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno CAS 88112-75-8	

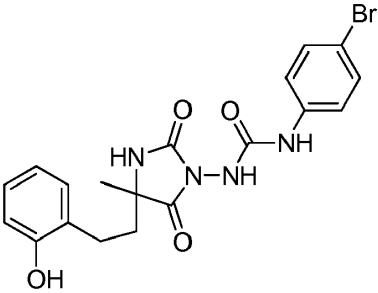
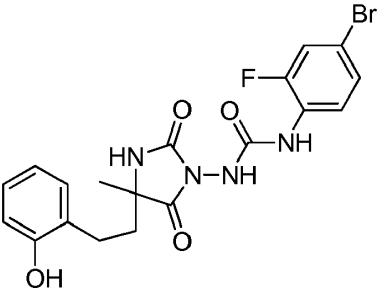
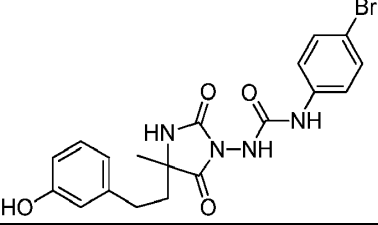
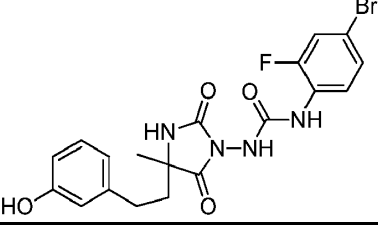
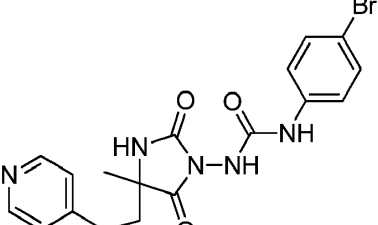
			
27	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2,5-dioxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[imidazolidin-4.2'naftalen-1-il]urea	Producto intermedio 16 isocianato de 1-bromo-4-benceno CAS 2493-02-9	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,95-2,10 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,76-3,05 (m, 3H), 3,30-3,34 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,25-7,35 (m, 1H), 7,38 (dd, $J = 10,5$, 2,3, 1H), 7,91 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H).
28	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-(fenoximetil)imidazolidin-1-il)urea	Producto intermedio 15 isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno CAS 88112-75-8	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,54 (s, 3H), 4,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,94 - 6,99 (m, 3H), 7,26-7,31 (m, 3H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,41 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H).
29	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-etil-2,5-dioxo-4-(fenetil)imidazolidin-1-il)urea	Producto intermedio 17 isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno CAS 88112-75-8	^1H RMN (CD_3OD): δ 0,93-1,00 (m, 3H), 1,70-2,20 (m, 4H), 2,60-2,75 (m, 2H), 7,12-7,19 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 3H), 7,36 (dd, $J = 10,5$, 2,1, 1H), 7,91 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H).
30	1-(4-Bromofenil)-3-(4-etil-2,5-dioxo-4-(fenetil)imidazolidin-1-il)urea	Producto intermedio 17 isocianato de 1-bromo-4-benceno CAS 2493-02-9	^1H RMN (CD_3OD): δ 0,93-1,00 (m, 3H), 1,70-2,20 (m, 4H), 2,60-2,75 (m, 2H), 7,12-7,19 (m, 3H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 4H).
31	1-(4-Bromofenil)-3-(4-isobutil-2,5-	Producto intermedio 18	^1H RMN (CD_3OD): δ

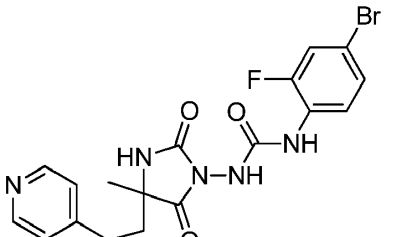
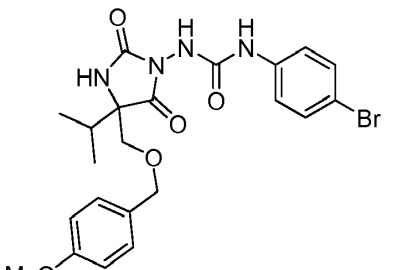
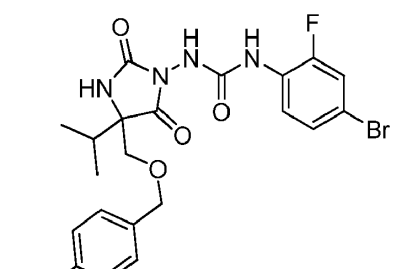
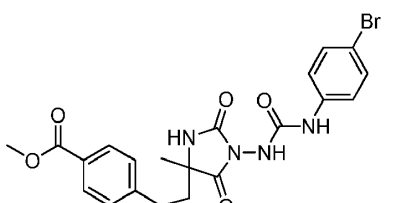
	dioxo-4-fenetil)imidazolidin-1-il)urea 	isocianato de 1-bromo-4-benceno CAS 2493-02-9	0,92 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,60-2,20 (m, 6H), 2,55-2,75 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,30-7,42 (m, 4H)
32	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-isobutil-2,5-dioxo-4-fenetil)imidazolidin-1-il)urea 	Producto intermedio 18 isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno CAS 88112-75-8	^1H RMN (CD_3OD): δ 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,60-2,15 (m, 6H), 2,55-2,70 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 3H), 7,21-7,30 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,92 (t, J = 8,6 Hz, 1H).
33	1-(4-Bromofenil)-3-(4-(4-clorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea 	Producto intermedio 20 isocianato de 1-bromo-4-benceno CAS 2493-02-9	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,50 (s, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 2H).
34	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-clorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea 	Producto intermedio 20 isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno CAS 88112-75-8	^1RMN (DMSO-D_6): δ 1,37 (s, 3H), 1,82-1,90 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,58 (dd, J = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 7,90 (s a, 1H).
35	1-(4-Bromofenil)-3-(4-(2-furan-2-il)etil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea 	Producto intermedio 21 isocianato de 1-bromo-4-benceno CAS 2493-02-9	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,48 (s, 3H), 1,95-2,06 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 2,55-2,80 (m, 2H), 6,05 (dd, J = 3,2, 0,6 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 3,1, 1,9 Hz, 1H), 7,22-7,50 (m, 5H).
36	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(2-	Producto intermedio 21	^1RMN (DMSO-D_6): δ

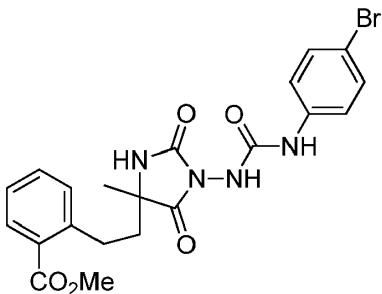
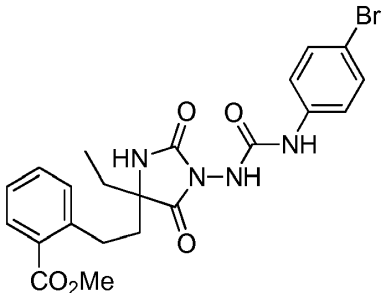
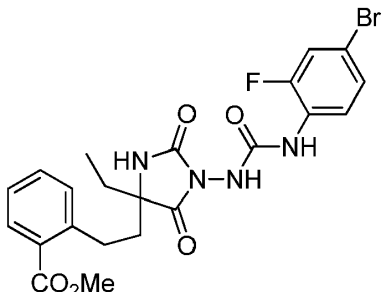
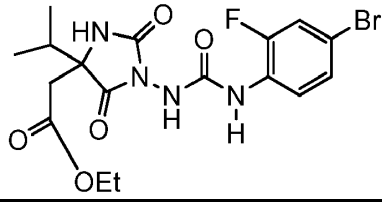
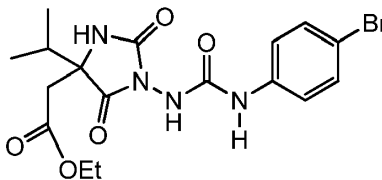
	<p>furan-2-il)etil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea</p> 	<p>isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno</p> <p>CAS 88112-75-8</p>	<p>1,38 (s, 3H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,50-2,70 (m, 2H), 5,98-6,01 (m, 1H), 6,24 (dd, J = 3,1, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H).</p>
37	<p>1-(4-Bromofenil)-3-(4-(2-fluorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea</p> 	<p>Producto intermedio 22</p> <p>isocianato de 1-bromo-4-benceno</p> <p>CAS 2493-02-9</p>	<p>¹H RMN (CD₃OD): δ 1,50 (s, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,09-2,20 (m, 1H), 2,60-2,85 (m, 2H), 7,02 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 4H).</p>
38	<p>1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(2-fluorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea</p> 	<p>Producto intermedio 22</p> <p>isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno</p> <p>CAS 88112-75-8</p>	<p>¹RMN (DMSO-D₆): δ 1,50 (s, 3H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,10-2,18 (m, 1H), 2,60-2,82 (m, 2H), 7,02 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 9,0 Hz, 1H).</p>
39	<p>1-(4-Bromofenil)-3-(4-(4-fluorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea</p> 	<p>Producto intermedio 23</p> <p>isocianato de 1-bromo-4-benceno</p> <p>CAS 2493-02-9</p>	<p>¹H RMN (CD₃OD): δ 1,49 (s, 3H), 1,88-2,01 (m, 1H), 2,05-2,17 (m, 1H), 2,50-2,77 (m, 2H), 6,92-7,03 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,31-7,44 (m, 4H)</p>
40	<p>1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(4-fluorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea</p> 	<p>Producto intermedio 23</p> <p>isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno</p> <p>CAS 88112-75-8</p>	<p>¹H RMN (CD₃OD): δ 1,49 (s, 3H), 1,88-2,18 (m, 2H), 2,55-2,78 (m, 2H), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,91 (t, J = 9,0 Hz, 1H).</p>

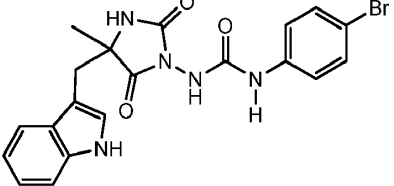
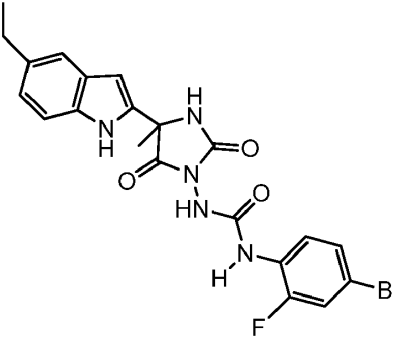
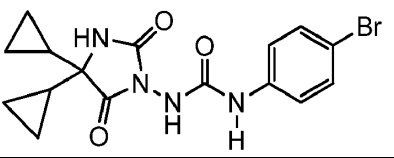
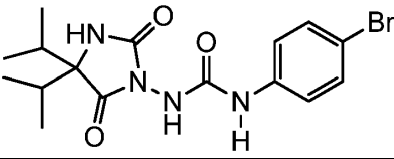
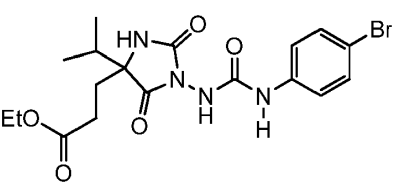
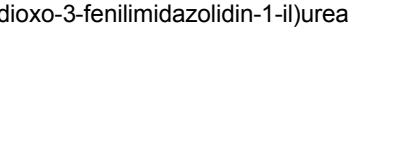
			
41	1-(4-Bromofenil)-3-(4-(3-fluorofenil)-4-metil-2,5-dioxiimidazolidin-1-il)urea	Producto intermedio 24 isocianato de 1-bromo-4-benceno CAS 2493-02-9	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,50 (s, 3H), 1,90-2,05 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 6,85-7,02 (m, 3H), 7,23-7,31 (m, 1H), 7,32-7,45 (m, 4H).
			
