

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 700**

51 Int. Cl.:

C07D 233/64 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/4172 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2015 PCT/US2015/032069**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2015 WO15179707**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2015 E 15726498 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 3145916**

54 Título: **Derivados de imidazol como moduladores del receptor de péptido formulado**

30 Prioridad:

21.05.2014 US 201462001188 P

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

22.10.2020

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)

2525 Dupont Drive

Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:

BEARD, RICHARD L.;

DUONG, TIEN T. y

GARST, MICHAEL E.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 788 700 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 imidazol como moduladores del receptor de péptido formilado

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de imidazol, a procedimientos para prepararlos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como productos farmacéuticos como moduladores del receptor de péptido N-formilado (FPR), tales como el receptor 2 de péptido N-formilado (FPR2). La invención se refiere específicamente al uso de estos compuestos y a sus composiciones farmacéuticas para tratar trastornos asociados con la modulación de FPR, tal como la modulación de FPR2.

Antecedentes de la invención

La familia de FPR pertenece a la familia de los siete receptores acoplados a la proteína G (GPCR) del dominio transmembrana. Esta familia incluye tres miembros en humanos. Un miembro de esta familia, FPR2 (también conocido como FPRL-1 o ALXA4), se expresa predominantemente en células inflamatorias, tales como monocitos y neutrófilos, así como en células T, y se ha demostrado que desempeña un papel crítico en el tráfico de leucocitos durante la inflamación y la patología humana (véase Chiang N, Serhan CN, Dahlen, S, Drazen JM, Hay DWP, Rovati E, Shimizu T, Yokomizo T, Brink, C. The lipoxin receptor ALX: Potent ligand-specific and stereoselective actions *in vivo*. *Pharmacological Reviews* 2006; 58: 463-519).

El FPR2 es un receptor excepcionalmente prolífico que responde a una variedad de ligandos exógenos y endógenos estructuralmente diversos, incluyendo amiloide A sérico (SAA), variante de quimiocina sCK β 8-1, el péptido neuroprotector humanina, lipoxina A4 eicosanoide antiinflamatoria (LXA4) y proteína anexina A1 modulada por glucocorticoides (Chiang N, Serhan CN, Dahlen, S, Drazen JM, Hay DWP, Rovati E, Shimizu T, Yokomizo T, Brink, C. The lipoxin receptor ALX: Potent ligand-specific and stereoselective actions *in vivo*. *Pharmacological Reviews* 2006; 58: 463-519).

El FPR2 transduce efectos antiinflamatorios de LXA4 derivada de ácido araquidónico en muchos sistemas, y se ha demostrado que desempeña un papel clave en la resolución de la inflamación (Dufton N, Perretti M. Therapeutic anti-inflammatory potential of formyl peptide receptor agonists. *Pharmacology & Therapeutics* 2010; 127: 175-188).

Los ratones con FPR2 inactivo muestran inflamación exagerada en estados patológicos, tal como se espera del papel biológico del receptor (véase Dufton N, Hannon R, Brancaleone V, Dalli J, Patel HB, Gray M, D'Aquisto F, Buckingham JC, Perretti M, Flower RJ. Anti-inflammatory role of the murine formyl-peptide receptor 2: Ligand-specific effects on leukocyte responses and experimental inflammation. *Journal of Immunology* 2010; 184: 2611-2619. Gavins FNE, Hughes EL, Buss NAPS, Holloway PM, Getting SJ, Buckingham JC. Leukocyte recruitment in the brain in septicemia: involvement of the annexin1 FPR2/ALX anti-inflammatory system. *FASEB* 2012; 26: 1-13).

La activación de FPR2 por LXA4 o sus análogos y por la proteína anexina I ha demostrado dar como resultado actividad antiinflamatoria promoviendo la resolución activa de la inflamación, lo que implica inhibición de los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y migración de eosinófilos, y también estimulación de la migración de monocitos, permitiendo el aclaramiento de células apoptóticas del sitio de inflamación de manera no inflamatoria (véase Gavins FNE, Hughes EL, Buss NAPS, Holloway PM, Getting SJ, Buckingham JC. Leukocyte recruitment in the brain in sepsis: involvement of the annexin1 FPR2/ALX anti-inflammatory system. *FASEB* 2012; 26: 1-13, Maderna P, Cottell DC, Toivonen T, Dufton N, Dalli J, Perretti M, Godson C. FPR2/ALX receptor expression and internalization are critical for lipoxin A4 and annexin-derived peptide-stimulated phagocytosis. *FASEB* 2010; 24: 4240-4249).

Además, se ha demostrado que FPR2 inhibe la citotoxicidad linfocítica natural (NK) y promueve la activación de células T, lo que contribuye además a la regulación por disminución de señales inflamatorias que dañan los tejidos.

Se ha demostrado que la interacción de FPR2 con LXA4 y anexina es beneficiosa en modelos experimentales de inflamación dérmica, angiogénesis, migración epitelial, edema, alopecia, isquemia-reperusión e inflamación ocular, tal como uveítis inducida por endotoxinas y cicatrización de la córnea (véase Reville K, Cream JK, Vivers S, Dransfield I, Godson C. Lipoxin A4 redistributes Myosin IIA and Cdc42 in macrophages: Implication for phagocytosis of apoptotic leukocytes. *Journal of Immunology* 2006; 176: 1878-1888; Serhan C. Resolution phase of inflammation: Novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annual reviews of Immunology* 2007; 25: 101-137.; Medeiros R, Rodrigues GB, Figueiredo CP, Rodrigues EB, Grumman A Jr, Menezes-de-Lima O Jr, Passos GF, Calixto JB. Molecular mechanisms of topical anti-inflammatory effects of lipoxin A(4) in endotoxin-induced uveitis. *Molecular Pharmacology* 2008; 74: 154-161; Gronert K, Maheshwari N, Khan N, Hassan IR, Dunn M, Schwartzmann ML. A role for the mouse 12/15-lipoxygenase pathways in promoting epithelial wound healing and host defense. *Journal of Biological Chemistry* 2005; 280: 15267-15278; Gronert K. Lipoxins in the eye and their role in wound healing. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential fatty Acids*. 2005; 73: 221-229; Takano T, Fiore S, Maddox JF, Brady HR, Petasis NA, Serhan CN. Aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 and LXA4 stable analogues are potent inhibitors of acute inflammation: evidence for anti-inflammatory receptors. *Journal of Experimental Medicine* 1997; 185:

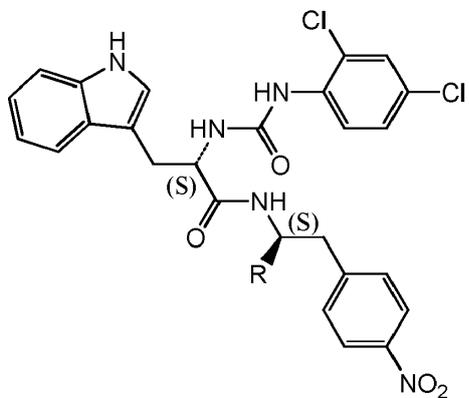
1693-1704.; Leoni G, Alam A, Neumann PA, Lambet JD, Cheng G, McCoy J, Hilgarth RS, Kundu K, Murthy N, Kusters D, Reutelingsperger C, Perretti M, Parkos CA, Neish AS, Nusrat A. Annexin A1, formyl peptide receptor, and NOX1 orchestrate epithelial repair. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123:443-54; Leedom A, Sullivan AB, Dong B, Lau D, Gronert K. Endogenous LXA4 circuits are determinants of pathological angiogenesis in response to chronic injury. *American Journal of Pathology* 2010; 176: 74-84; Tsuruki T, Takahata K, Yoshikawa M. Mechanism of the protective effect of intraperitoneally administered agonists for formyl peptide receptors against chemotherapy-induced alopecia. *Biosci Biotechnology Biochemistry*. 2007;71:1198-202).

La utilidad farmacéutica de LXA4 y sus análogos se ve obstaculizada por las propiedades fisicoquímicas inherentes del producto natural poliolefínico natural. Por tanto, los agonistas antiinflamatorios de molécula pequeña de FPR2 tendrían una amplia variedad de beneficios terapéuticos en los trastornos inflamatorios, incluyendo trastornos inflamatorios del ojo. La selección como diana de FPR2 selectivamente también tendría beneficios de efectos secundarios reducidos en comparación con antiinflamatorios de acción más amplia, tales como los esteroides o AINE, que tienen efectos secundarios significativos de PIO elevada y retrasos en la cicatrización en el ojo. El FPR2 también se expresa en los tejidos oculares en la córnea y en la parte posterior del ojo, además de las células inflamatorias que migran a los tejidos oculares.