42	1-(4-Bromofenil)-3-(4-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,5-dioxiimidazolidin-1-il)urea	Producto intermedio 13 isocianato de 1-bromo-4-benceno CAS 2493-02-9	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,48 (s, 3H), 1,80-2,75 (m, 2H), 2,45-2,65 (m, 2H), 6,74 (d, 8,7 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35-7,43 (m, 4H).
			
43	1-(4-bromofenil)-3-(4-(4-metil-2,5-dioxi-4-(2-tiofen-2-il)etil)imidazolidin-1-il)urea	Producto intermedio 25 isocianato de 1-bromo-4-benceno CAS 2493-02-9	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,49 (s, 3H), 1,89-2,09 (m, 1H), 2,12-2,28 (m, 1H), 2,75-3,00 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 3,5, 1,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 5,1, 3,4, 1H), 7,18 (dd, 5,3, 1,2 Hz, 1H), 7,33-7,45 (m, 4H).
			
44	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(4-metil-2,5-dioxi-4-(2-tiofen-2-il)etil)imidazolidin-1-il)urea	Producto intermedio 25 isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno CAS 88112-75-8	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,49 (s, 3H), 1,98-2,10 (m, 1H), 2,15-2,27 (m, 1H), 2,75-3,00 (m, 2H), 6,83 (d, J = 2,93, 1H), 6,90 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 7,28 (dt, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 10,6, 2,3 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 8,6 Hz, 1H).
			
45	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,5-dioxiimidazolidin-1-il)urea	Producto intermedio 13 isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,48 (s, 3H), 1,82-1,95 (m, 1H), 2,03-2,14 (m,

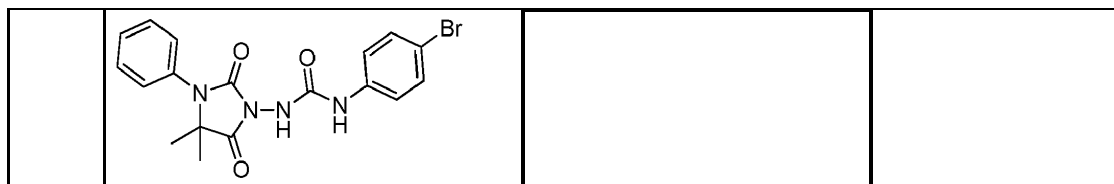
		CAS 88112-75-8	¹ H), 2,40-2,70 (m, 2H), 6,65-6,72 (m, 2H), 6,95-7,01 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,29-7,40 (m, 1H), 7,91 (t, J = 8,7 Hz, 1H).
46	1-(4-Bromofenil)-3-(4-metil-4-(2-(5-metilfuran-2-il)etil)2,5-dioxiimidazolidin-1-il)urea 	Producto intermedio 26 isocianato de 1-bromo-4-benceno CAS 2493-02-9	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 1,48 (s, 3H), 1,89-2,02 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,50-2,80 (m, 2H), 5,83-5,90 (m, 2H), 7,31-7,42 (m, 4H).
47	1-(4-Bromofenil)-3-(4-(3-fluoro-4-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxiimidazolidin-1-il)urea 	Producto intermedio 27 isocianato de 1-bromo-4-benceno CAS 2493-02-9	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 1,48 (s, 3H), 1,89-2,00 (m, 1H), 2,02-2,15 (m, 1H), 2,45-2,70 (m, 2H), 6,75-6,92 (m, 3H), 7,31-7,44 (m, 4H).
48	1-(4-Bromofenil)-3-(4-(3-fluoro-4-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxiimidazolidin-1-il)urea 	Producto intermedio 27 isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno CAS 88112-75-8	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 1,48 (s, 3H), 1,89-2,00 (m, 1H), 2,02-2,15 (m, 1H), 2,45-2,70 (m, 2H), 6,75-6,92 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 10,6, 2,1 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 8,8 Hz, 1H).
49	1-(4-Bromofenil)-3-(4-isopropil-4-(2-((4-metoxibencil)oxi)etil)-2,5-dioxiimidazolidin-1-il)urea 	Producto intermedio 32 isocianato de 1-bromo-4-benceno CAS 2493-02-9	δ ¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 0,98 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,20-2,31 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,33 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,20 7,41 (m, 6H).
50	1-(4-Bromofenil)-3-(4-(2-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxiimidazolidin-1-il)urea 	Producto intermedio 28 isocianato de 1-bromo-4-benceno CAS 2493-02-9	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 1,49 (s, 3H), 1,91-2,14 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,68-2,80 (m, 1H), 6,70-6,76 (m,

			2H), 6,95-7,10 (m, 2H), 7,31-7,42 (m, 4H)
51	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(2-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea 	Producto intermedio 28 isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno CAS 88112-75-8	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,48 (s, 3H), 1,90-2,15 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 1H), 2,65-2,82 (m, 1H), 6,70-6,76 (m, 2H), 6,95-7,10 (m, 2H), 7,24-7,31 (m, 1H), 7,36 (dd, $J = 10,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,91 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H).
52	1-(4-Bromofenil)-3-(4-(3-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea 	Producto intermedio 29 isocianato de 1-bromo-4-benceno CAS 2493-02-9	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,49 (s, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,04-2,16 (m, 1H), 2,40-2,70 (m, 2H), 6,57-6,67 (m, 3H), 7,07 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 4H).
53	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(3-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea 	Producto intermedio 29 isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno CAS 88112-75-8	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,48 (s, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,04-2,16 (m, 1H), 2,40-2,70 (m, 2H), 6,57-6,67 (m, 3H), 7,07 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 10,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 10,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,91 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H).
54	1-(4-Bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-(2-(piridin-4-il)etil)imidazolidin-1-il)urea 	Producto intermedio 30 isocianato de 1-bromo-4-benceno CAS 2493-02-9	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,50 (s, 3H), 1,95-2,24 (m, 2H), 2,60-2,85 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 7,30-7,43 (m, 4H), 8,41 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H).

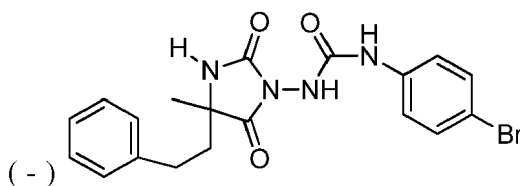
55	<p>1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-(piridin-4-il)etil)imidazolidin-1-il)urea</p> 	<p>Producto intermedio 30</p> <hr/> <p>isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno</p> <hr/> <p>CAS 88112-75-8</p>	<p>¹H RMN (CD₃OD): δ 1,49 (s, 3H), 1,95-2,07 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,61-2,90 (m, 2H), 7,20-7,35 (m, 4H), 7,88 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 8,39 (s a, 2H).</p>
56	<p>1-(4-Bromofenil)-3-(4-isopropil-4-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea</p> 	<p>Producto intermedio 39</p> <hr/> <p>isocianato de 1-bromo-4-benceno</p> <hr/> <p>CAS 2493-02-9</p>	<p>¹H RMN (CD₃OD): δ 0,84 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,99-2,14 (m, 1H), 3,57-3,70 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,41-4,47 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 7,16-7,38 (m, 4H).</p>
57	<p>1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-isopropil-4-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea</p> 	<p>Producto intermedio 39</p> <hr/> <p>isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno</p> <hr/> <p>CAS 88112-75-8</p>	<p>¹H RMN (CD₃OD): δ 0,96 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,99-2,18 (m, 1H), 3,57-3,70 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,84-6,88 (m, 3H), 7,15-7,33 (m, 4H)</p>
58	<p>4-(2-(1-(3-(4-Bromofenil)ureido)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoato de metilo</p> 	<p>Producto intermedio 41</p> <hr/> <p>isocianato de 1-bromo-4-benceno</p> <hr/> <p>CAS 2493-02-9</p>	<p>¹H RMN (CD₃OD): δ 1,50 (s, 3H), 1,92-2,03 (m, 1H), 2,11-2,21 (m, 1H), 2,62-2,85 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35-7,43 (m, 4H), 7,93 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 2H).</p>
59	<p>2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoato de metilo</p>	<p>Producto intermedio 42</p> <hr/> <p>isocianato de 1-bromo-4-benceno</p> <hr/> <p>CAS 2493-02-9</p>	<p>¹H RMN (CD₃OD): δ 1,50 (s, 3H), 1,95-2,03 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,93 (s a, 1H), 3,08-3,16 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 4H), 7,47 (dt, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J</p>

			= 7,8 Hz, 1H).
60	2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-etil)-2,5-dioximidazolidin-4-il)etil)benzoato de metilo 	Producto intermedio 43 isocianato de 1-bromo-4-benceno CAS 2493-02-9	^1H RMN (CD_3OD): δ 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,65-2,15 (m, 4H), 2,90 (s a, 1H), 3,01-3,15 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 7,23-7,50 (m, 7H), 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H).
61	2-(2-(1-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)ureido)-4-etil)-2,5-dioximidazolidin-4-il)etil)benzoato de metilo 	Producto intermedio 43 isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno CAS 88112-75-8	^1H RMN (CD_3OD): δ 0,97 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,70-2,16 (m, 4H), 2,94 (s a, 1H), 3,01-3,15 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 7,21-7,44 (m, 5H), 7,84 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 8,4 Hz, 1H).
62	2-(1-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioximidazolidin-4-il)acetato de etilo 	Producto intermedio 35 isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno CAS 88112-75-8	^1H RMN (CD_3OD): δ 0,89-1,01 (m, 6H), 1,19-1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,87-3,07 (m, 2H), 4,01-4,18 (m, 2H), 7,30 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 7,78-7,96 (m, 1H).
63	2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioximidazolidin-4-il)acetato de etilo 	Producto intermedio 35 isocianato de 1-bromo-4-benceno CAS 2493-02-9	^1H RMN (CDCl_3): δ 0,96 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,10 (sept, J = 7,5 Hz, 1H), 3,01 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

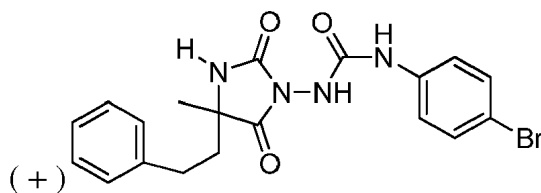
64	1-(4-Bromofenil)-3-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-4-metil-2,5-dioximidazolidin-1-il]urea 	Producto intermedio 14	¹ H RMN (600 MHz, CD ₃ OD): δ 1,58 (s, 3H), 3,11 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,31 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H).
		isocianato de 1-bromo-4-benceno	
		CAS 2493-02-9	
65	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-[4-(5-etil-1H-indol-2-il)-4-metil-2,5-dioximidazolidin-1-il]urea 	Producto intermedio 19	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,94 (s, 3H), 2,68 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,31-7,34 (m, 4H), 7,91 (t, J = 8,6 Hz, 1H).
		isocianato de 4-bromo-2-fluoro-1-benceno	
		CAS 88112-75-8	
66	1-(4-Bromofenil)-3-(4,4-diciclopropil-2,5-dioximidazolidin-1-il)urea 	Producto intermedio 38	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,40 (dd, 4H), 4,88 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,63-0,41 (m, 8H)
		isocianato de 1-bromo-4-benceno	
		CAS 2493-02-9	
67	1-(4-Bromofenil)-3-[2,5-dioxo-4,4-di(propan-2-il)imidazolidin-1-il]urea 	Producto intermedio 37	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 7,40 (dd, 4H), 4,88 (s, 3H), 2,23 (sept., 2H), 1,05 (d, 6H), 1,00 (d, 6H).
		isocianato de 1-bromo-4-benceno	
		CAS 2493-02-9	
68	Etil-3-[1-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]propanoato 	Producto intermedio 36	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 0,98 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,00-2,20 (m, 3H), 2,40 (s a, 2H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 9,3 Hz, 2H).
		isocianato de 1-bromo-4-benceno	
		CAS 2493-02-9	
69	1-(4-Bromofenil)-3-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-fenilimidazolidin-1-il)urea 	Producto intermedio 40	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,02 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,33-7,24 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 1,5 (s, 6H).
		isocianato de 1-bromo-4-benceno	
		CAS 2493-02-9	

Ejemplo 11Compuesto 70

5

(-)-1-(4-Bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-fenetilimidazolidin-1-il)urea

10

Compuesto 71(+)-1-(4-Bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-fenetilimidazolidin-1-il)urea

15

Se separó el compuesto racémico 9 en los enantiómeros individuales, compuesto 70 y compuesto 71, mediante cromatografía líquida de alta presión en fase estacionaria quiral: columna preparativa (IC, 2 x 15 cm) y fase móvil (fluido súper crítico) metanol al 20% (DEA al 0,1%)/CO₂, 100 bar; 70 ml/min, UV 220 nm.

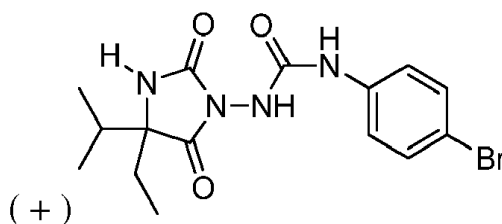
20 (-) Enantiómero, pico 1, TA 0,86 min - Compuesto 70

[α]_D = -16,52°, MeOH, c = 0,0115 g/ml

25 (+) Enantiómero, pico 2, TA 1,09 min - Compuesto 71

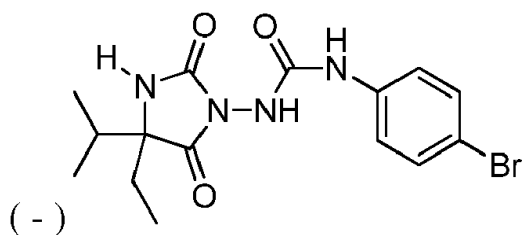
[α]_D = +16,69°, MeOH, c = 0,0115 g/mlEjemplo 12

30

Compuesto 72(+)-1-(4-Bromofenil)-3-(4-etil-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea

35

Compuesto 73(-)-1-(4-Bromofenil)-3-(4-etil-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea



5 Se separó el compuesto racémico 18 en los enantiómeros individuales, compuesto 72 y compuesto 73, mediante cromatografía líquida de alta presión en fase estacionaria quiral: columna preparativa (IA, 2 x 15 cm) y fase móvil (fluido súper crítico) metanol al (DEA al 0,1%)/CO₂, 100 bar; 70 ml/min, UV 254 nm.

(+) Enantiómero, pico 1, TA 2,22 min - Compuesto 72

10 $[\alpha]_D = +15,9^\circ$, MeOH, c = 0,9364 g/ml

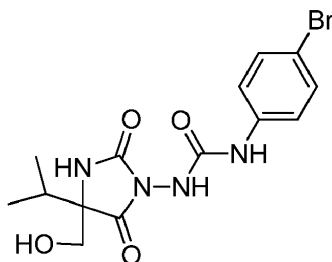
(-) Enantiómero, pico 2, TA 4,82 min - Compuesto 73

$[\alpha]_D = -15,4^\circ$, MeOH, c = 0,9182 g/ml

15 Ejemplo 13

Compuesto 74

20 1-(4-Bromofenil)-3-(4-(hidroximetil)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea



25 A una disolución fría (0°C) del Compuesto 56 (100 mg, 0,2 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió DDQ, CAS 84-58-2 (100 mg, 0,4 mmol) y se agitó durante 90 min. A la reacción se le añadió tiosulfato de sodio saturado (2 ml) y se agitó durante 30 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando MeOH en CH₂Cl₂. Se obtuvo el producto como un sólido blanco.

¹H RMN (CD₃OD): δ 0,98 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,06-2,20 (m, 1H), 3,75-3,90 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 4H).

30 Se prepararon los compuestos 75 y 76 de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 13 para el compuesto 74. Los materiales de partida usados y los resultados se tabulan a continuación en la tabla 7.

Tabla 7

Comp. n.º	Nombre IUPAC	Material de partida	¹ H RMN δ (ppm) para el compuesto
-----------	--------------	---------------------	--

75	1-(4-Bromofenil)-3-(4-(2-hidroxietil)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea	Compuesto 49	^1H RMN (CD_3OD): δ 0,96 (s a, 3H), 1,01 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,18 (s a, 1H), 3,72 (s a, 2H), 7,34-7,40 (m, 4H).
76	1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(2-hidroximetil)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea	Compuesto 57	^1H RMN (CD_3OD): δ 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,08-2,19 (m, 1H), 3,73-3,87 (m, 2H), 7,26 (dt, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 10,6, 2,1 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 8,6 Hz, 1H).

Ejemplo 14

Compuesto 77

5

Ácido 4-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoico

10 A una disolución del compuesto 58 (30 mg, 0,06 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió KOH-H₂O (disolución 0,5 M, 1 ml) y se agitó a TA durante 90 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida, entonces se enfrió la reacción (0°C) y se acidificó a pH 2 con HCl al 10%. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de gel de sílice utilizando MeOH en CH₂Cl₂. Se aisló el compuesto 77 como un sólido blanco.

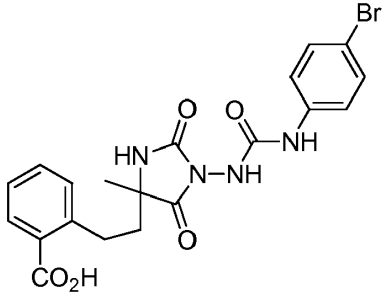
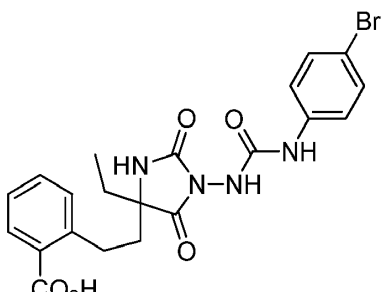
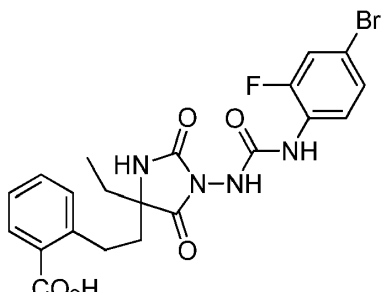
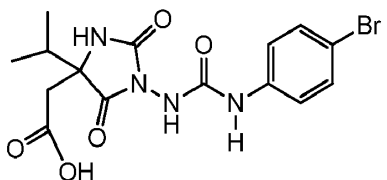
15 ^1H RMN (CD_3OD): δ 1,50 (s, 3H), 1,92-2,03 (m, 1H), 2,11-2,21 (m, 1H), 2,62-2,85 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,92-7,97 (m, 2H).

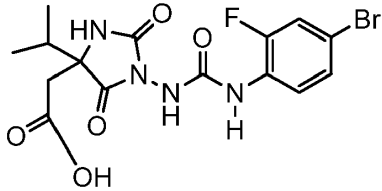
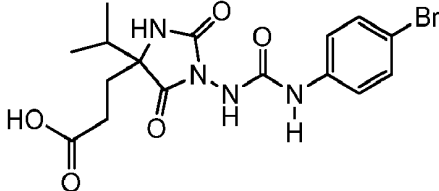
Se prepararon los compuestos 78 a 83 de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 14 para el compuesto 77. Los materiales de partida usados y los resultados se tabulan a continuación en la tabla 8.