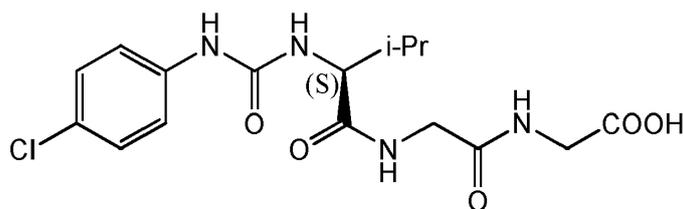
La selección como diana de FPR2 selectivamente también tendría beneficios en la cicatrización de la piel, dado su potente papel antiinflamatorio y proepitelial. Además, algunas enfermedades de la piel han demostrado tener una expresión anómala de LL37, una catelicidina proinflamatoria que ha demostrado ser un ligando natural de FPR2. En la enfermedad inflamatoria crónica de rosácea, LL37 se expresa altamente y se cree que desempeña un papel clave en la patogénesis (Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, Dorschner RA, Bonnart C, Descargues P, Hovnanian A, Morhenn VB, Gallo RL. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nature Medicine*. 2007;13:975-80).

Por tanto, FPR2 representa una importante diana molecular proresolutiva nueva para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos en enfermedades o estados que implican respuestas inflamatorias excesivas.

Journal of Combinatorial Chemistry (2007), 9(3), 370-385 enseña una biblioteca de urea dipéptido de timidinilo con similitud estructural con la clase de antibióticos de péptidos nucleosídicos:



Helvetica Chimica Acta (1998), 81(7), 1254-1263 enseña la síntesis y caracterización espectroscópica de aductos de isocianato de 4-clorofenilo (1-cloro-4-isocianatobenceno) con aminoácidos como posibles dosímetros para la biomonitorización de la exposición a isocianato:



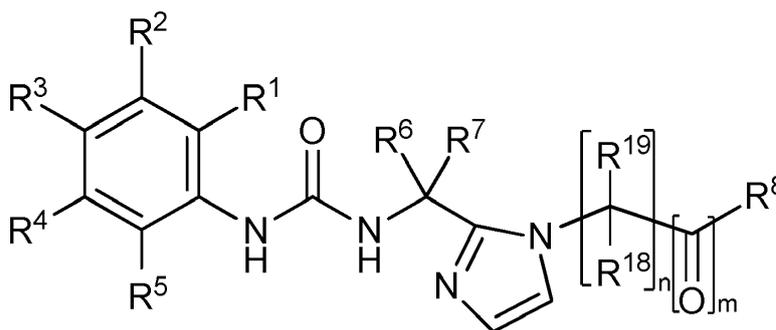
Yingyong Huaxue (1990), 7(1), 1-9 enseña las relaciones estructura-actividad de edulcorantes di y tripeptídicos y de derivados de L-fenilalanina:

Sumario de la invención

Se ha descubierto un grupo de derivados de imidazolurea, que son moduladores de FPR2 potentes y selectivos. Como tal, los compuestos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos asociados con la modulación del receptor FPR, tal como FPR2. 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 y antagonista parcial del receptor.

Esta invención describe compuestos de fórmula I, que modulan la actividad biológica de FPR2. Los compuestos según la presente invención son, por tanto, de uso en medicina, por ejemplo, en el tratamiento de sujetos mamíferos, incluyendo humanos, con enfermedades y/o estados que se alivian mediante la modulación de FPR, tal como la modulación de FPR2.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula I:



Fórmula I

en la que:

cada R^1 , R^2 , R^4 y R^5 se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, cicloalqueno C_{3-8} sustituido o no sustituido, halógeno, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_pR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, $-SR^{16}$ y $-OR^{16}$; en el que cada uno de dicho sustituyente alquilo se selecciona independientemente de uno o más R^{20} ; cada uno de dicho sustituyente cicloalquilo se selecciona independientemente de uno o más R^{21} ; cada uno de dicho sustituyente heterociclo se selecciona independientemente de uno o más R^{22} ; cada uno de dicho sustituyente arilo se selecciona independientemente de uno o más R^{23} ; y cada uno de dicho sustituyente cicloalqueno se selecciona independientemente de uno o más R^{24} ;