Tabla 8

20

Comp. n.º	Nombre IUPAC	Material partida	de ^1H RMN δ (ppm) para el compuesto
-----------	--------------	------------------	--

78	<p>Ácido 2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoico</p> 	Compuesto 59	^1H RMN (CD_3OD): δ 1,50 (s, 3H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,90 (s a, 1H), 3,15 (s a, 1H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,37-7,49 (m, 5H), 7,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H).
79	<p>Ácido 2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoico</p> 	Compuesto 60	^1H RMN (CD_3OD): δ 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,75-2,20 (m, 4H), 2,90 (s a, 1H), 2,20 (s a, 1H), 7,20-7,50 (m, 7H), 7,88 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H).
80	<p>2-(2-(1-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)ureido)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoato de metilo</p> 	Compuesto 61	^1H RMN (CD_3OD): δ 0,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,70-2,15 (m, 4H), 2,90 (s a, 1H), 3,10-3,25 (m, 1H), 7,22-7,48 (m, 5H), 7,83-7,96 (m, 2H).
81	<p>Ácido 2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acético</p> 	Compuesto 63	^1H RMN (CD_3OD): δ 0,98 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,07 (sept, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,02 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H).

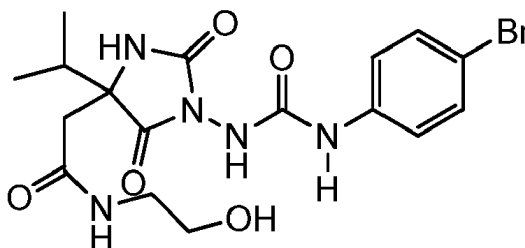
82	Ácido 2-(1-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acético	Compuesto 62	¹ H RMN (CD ₃ OD): δ 0,97-1,08 (m, 6H), 2,00-2,14 (m, 1H), 2,94 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,34 (10,3, 2,2 Hz, 1H), 7,67-7,89 (m, 1H).
			
83	Ácido 3-[1-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]propanoico	Compuesto 68 LiOH	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,00-2,20 (m, 3H), 2,40 (s, 2H), 7,35 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 9,3 Hz, 2H)
			

Ejemplo 15

Compuesto 84

5

2-(1-(3-(4-Bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-hidroxi-etil)acetamida



10 A una disolución del compuesto 81 (50 mg, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió etanolamina (15 mg, 0,24 mmol), anhídrido propil propiónico (0,1 ml, 50% p/p en EtOAc), Et₃N (61 mg, 0,6 mmol), DMAP (4 mg) y se agitó a TA durante 18 h. Se eliminó el disolvente en un evaporador rotativo y se purificó la reacción bruta mediante cromatografía en capa fina preparativa. Se aisló el compuesto 84 como sólido blanco.

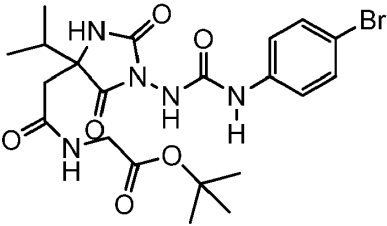
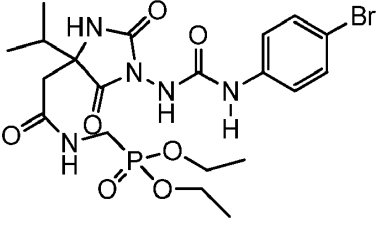
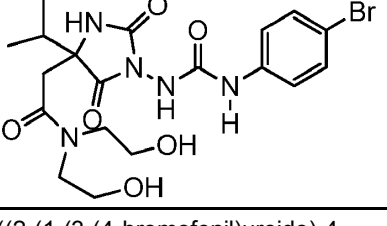
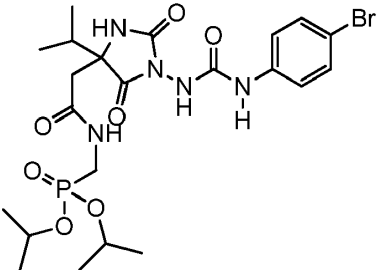
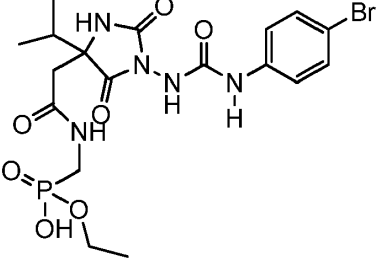
15 ¹H RMN (CD₃OD) δ 0,90-1,08 (m, 6H), 1,97-2,09 (m, 1H), 2,92 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 3,52-3,66 (m, 4H), 7,31-7,47 (m, 2H), 7,56 (s, 2H).

Se prepararon los compuestos 85 a 91 de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 15 para el compuesto 84. Los materiales de partida usados y los resultados se tabulan a continuación en la tabla 9.

20

Tabla 9

Comp. n.º	Nombre IUPAC	Material de partida	¹ H RMN δ (ppm) para el compuesto
85	2-(2-(1-(3-(4-Bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)acetato de <i>tert</i> -butilo	Compuesto 81	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,96-2,09 (m, 1H), 2,88-3,07 (m, 2H), 3,84-3,95 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,45-7,65 (m, 2H).
		1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida	
		CAS 52399-93-6	

			
86	((2-(1-(3-(4-Bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioximidazolidin-4-il)acetamido)metil)fosfonato de dietilo	Compuesto 81	$^1\text{H RMN (CD}_3\text{OD) } \delta$ 0,88-1,08 (m, 6H), 1,25 (q, J = 6,9 Hz, 6H), 1,94-2,11 (m, 1H), 2,96 (s a, 2H), 3,57-3,84 (m 2H), 4,06 (quin., J = 7,3 Hz, 4H), 7,40 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,56 (s a, 2H).
			
87	2-(1-(3-(4-Bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioximidazolidin-4-il)-N,N-bis(2-hidroxietyl)acetamida	Compuesto 81	$^1\text{H RMN (CD}_3\text{OD) } \delta$ 0,88-0,98 (m, 3H), 0,98-1,10 (m, 3H), 1,93-2,10 (m, 1H), 2,86-3,05 (m, 2H), 3,54-3,70 (m, 4H), 3,85-4,00 (m, 4H), 7,31-7,45 (m, 2H), 7,48-7,6 (m, 2H).
			
88	((2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioximidazolidin-4-il)acetamido)metil)fosfonato de diisopropilo	Compuesto 81	$^1\text{H RMN (CD}_3\text{OD) } \delta$ 0,88-1,07 (m, 6H), 1,21-1,33 (m, 12H), 1,95-2,10 (m, 1H), 2,97 (s a, 2H), 3,55-3,77 (m, 2H), 4,54-4,72 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,55-7,63 (m, 2H).
			
89	Hidrogeno((2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioximidazolidin-4-il)acetamido)metil)fosfonato de diisopropilo	Compuesto 86 LiOH	$^1\text{H RMN (CD}_3\text{OD) } \delta$ 0,89-0,96 (m, 3H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,10-1,18 (m 3H), 1,94-2,06 (m, 1H), 2,89-2,99 (m, 2H), 3,25-3,31 (m, 2H), 3,74-3,88 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 4H).
			

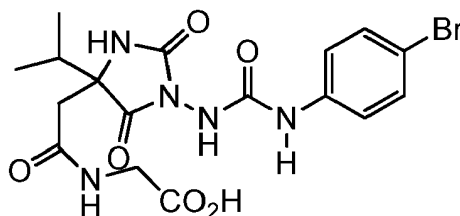
90	2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)2-metilpropanoato de <i>terc</i> -butilo	Compuesto 81	^1H RMN (CD_3OD) δ 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,33 (9H), 1,45 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,93-2,09 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,50-7,61 (m, 2H).
91	3-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)propanoato de <i>terc</i> -butilo	Compuesto 81	^1H RMN (CD_3OD) δ 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,94-2,08 (m, 1H), 2,41-2,44 (m, 2H), 2,78-2,96 (m, 2H), 2,34-3,49 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,54-7,66 (m, 2H).

Ejemplo 16

Compuesto 92

5

Ácido 2-(2-(1-(3-(4-Bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)acético



10 Al compuesto 85 (131 mg, 0,23 mmol) se le añadió ácido fórmico (3 ml) y se agitó a TA durante 1 h. Se eliminó el disolvente a TA a vacío. Se aisló el compuesto 92 como sólido blanco.

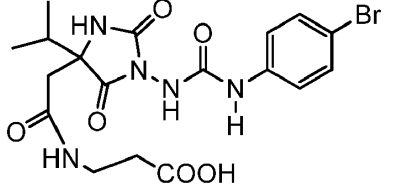
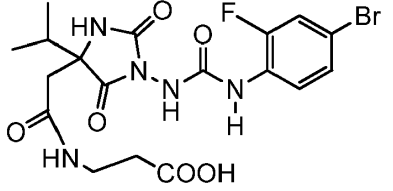
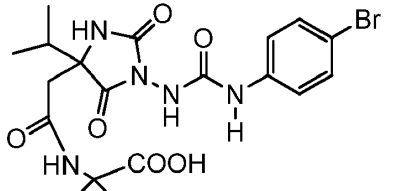
^1H RMN (CD_3OD) δ 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,03 (m, 1H), 3,00 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,47-7,60 (m, 2H).

15 Se prepararon los compuestos 93 a 96 de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 16 para el compuesto 92. Los materiales de partida usados y los resultados se tabulan a continuación en la tabla 10.

Tabla 10

20

Comp. n.º	Nombre IUPAC	Material partida	de	^1H RMN δ (ppm) para Compuesto
-----------	--------------	------------------	----	--

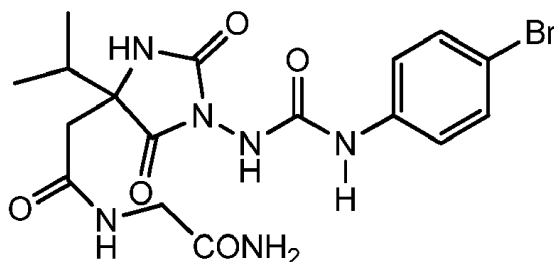
93	<p>Ácido 3-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)propanoico</p> 	Compuesto 91	$^1\text{H RMN (CD}_3\text{OD) } \delta$: 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,94-2,08 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,78-2,96 (m, 2H), 3,34-3,49 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,54-7,66 (m, 2H).
94	<p>Ácido 3-(2-(1-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)propanoico</p> 	Compuesto 82 (en 2 etapas)	$^1\text{H RMN (CD}_3\text{OD) } \delta$: 0,97-1,08 (m, 6H), 1,97-2,09 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,51-3,59 (m, 2H), 7,27-7,37 (m, 2H), 7,66 (s a, 1H).
95	<p>Ácido 2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)2-metilpropanoico</p> 	Compuesto 90	$^1\text{H RMN (CD}_3\text{OD) } \delta$: 0,88-1,06 (m, 6H), 1,45 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,90-2,08 (m, 1H), 2,92 (s, 2H), 7,31-7,44 (m, 2H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

Ejemplo 17

Compuesto 96

5

N-(2-Amino-2-oxoetil)-2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida



- 10 A una mezcla turbia (-31°C) del compuesto 92 (180 mg, 0,38 mmol) en THF (5 ml) se le añadió Et₃N (118 mg, 1,18 mmol). Después de 5 min, se añadió ClCO₂Et (66 mg, 0,61 mmol) y se agitó durante 20 min. Se hizo burbujear gas NH₃ a través de la mezcla de reacción. Entonces se calentó la reacción gradualmente hasta TA. Se purificó la

reacción bruta mediante cromatografía de gel de sílice que eluía con el 10% de MeOH en CH₂Cl₂. Entonces se lavó el producto con HCl al 10% para eliminar impurezas básicas en el producto. Se aisló el compuesto 96 como un sólido blanco.