R^3 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, cicloalqueno C_{3-8} sustituido o no sustituido, halógeno, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_pR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, $-SR^{16}$ o $-OR^{17}$; en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R^{20} ; dicho sustituyente cicloalquilo se selecciona de uno o más R^{21} ; dicho sustituyente heterociclo se selecciona de uno o más R^{22} ; dicho sustituyente arilo se selecciona de uno o más R^{23} ; y dicho sustituyente cicloalqueno se selecciona de uno o más R^{24} ;

R^6 es H, o alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R^{25} ;

R^7 es H, o alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R^{25} ;

R^8 se selecciona de H, OR^9 , $NR^{10}R^{11}$, sulfonato, ácido sulfónico, fosfonato, ácido fosfónico, ácido fosfórico y heterociclo sustituido o no sustituido, en el que dicho heterociclo se selecciona de tetrazol, imidazol, tiazol, oxazol, triazol, tiofeno, pirazol y pirol; y en el que dicho sustituyente heterociclo se selecciona de alquilo C_{1-8} sustituido y no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH y halógeno;

R^9 es H o alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH, halógeno, $-O$ -alquilo C_{1-8} y $-(O$ -alquilen $C_{1-8})_q$ - O -alquilo C_{1-8} ;

cada R^{10} es independientemente H o alquilo C_{1-8} no sustituido, o junto con R^{11} forma un anillo heterocíclico no sustituido;

cada R^{11} es independientemente H o alquilo C_{1-8} no sustituido, o junto con R^{10} forma un anillo heterocíclico no sustituido;

cada R^{12} es independientemente H o alquilo C_{1-8} no sustituido;

- 5 cada R¹³ es independientemente H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;
- 5 cada R¹⁴ es independientemente OH o alquilo C₁₋₈ no sustituido;
- 5 cada R¹⁵ es independientemente H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, heterociclo no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido o cicloalquenilo C₃₋₈ no sustituido;
- 10 cada R¹⁶ es independientemente H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, heterociclo no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido o cicloalquenilo C₃₋₈ no sustituido;
- R¹⁷ es H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, heterociclo no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido o cicloalquenilo C₃₋₈ no sustituido;
- 15 cada R¹⁸ es independientemente H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, -CH₂-(cicloalquil C₃₋₈), -CH₂-(cicloalquenil C₃₋₈) o bencilo;
- 15 cada R¹⁹ es independientemente H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, -CH₂-(cicloalquil C₃₋₈), -CH₂-(cicloalquenil C₃₋₈) o bencilo;
- 20 cada R²⁰ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, nitro, éter, tioéter, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, éster, aldehído, cetona, ácido carboxílico, amida, sulfonamida, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico;
- 25 cada R²¹, R²², R²³ y R²⁴ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, amino, nitro, éter, tioéter, alquilo C₁₋₈ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, éster, aldehído, cetona, ácido carboxílico, amida, sulfonamida, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico;
- 30 cada R²⁵ se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, éter, tioéter, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, cicloalquenilo C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, ácido carboxílico, amida, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico;
- 30 m es 0 ó 1;
- n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;
- 35 cada p es independientemente 1 ó 2; y
- q es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
- 40 o un tautómero del mismo;
- 40 o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de lo anterior;
- siempre que:
- 45 (a) cuando m es 1, entonces n no es 0;
- (b) cuando m es 1, entonces R⁸ es OR⁹ o NR¹⁰R¹¹;
- 50 (c) cuando m es 0 y n es 0, entonces R⁸ es H; y
- (d) cuando m es 0, y n no es 0, entonces R⁸ no es H.
- En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de fórmula I, en el que:
- 55 R¹ es H o halógeno;
- R² es H;
- 60 R³ es haloalquilo C₁₋₃, halógeno o -OR¹⁷;
- R⁴ es H;
- R⁵ es H o halógeno;
- 65 R⁶ es H o alquilo C₁₋₃ no sustituido;

R⁷ es H;

5 R⁸ se selecciona de H, OR⁹, NR¹⁰R¹¹, sulfonato, ácido sulfónico, fosfonato, ácido fosfónico, ácido fosfórico y heterociclo sustituido o no sustituido, en el que dicho heterociclo se selecciona de tetrazol, imidazol, tiazol, oxazol, triazol, tiofeno, pirazol y pirol; y en el que dicho sustituyente heterociclo se selecciona de alquilo C₁₋₈ sustituido y no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH y halógeno;

R⁹ es H o alquilo C₁₋₄ no sustituido;