- 5 ¹H RMN (METANOL-d₄) δ 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,94-2,12 (m, 1H), 2,88-3,14 (m, 2H), 3,84 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 7,33-7,47 (m, 2H), 7,49-7,63 (m, 2H).

Datos biológicos

- 10 Se establece la actividad biológica de los compuestos según la fórmula 1 en la tabla 11 a continuación. Se cultivaron células HEK-Gα16 y CHO_{Gα16} que expresan de manera estable FPRL1 en (F12, FBS al 10%, PSA al 1%, geneticina 400 mg/ml e higromicina 50 mg/ml) y se cultivaron células HEK-Gq15 que expresan de manera estable FPR1 en (DMEM con alto contenido en glucosa, FBS al 10%, PSA al 1%, geneticina 400 mg/ml e higromicina 50 mg/ml). En general, el día antes del experimento, se sembraron en placa 18.000 células/pocillo en una placa recubierta con poli-D-lisina de fondo transparente de 384 pocillos. Al día siguiente, se sometió a ensayo la actividad de calcio inducida por compuesto de selección en el FLIPR^{Tetra}. Se prepararon las placas de fármaco en microplacas de 384 pocillos usando los sistemas de manejo de líquidos robóticos EP3 y MultiPROBE. Los compuestos se sometieron a prueba a concentraciones que oscilan desde 0,61 hasta 10.000 nM. Se expresan los resultados como CE₅₀ (nM) y valores de eficacia.

20

Tabla 11

Nombre IUPAC del compuesto	FPRL-1 Ga16-CHO CE ₅₀ (% de ef)
1-(4-Clorofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioximidazolidin-1-il)urea	27 nM (1,0)
1-(4-Bromofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioximidazolidin-1-il)urea	9,1 nM (1,0)
1-(4-Metoxifenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioximidazolidin-1-il)urea	194 nM (1,0)
1-(4-Etilfenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioximidazolidin-1-il)urea	125 nM (1,0)
1-(4-Cianofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioximidazolidin-1-il)urea	1229 nM (1,0)
1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioximidazolidin-1-il)urea	15,6 nM (1,0)
1-(4-Metilfenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioximidazolidin-1-il)urea	96,0 nM (1,0)
1-(4-Metiltiofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioximidazolidin-1-il)urea	37,1 nM (1,0)
1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]decan-3-il)urea	233 nM (1,0)
1-(4-Bromofenil)-3-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]decan-3-il)urea	13,6 nM (1,0)
1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioximidazolidin-1-il)urea	39 nM (0,98)
1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,4]nonan-3-il)urea	23,9 nM (0,89)
1-(4-Bromofenil)-3-(4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)urea	74,9 nM (1,0)
1-(4-Bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-fenetilimidazolidin-1-il)urea	5,1 nM (0,87)
1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-fenetilimidazolidin-1-il)urea	61,0 nM (0,88)
(-)-1-(4-Bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-fenetilimidazolidin-	22 nM

ES 2 733 826 T3

1-il)urea	(0,92)
(+)-1-(4-Bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-fenetilimidazolidin-1-il)urea	2,4 nM (0,83)
1-(4-Bromofenil)-3-(4-etil-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea	6,3 nM (0,91)
1-(4-Bromofenil)-3-(2,5-dioxo-1',3'-dihidroespiro[imidazolidin-4,2'-inden]-1-il)urea	47 nM (0,89)
1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea	149 nM (0,97)
1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-(4-etil-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea	6,3 nM (1,0)
(+)-1-(4-Bromofenil)-3-(4-etil-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea	4,3 nM (0,96)
(-)-1-(4-Bromofenil)-3-(4-etil-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea	3,3 nM (1,0)
1-(4-Bromofenil)-3-[4-metil-2,5-dioxo-4-(fenoximetil)imidazolidin-1-il]urea	22,1 (0,99)
1-(4-Bromofenil)-3-[2,5-dioxo-4,4-di(propan-2-il)imidazolidin-1-il]urea	<2 (0,98)
1-(4-Bromofenil)-3-(4,4-diciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea	14,3 (1,00)
1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-(2,5-dioxo-3',4'-dihidro-1H,1'H-espiro[imidazolidin-4,2'-naftalen]-1-il)urea	191,1 (0,92)
1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-[4-metil-2,5-dioxo-4-(fenoximetil)imidazolidin-1-il]urea	52,1 (0,96)
1-(4-Bromofenil)-3-(2,5-dioxo-3',4'-dihidro-1H,1'H-espiro[imidazolidin-4,2'-naftalen]-1-il)urea	53,5 (1,00)
1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-[4-etil-2,5-dioxo-4-(2-feniletil)imidazolidin-1-il]urea	<2 (0,91)
1-(4-Bromofenil)-3-[4-etil-2,5-dioxo-4-(2-feniletil)imidazolidin-1-il]urea	0,5 (1,00)
1-(4-Bromofenil)-3-[4-(2-metilpropil)-2,5-dioxo-4-(2-feniletil)imidazolidin-1-il]urea	86,4 (0,90)
1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-[4-(2-metilpropil)-2,5-dioxo-4-(2-feniletil)imidazolidin-1-il]urea	105,3 (1,00)
1-(4-Bromofenil)-3-{4-[2-(4-clorofenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	333,4 (0,86)
1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-{4-[2-(4-clorofenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	1381 (0,77)
1-(4-Bromofenil)-3-{4-[2-(furan-2-il)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	6,9 (1,00)
1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-{4-[2-(furan-2-il)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	39,8 (0,99)
1-(4-Bromofenil)-3-{4-[2-(2-fluorofenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	14 (0,99)
1-(4-Bromofenil)-3-{4-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	17 (1,00)
1-(4-Bromofenil)-3-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]urea	113,7 (1,00)
1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-{4-[2-(2-fluorofenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	56,2 (0,86)

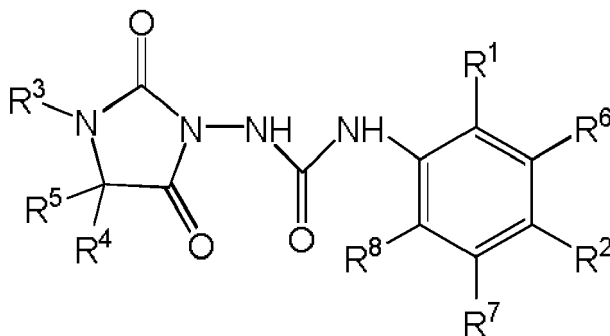
1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-{4-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	117,9 (0,87)
1-(4-Bromofenil)-3-{4-[2-(3-fluorofenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	11,1 (1,00)
1-(4-Bromofenil)-3-{4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	13,3 (1,00)
1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-{4-metil-2,5-dioxo-4-[2-(tiofen-2-il)etil]imidazolidin-1-il}urea	86 (1,00)
1-(4-Bromofenil)-3-{4-metil-2,5-dioxo-4-[2-(tiofen-2-il)etil]imidazolidin-1-il}urea	7,9 (0,94)
1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-{4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	8,7 (0,85)
1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-[4-(5-etil-1H-indol-2-il)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]urea	169,4 (0,88)
1-(4-Bromofenil)-3-{4-metil-4-[2-(5-metilfuran-2-il)etil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	3,5 (0,95)
1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-{4-[2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	7,4 (0,91)
1-(4-Bromofenil)-3-{4-[2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	7,9 (1,00)
1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-{4-[2-(2-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	5,8 (0,85)
1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-{4-[2-(3-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	2,9 (0,79)
1-(4-Bromofenil)-3-{4-[2-(3-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	1,5 (0,98)
1-(4-Bromofenil)-3-[4-{2-[(4-metoxibencil)oxi]etil}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-1-il}urea	232,1 (0,93)
1-(4-Bromofenil)-3-{4-[2-(2-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	0,97 (0,93)
4-[2-(1-[(4-Bromofenil)carbamoil]amino)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil]benzoato de metilo	204,4 (0,96)
Ácido 4-[2-(1-[(4-Bromofenil)carbamoil]amino)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil]benzoico	210,1 (0,99)
1-(4-Bromofenil)-3-{4-metil-2,5-dioxo-4-[2-(piridin-4-il)etil]imidazolidin-1-il}urea	30,2 (1,00)
1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-{4-metil-2,5-dioxo-4-[2-(piridin-4-il)etil]imidazolidin-1-il}urea	28,6 (0,98)
2-[2-(1-[(4-Bromofenil)carbamoil]amino)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil]benzoato de metilo	28,9 (1,00)
2-[2-(1-[(4-Bromofenil)carbamoil]amino)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil]benzoico	17,19 (1,02)
Ácido 3-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)propanoico	5,16 (0,97)
3-({1-[(4-Bromofenil)carbamoil]amino}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il)acetil]amino)propanoato de <i>terc</i> -butilo	79,06 (0,86)
Ácido 2-[2-(1-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil]benzoico	11,06 (1,03)
Ácido 2-({1-[(4-bromofenil)carbamoil]amino}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il)acetil]amino)-2-metilpropanoico	109,12 (1,00)
2-[2-(1-[(4-Bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil]benzoato de metilo	14,93 (0,92)