10 R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₃ no sustituido;

R¹¹ es H o alquilo C₁₋₃ no sustituido;

15 R¹⁷ es alquilo C₁₋₃ no sustituido;

cada R¹⁸ es H o alquilo C₁₋₃ no sustituido;

cada R¹⁹ es H;

20 m es 0 ó 1; y

n es 0, 1 ó 2;

o un tautómero del mismo;

25 o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de lo anterior;

siempre que:

30 (a) cuando m es 1, entonces n no es 0;

(b) cuando m es 1, entonces R⁸ es OR⁹ o NR¹⁰R¹¹;

35 (c) cuando m es 0 y n es 0, entonces R⁸ es H; y

(d) cuando m es 0, y n no es 0, entonces R⁸ no es H.

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de fórmula I, en el que:

40 R¹ es H o halógeno;

R² es H;

45 R³ es haloalquilo C₁₋₃, halógeno o -OR¹⁷;

R⁴ es H;

R⁵ es H o halógeno;

50 R⁶ es H o alquilo C₁₋₃ no sustituido;

R⁷ es H;

55 R⁸ es H, OR⁹ o NR¹⁰R¹¹;

R⁹ es H o alquilo C₁₋₄ no sustituido;

R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₃ no sustituido;

60 R¹¹ es H o alquilo C₁₋₃ no sustituido;

R¹⁷ es alquilo C₁₋₃ no sustituido;

65 cada R¹⁸ es H o alquilo C₁₋₃ no sustituido;

cada R¹⁹ es H;

m es 0 ó 1; y

n es 0, 1 ó 2;

5

o un tautómero del mismo;

o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de lo anterior;

10 siempre que:

(a) cuando m es 1, entonces n no es 0;

(b) cuando m es 1, entonces R⁸ es OR⁹ o NR¹⁰R¹¹;

15

(c) cuando m es 0 y n es 0, entonces R⁸ es H; y

(d) cuando m es 0, y n no es 0, entonces R⁸ no es H.

20 En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de fórmula I, en el que:

m es 0;

n es 0; y

25

R⁸ es H.

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de fórmula I, en el que:

30 m es 1;

n es 1;

R⁸ es OR⁹, en el que R⁹ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

35

R¹⁸ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido; y

R¹⁹ es H.

40 En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de fórmula I, en el que:

m es 1;

n es 2;

45

R⁸ es NR¹⁰R¹¹, en el que R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido, y R¹¹ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

cada R¹⁸ es H; y

50 cada R¹⁹ es H.

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de fórmula I, en el que:

m es 1;

55

n es 2;

R⁸ es OR⁹, en el que R⁹ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

60 cada R¹⁸ es H; y

cada R¹⁹ es H.

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de fórmula I, en el que:

65

m es 0;

n es 2;

R⁸ es OR⁹, en el que R⁹ es H;

cada R¹⁸ es H; y

cada R¹⁹ es H.

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de fórmula I, en el que:

m es 0;

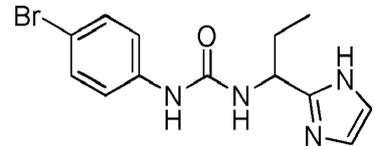
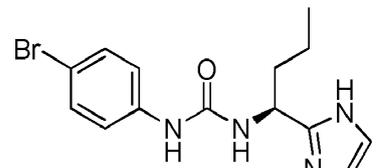
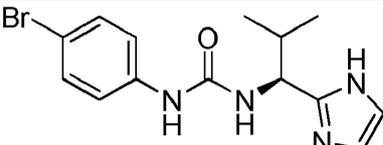
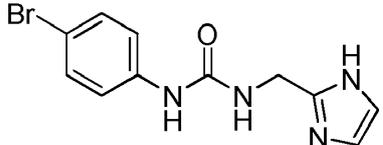
n es 1 ó 2; y

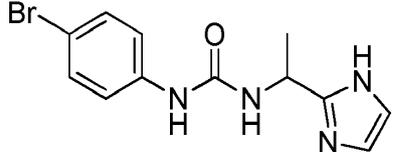
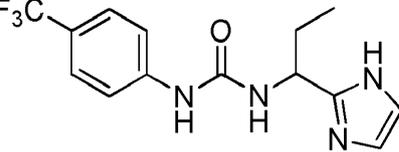
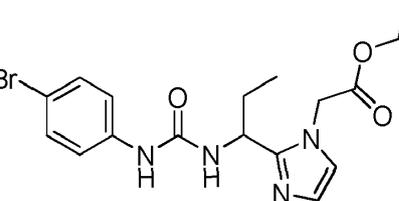
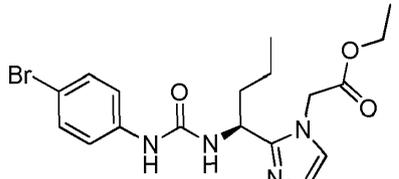
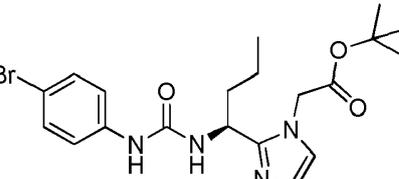
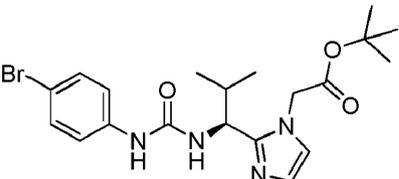
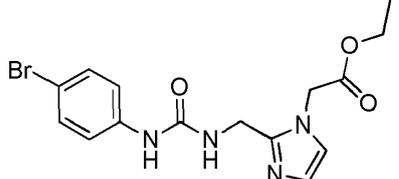
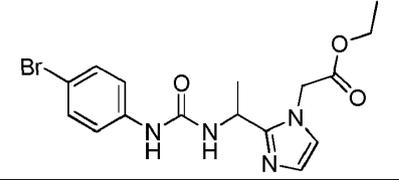
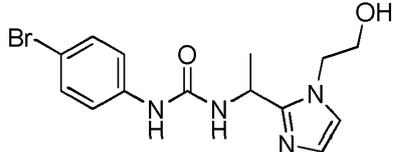
R⁸ se selecciona de sulfonato, ácido sulfónico, fosfonato, ácido fosfónico, ácido fosfórico y heterociclo sustituido o no sustituido, en el que dicho heterociclo se selecciona de tetrazol, imidazol, tiazol, oxazol, triazol, tiofeno, pirazol y pirol; y en el que dicho sustituyente heterociclo se selecciona de alquilo C₁₋₈ sustituido y no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH y halógeno.

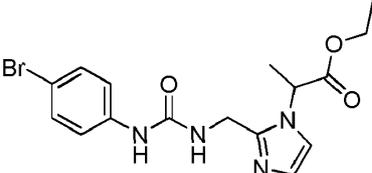
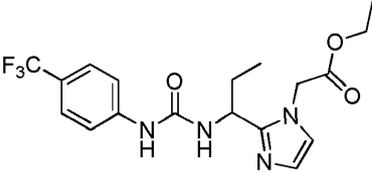
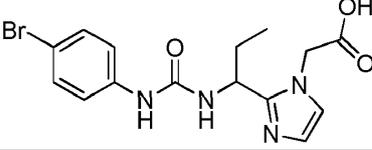
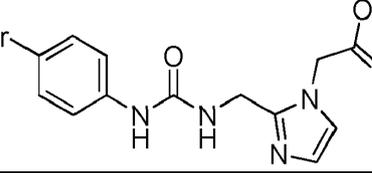
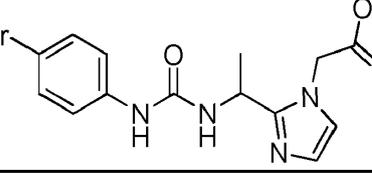
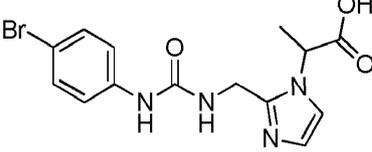
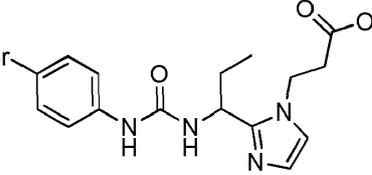
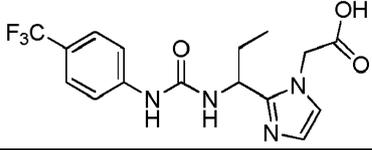
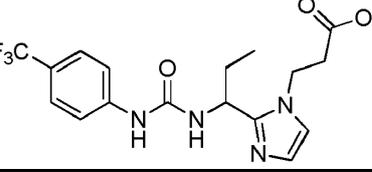
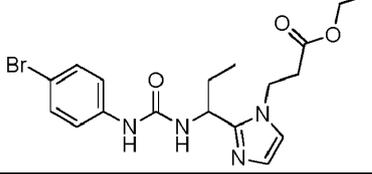
En otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención en un portador farmacéuticamente aceptable.