ES 2 733 826 T3

Ácido [1-{{(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]acético	712,91 (0,93)
2-[1-{{(4-Bromofenil)carbamoil]amino}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)acetamida	16,16 (0,94)
2-[2-(1-{{(4-Bromofenil)carbamoil]amino}-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil]benzoato de metilo	10,28 (0,92)
Hidrogeno[{{(1-{{(4-bromofenil)carbamoil]amino}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]acetil)amino)metil]fosfonato de etilo	313,28 (1,07)
N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[1-{{(4-bromofenil)carbamoil]amino}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]acetamida	51,28 (1,05)
Ácido ({{(1-{{(4-bromofenil)carbamoil]amino}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]acetil)amino)acético	132,65 (0,9)
[{{(1-{{(4-Bromofenil)carbamoil]amino}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]acetil)amino)metil]fosfonato de di-propan-2-ilo	192,98 (0,87)
({{(1-{{(4-Bromofenil)carbamoil]amino}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]acetil)amino)acetato de <i>tert</i> -butilo	301,77 (1,01)
[{{(1-{{(4-Bromofenil)carbamoil]amino}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]acetil)amino)metil]fosfonato de di-etilo	271,74 (0,83)
2-[1-{{(4-bromofenil)carbamoil]amino}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]-N-(2-hidroxi-etil)acetamida	16,2 (0,86)
1-(4-Bromofenil)-3-[4-(hidroximetil)-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-1-il]urea	2,65 (1,01)
1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-[4-(hidroximetil)-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-1-il]urea	50 (1,03)
1-(4-Bromofenil)-3-[4-[2-(3-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]urea	2,07 (1,01)
Ácido [1-{{(4-bromofenil)carbamoil]amino}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]acético	459,42 (0,8)
1-(4-Bromofenil)-3-[4-(2-hidroxi-etil)-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-1-il]urea	21,21 (0,95)
3-(4-Bromofenil)-5-(5-etil-1H-indol-2-il)-5-metilimidazolidin-2,4-diona	2588,94 (0,77)

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la siguiente fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un adyuvante, diluyentes o portador farmacéuticamente aceptable; para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con la modulación del receptor de tipo 1 del receptor de N-formilpéptido:



Fórmula I

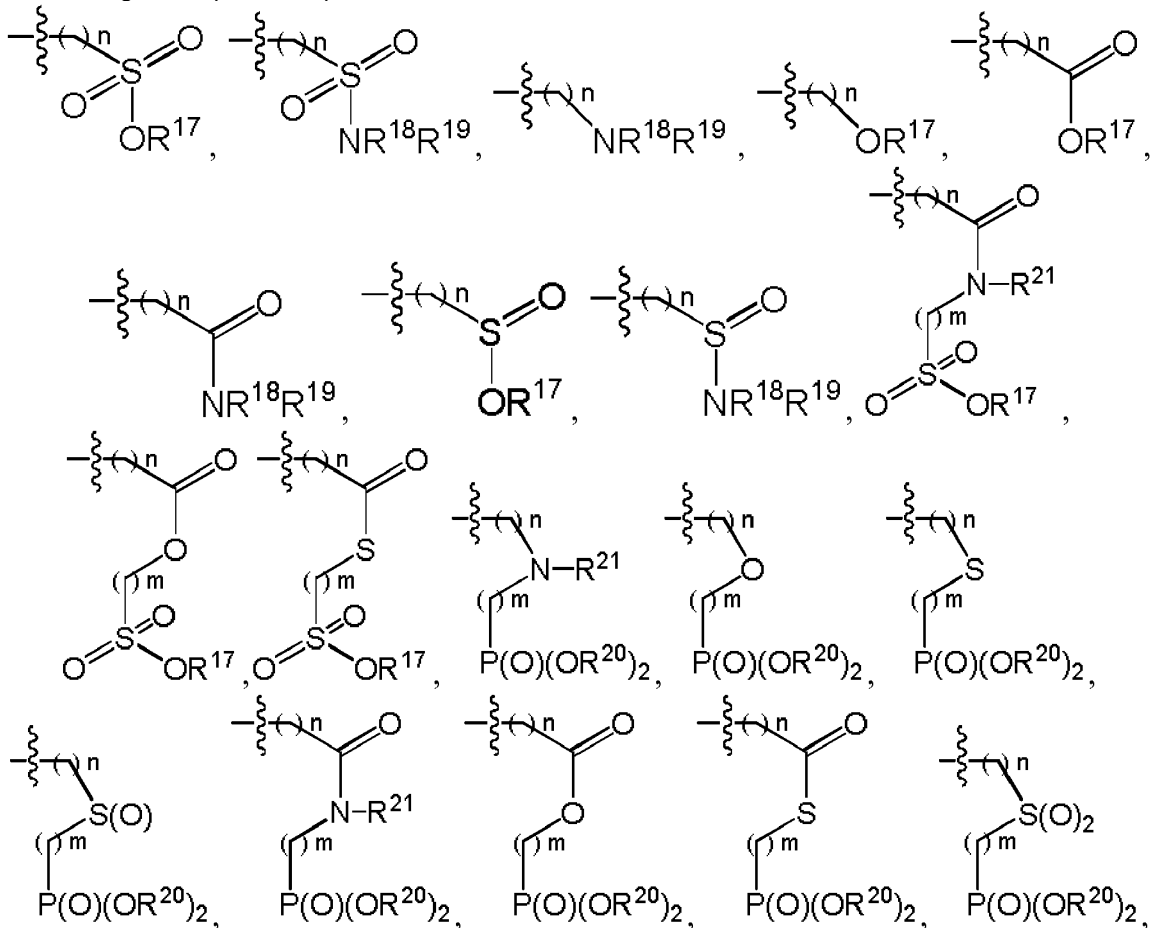
en la que:

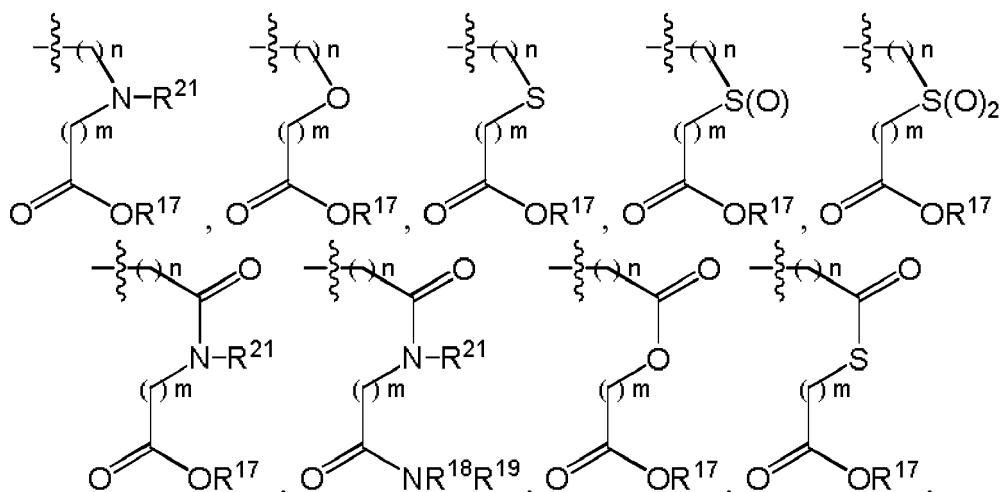
R¹ es hidrógeno o halógeno;

R² es halógeno, alquilo C₁₋₈ no sustituido, CF₃, OR⁹, CN o SR¹⁵;

R³ es hidrógeno, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, o junto con R⁵ forma un anillo de 5 ó 6 miembros;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido,





5 cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o junto con R^5 forma un anillo de 5 a 10 miembros saturado o insaturado, carbocíclico o heterocíclico, espiro monocíclico o policíclico;

10 R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o junto con R^4 forma un anillo de 5 a 10 miembros saturado o insaturado, carbocíclico o heterocíclico, espiro monocíclico o policíclico, o junto con R^3 forma un anillo de 5 ó 6 miembros;

R^6 es hidrógeno o halógeno;

15 R^7 es hidrógeno o halógeno;

R^8 es hidrógeno o halógeno;

20 R^9 es alquilo C_{1-8} no sustituido;

R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, O (alquil C_{1-8}), $NR^{11}R^{12}$ u OH ;

R^{11} es hidrógeno, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;

25 R^{12} es hidrógeno, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;

R^{13} es hidrógeno, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;

30 R^{14} es hidrógeno, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, $C(O)$ (alquil C_{1-8}) o SO_2 (alquil C_{1-8});

R^{15} es alquilo C_{1-8} no sustituido;

35 R^{16} es OH , O (alquil C_{1-8}), alquilo C_{1-8} o $NR^{11}R^{12}$;

R^{17} es hidrógeno, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;

40 R^{18} es hidrógeno, $C(O)$ (alquil C_{1-8}), arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;

R^{19} es hidrógeno, $C(O)$ (alquil C_{1-8}), arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;

45 R^{20} es hidrógeno, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;

R^{21} es hidrógeno, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido;

50 los sustituyentes opcionales de los grupos alquilo C_{1-8} se seleccionan de halógeno, hidroxilo, cicloalquilo C_{3-8} , amino, heterociclo, arilo opcionalmente sustituido, ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico, ácido fosfórico, nitro, amida, éster, éter, cetona y sulfonamida;

los sustituyentes opcionales de los grupos arilo (C_{6-10}) se seleccionan de halógeno, sulfonyl(alquilo C_{1-6}), sulfóxido(alquilo C_{1-6}), sulfonamida, ácido carboxílico, carboxilato de alquilo C_{1-6} (éster), amida, nitro, ciano, -O-alquilo C_{1-6} , SH, -S-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , éter, cetona, aldehído, sulfonamida, alquilamino, éster, amino, arilo, cicloalquilo C_{3-8} e hidroxilo;

los sustituyentes opcionales de los grupos cicloalquilo C_{3-8} se seleccionan de halógeno, sulfonyl(alquilo C_{1-8}), sulfóxido(alquilo C_{1-8}), sulfonamida, nitro, ciano, -O-alquilo C_{1-6} , SH, -S-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , amida, éster, éter, cetona, alquilamino, amino, arilo, cicloalquilo C_{3-8} e hidroxilo;

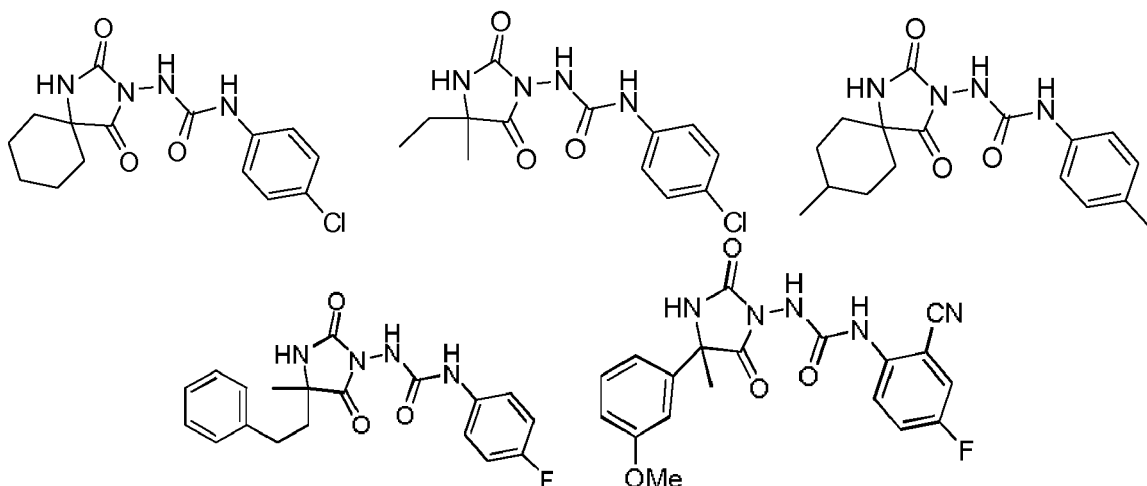
los sustituyentes opcionales de los grupos cicloalqueno C_{3-8} se seleccionan de halógeno, sulfonyl, sulfóxido, nitro, ciano, -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cetona, alquilamino, amida, éster, éter, amino, arilo, sulfonamida, cicloalquilo C_{3-8} e hidroxilo;

los sustituyentes opcionales de los heterociclos se seleccionan de halógeno, sulfonyl sulfóxido, sulfonamida, nitro, ciano, -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cetona, alquilamino, amino, arilo, amida, éster, éter, cicloalquilo C_{3-8} e hidroxilo;

m es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

n es 1, 2, 3, 4 ó 5;

con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea uno de los siguientes compuestos:



en el que el trastorno asociado con la modulación del receptor de tipo 1 del receptor de N-formilpéptido se selecciona del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias oculares tales como uveítis, queratoconjuntivitis seca, queratitis, enfermedad ocular alérgica, queratitis infecciosa, queratitis herpética, angiogénesis corneal, linfangiogénesis, retinitis, coroiditis, epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, inflamación corneal posquirúrgica, degeneración macular húmeda y seca relacionada con la edad (ARMD); enfermedades inflamatorias sistémicas; dolor; trastornos inmunitarios; cicatrización dérmica; quemaduras; rosácea; dermatitis atópica; acné; psoriasis; dermatitis seborreica; queratosis actínica; verrugas víricas; fotoenvejecimiento; artritis reumatoide y trastornos inflamatorios relacionados.

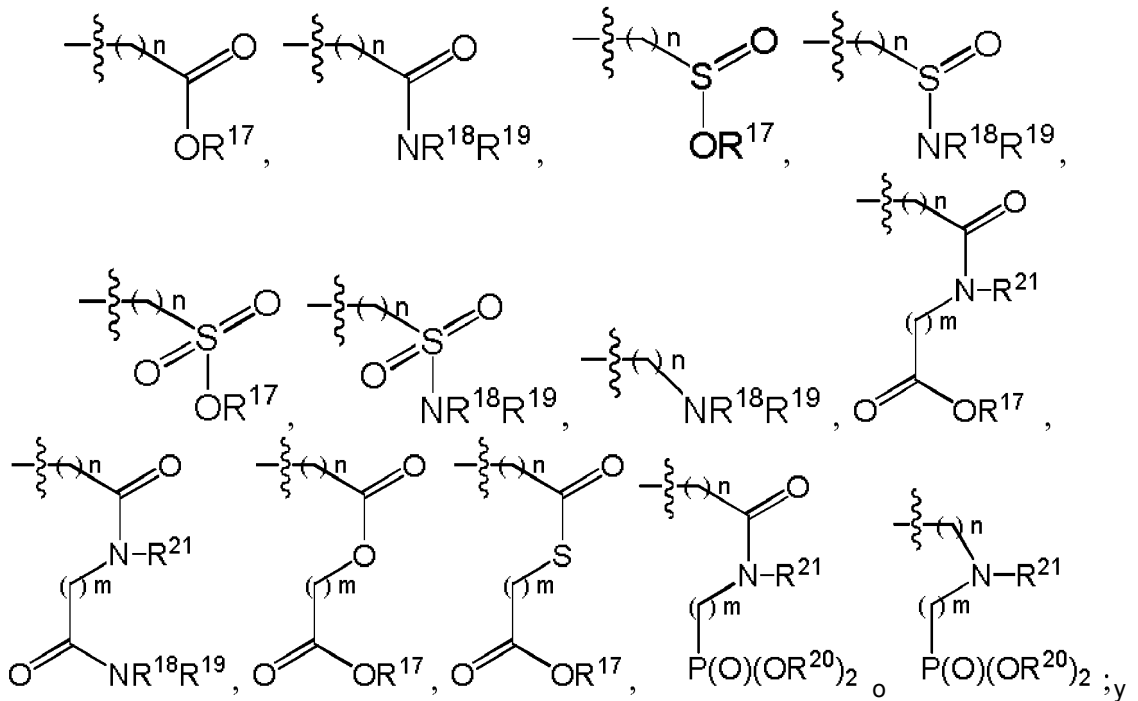
2. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en el que:

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

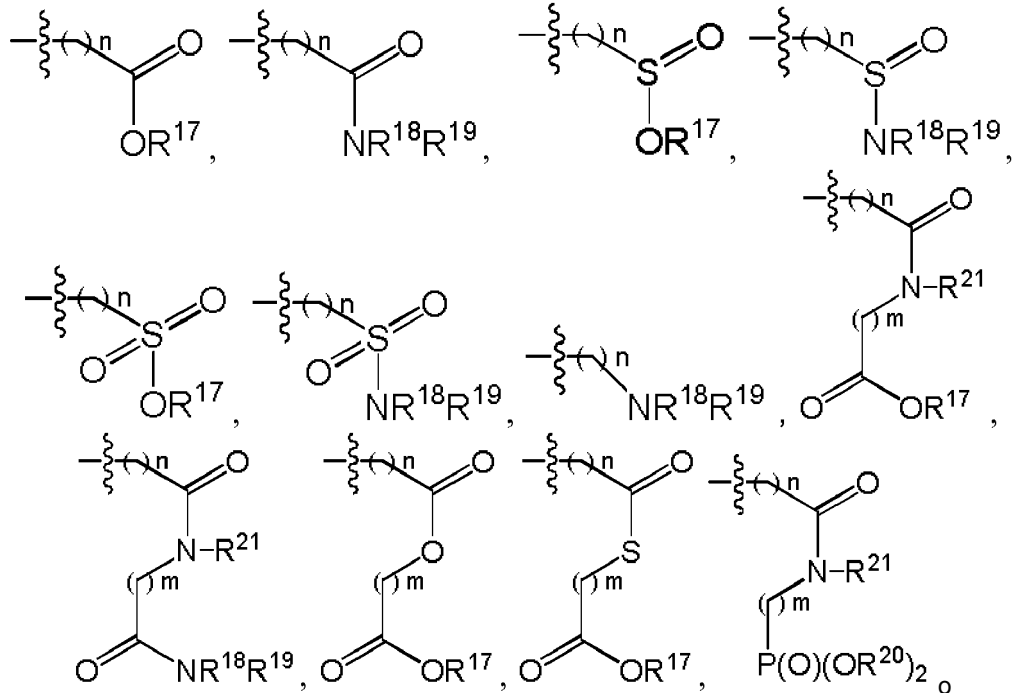
R^5 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_{3-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.

3. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que:

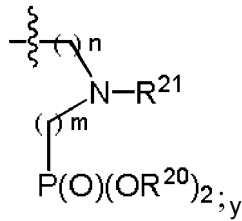
R^4 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido,



- 5 R^5 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido.
4. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que:
- 10 R^3 es hidrógeno;
- R^4 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido,



15

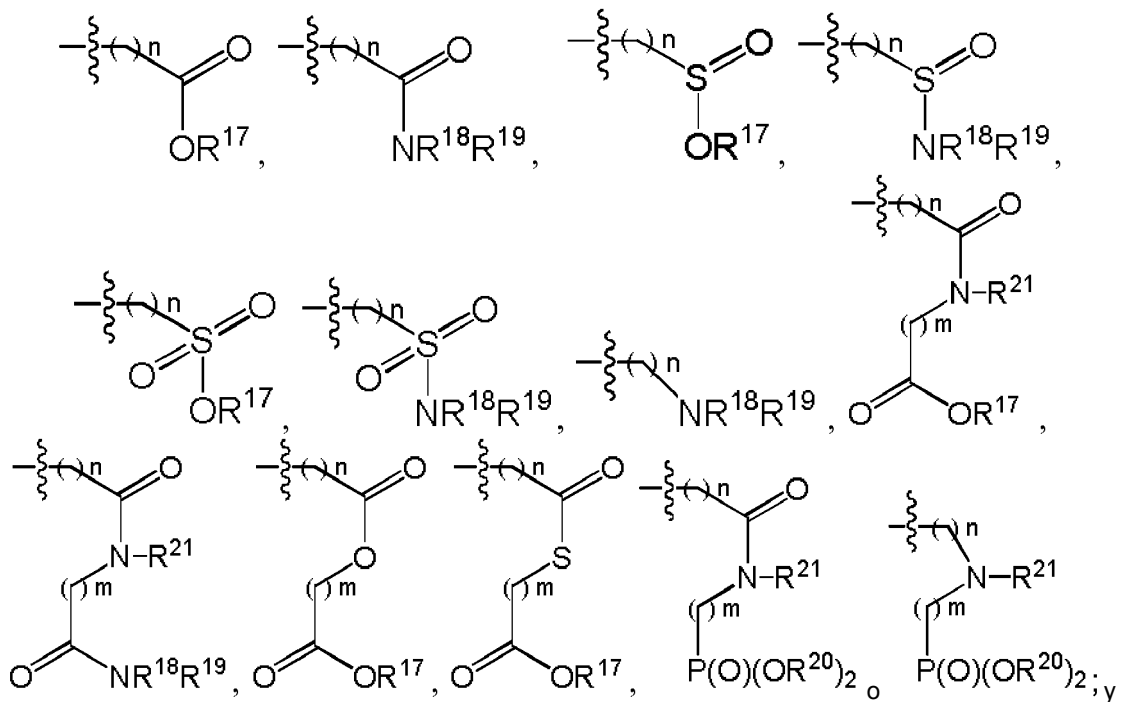


R⁵ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido.