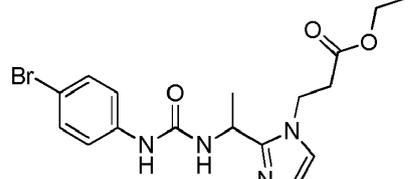
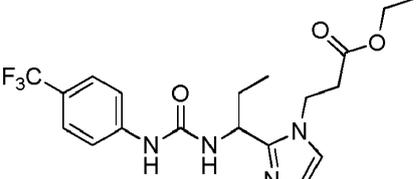
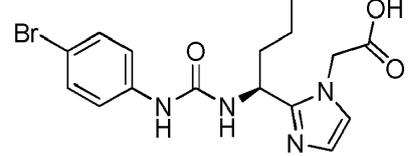
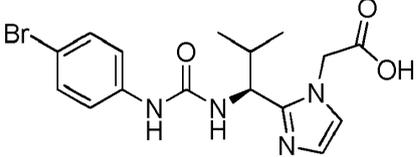
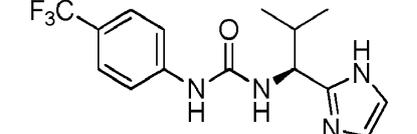
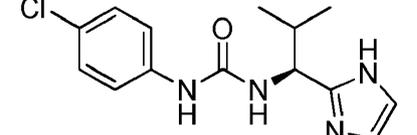
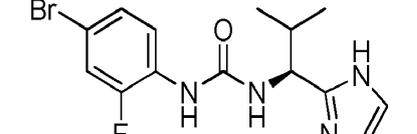
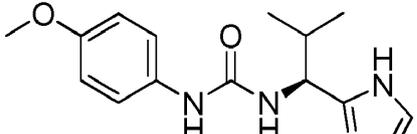
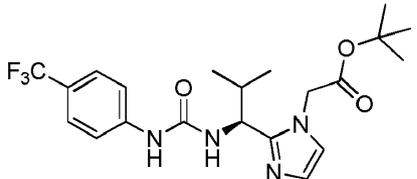
En aún otro aspecto de la invención, se proporcionan el compuesto o las composiciones farmacéuticas de la invención para su uso en métodos para tratar trastornos asociados con la modulación del FPR, tal como FPR2 administrando a un sujeto que lo necesita la composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención. En algunos aspectos, el trastorno es una enfermedad o estado inflamatorio. En aspectos adicionales, la enfermedad o estado inflamatorio es una enfermedad o estado inflamatorio ocular, tal como xeroftalmia o inflamación posquirúrgica, incluyendo inflamación tras cirugía de cataratas. En aspectos aún adicionales, la enfermedad o estado inflamatorio es una enfermedad o estado inflamatorio dérmico, tal como psoriasis o rosácea. En aspectos adicionales, el sujeto es un mamífero, incluyendo un humano.