- 5 5. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que:

R³ es hidrógeno;

10 R⁴ es

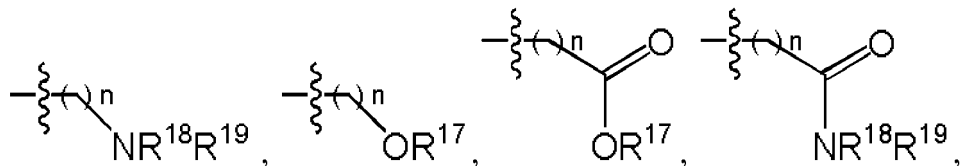


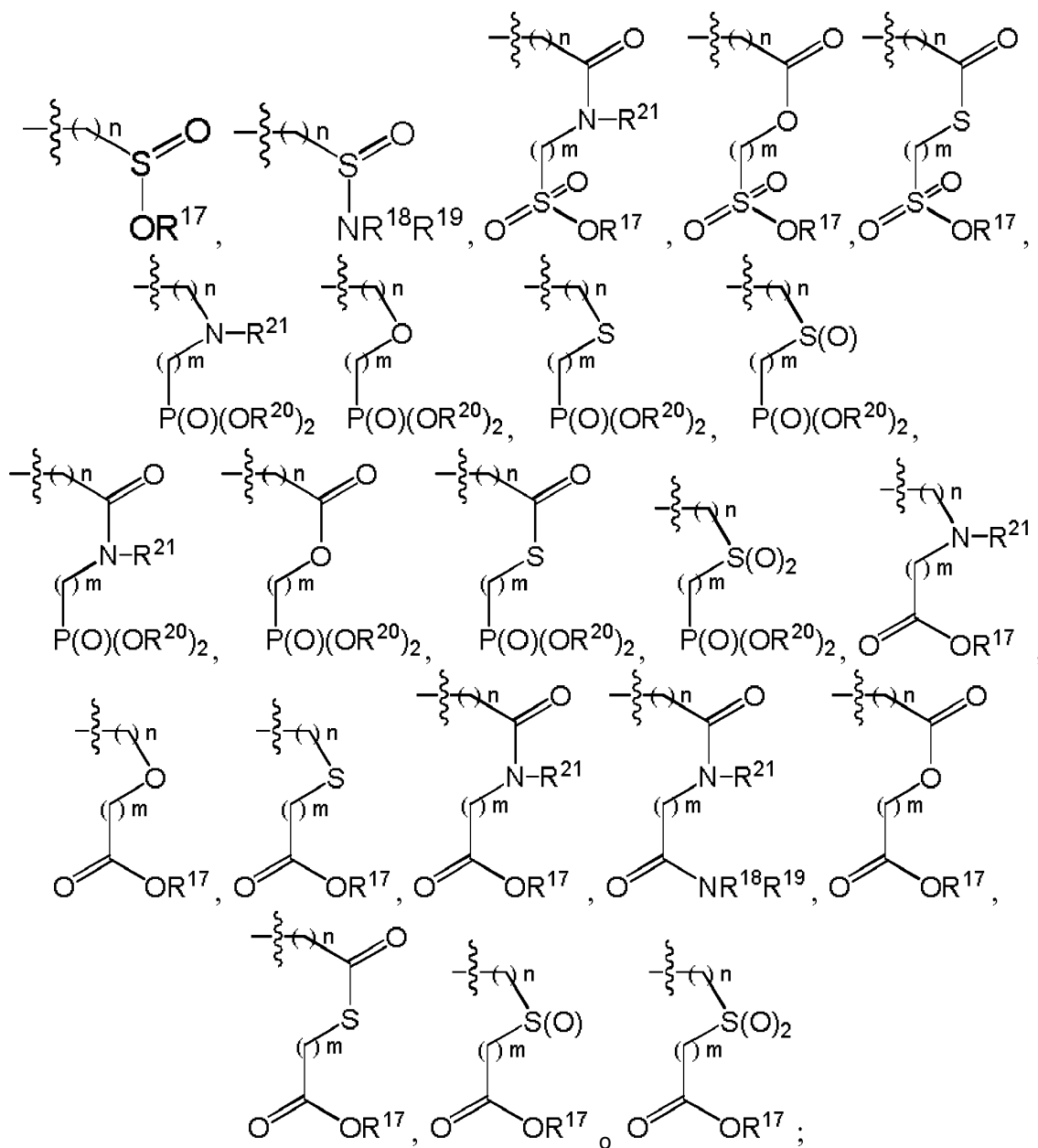
15 R⁵ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido.

6. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que:

20 R³ es hidrógeno;

R⁴ es





5

R⁵ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

m es 1 ó 2; y

10

n es 1 ó 2.

7. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que:

15

R³ junto con R⁵ forma un anillo de 5 ó 6 miembros; y

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃₋₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido.

20

8. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que:

25

R³ es hidrógeno;

R⁴ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁵ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁷ es hidrógeno; y

R⁸ es hidrógeno.

9. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

1-(4-bromofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-clorofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-metoxifenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-etilfenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-cianofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-metilfenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-metiltiofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-bromofenil)-3-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,4]nonan-3-il)urea;

1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,4]nonan-3-il)urea;

1-(4-bromofenil)-3-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-bromofenil)-3-(2,5-dioxo-1',3'-dihidroespiro[imidazolidin-4,2'-inden]-1-il)urea;

1-(4-bromofenil)-3-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]decan-3-il)urea;

1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]decan-3-il)urea;

1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-bromofenil)-3-(4-etil-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-etil-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;

1-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]decan-3-il)-3-(4-metoxifenil)urea;

(S)-1-(4-bromofenil)-3-(1,3-dioxo-10,10a-dihidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-2(1H,3H,5H)-il)urea;

(S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(1,3-dioxo-10,10a-dihidroimidazo[1,5-b]isoquinolin-2(1H,3H,5H)-il)urea;

1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2,5-dioxo-1',3'-dihidroespiro[imidazolidin-4,2'-inden]-1-il)urea;

1-(4-bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-(fenoximetil)imidazolidin-1-il)urea;

1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2,5-dioxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[imidazolidin-4,2'-naftalen]-1-il)urea;

1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(2,5-dioxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[imidazolidin-4,2'-naftalen]-1-il)urea;

- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-(fenoximetil)imidazolidin-1-il)urea;
- 5 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-etil-2,5-dioxo-4-(fenetil)imidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-etil-2,5-dioxo-4-(fenetil)imidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-isobutil-2,5-dioxo-4-fenetil)imidazolidin-1-il)urea;
- 10 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-isobutil-2,5-dioxo-4-fenetil)imidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-(4-clorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-clorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 15 1-(4-bromofenil)-3-(4-(2-furan-2-il)etil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(2-furan-2-il)etil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 20 1-(4-bromofenil)-3-(4-(2-fluorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(2-fluorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 25 1-(4-bromofenil)-3-(4-(4-fluorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(4-fluorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 30 1-(4-bromofenil)-3-(4-(3-fluorofenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-(4-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-(2-tiofen-2-il)etil)imidazolidin-1-il)urea;
- 35 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-(2-tiofen-2-il)etil)imidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(4-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-metil-4-(2-(5-metilfuran-2-il)etil)2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 40 1-(4-bromofenil)-3-(4-(3-fluoro-4-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-(3-fluoro-4-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 45 1-(4-bromofenil)-3-(4-isopropil-4-(2-((4-metoxibencil)oxi)etil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-(2-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(2-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 50 1-(4-bromofenil)-3-(4-(3-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(3-hidroxifenetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-(2-(piridin-4-il)etil)imidazolidin-1-il)urea;
- 55 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-(piridin-4-il)etil)imidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-isopropil-4-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 60 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-isopropil-4-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 4-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoato de metilo;
- 2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoato de metilo;
- 65 2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoato de metilo;

- 2-(2-(1-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)ureido)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoato de metilo;
- 2-(1-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetato de etilo;
- 2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetato de etilo;
- 1-(4-bromofenil)-3-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-[4-(5-etil-1H-indol-2-il)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4,4-diciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-[2,5-dioxo-4,4-di(propan-2-il)imidazolidin-1-il]urea;
- 3-[1-[[4-(bromofenil)carbamoil]amino]-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]propanoato de etilo;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-fenilimidazolidin-1-il)urea;
- (-)-1-(4-bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-1-il)urea;
- (+)-1-(4-bromofenil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-1-il)urea;
- (+)-1-(4-bromofenil)-3-(4-etil-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- (-)-1-(4-bromofenil)-3-(4-etil-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-(hidroximetil)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromofenil)-3-(4-(2-hidroxietil)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4-(2-hidroximetil)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea;
- ácido 4-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoico;
- ácido 2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoico;
- ácido 2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoico;
- 2-(2-(1-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)ureido)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil)benzoato de metilo;
- ácido 2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acético;
- ácido 2-(1-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acético;
- ácido 3-[1-[[4-(bromofenil)carbamoil]amino]-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]propanoico;
- 2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-hidroxietil)acetamida;
- 2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)acetato de *terc*-butilo;
- ((2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)metil)fosfonato de dietilo;
- 2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-*N,N*-bis(2-hidroxietil)acetamida;
- ((2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)metil)fosfonato de diisopropilo;
- hidrogeno((2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)metil)fosfonato de etilo;
- 2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)2-metilpropanoato de *terc*-butilo;
- 3-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)propanoato de *terc*-butilo;

ácido 2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)acético;

ácido 3-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)propanoico;

5 ácido 3-(2-(1-(3-(4-bromo-2-fluorofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)propanoico;

ácido 2-(2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamido)2-metilpropanoico; y

10 *N*-(2-amino-2-oxoetil)-2-(1-(3-(4-bromofenil)ureido)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida.

10. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el trastorno asociado con la modulación del receptor de tipo 1 del receptor de N-formilpéptido es queratoconjuntivitis seca.

15 11. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el trastorno asociado con la modulación del receptor de tipo 1 del receptor de N-formilpéptido se selecciona del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria sistémica; dolor; trastorno inmunitario; cicatrización dérmica; quemaduras; rosácea; dermatitis atópica; acné; psoriasis; dermatitis seborreica; queratosis actínica; verrugas víricas; fotoenvejecimiento; artritis reumatoide y un trastorno inflamatorio relacionado.

20 12. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y 11, en el que el trastorno asociado con la modulación del receptor de tipo 1 del receptor de N-formilpéptido es cicatrización dérmica.

25 13. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y 11, en el que el trastorno asociado con la modulación del receptor de tipo 1 del receptor de N-formilpéptido es dolor.

30 14. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y 11, en el que el trastorno asociado con la modulación del receptor de tipo 1 del receptor de N-formilpéptido es artritis reumatoide.

35 15. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y 11, en el que el trastorno asociado con la modulación del receptor de tipo 1 del receptor de N-formilpéptido es psoriasis.