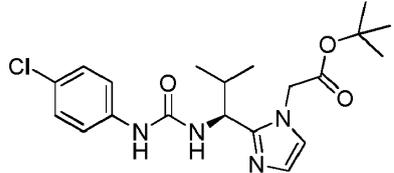
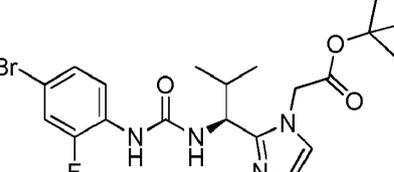
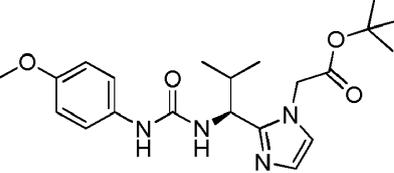
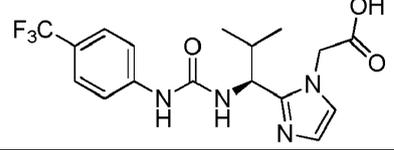
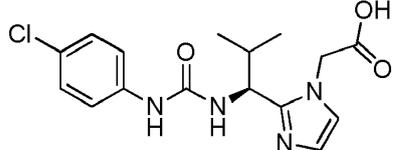
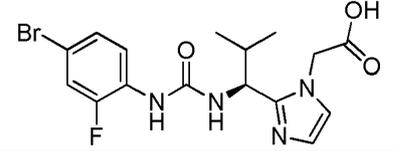
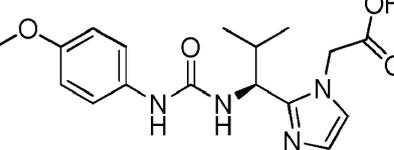
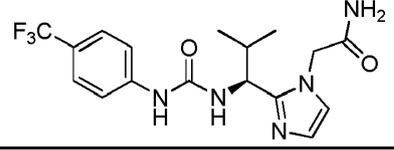
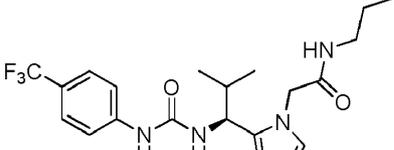
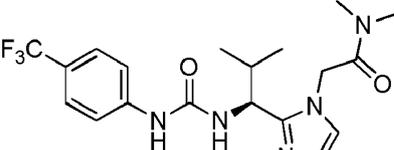
Algunos compuestos de la invención se muestran a continuación, en los que cada compuesto se identifica por su nombre de la IUPAC y estructura.

Nombre de la IUPAC	Estructura
1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-imidazol-2-il)propil]urea	
1-(4-Bromofenil)-3-[(1S)-1-(1H-imidazol-2-il)butil]urea	
1-(4-Bromofenil)-3-[(1S)-1-(1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]urea	
1-(4-Bromofenil)-3-(1H-imidazol-2-ilmetil)urea	

<p>1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-imidazol-2-il)etil]urea</p>	
<p>1-[1-(1H-Imidazol-2-il)propil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea</p>	
<p>[2-(1-[[4-Bromofenil]carbamoil]amino)propil]-1H-imidazol-1-il}acetato de etilo</p>	
<p>{2-[(1S)-1-[[4-Bromofenil]carbamoil]amino]butil}-1H-imidazol-1-il}acetato de etilo</p>	
<p>{2-[(1S)-1-[[4-Bromofenil]carbamoil]amino]butil}-1H-imidazol-1-il}acetato de terc-butilo</p>	
<p>{2-[(1S)-1-[[4-Bromofenil]carbamoil]amino]-2-metilpropil}-1H-imidazol-1-il}acetato de terc-butilo</p>	
<p>[2-([[4-Bromofenil]carbamoil]amino)metil]-1H-imidazol-1-il}acetato de etilo</p>	
<p>[2-(1-[[4-Bromofenil]carbamoil]amino)etil]-1H-imidazol-1-il}acetato de etilo</p>	
<p>1-(4-Bromofenil)-3-{1-[1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il]etil}urea</p>	

2-[2-(((4-Bromofenil)carbamoil)amino)metil]-1H-imidazol-1-il]propanoato de etilo	
{2-[1-(((4-(Trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)propil]-1H-imidazol-1-il]acetato de etilo	
Ácido [2-(1-(((4-bromofenil)carbamoil)amino)propil)-1H-imidazol-1-il]acético	
Ácido [2-(((4-bromofenil)carbamoil)amino)metil]-1H-imidazol-1-il]acético	
Ácido [2-(1-(((4-bromofenil)carbamoil)amino)etil)-1H-imidazol-1-il]acético	
Ácido 2-[2-(((4-bromofenil)carbamoil)amino)metil]-1H-imidazol-1-il]propanoico	
Ácido 3-[2-(1-(((4-bromofenil)carbamoil)amino)propil)-1H-imidazol-1-il]propanoico	
Ácido {2-[1-(((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)propil]-1H-imidazol-1-il]acético	
Ácido 3-[2-[1-(((4-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)propil]-1H-imidazol-1-il]propanoico	
3-[2-(1-(((4-Bromofenil)carbamoil)amino)propil)-1H-imidazol-1-il]propanoato de etilo	

<p>3-[2-(1-[[4-Bromofenil]carbamoil]amino)etil)-1H-imidazol-1-il]propanoato de etilo</p>	
<p>3-{2-[1-{{4-(Trifluorometil)fenil}carbamoil}amino)propil]-1H-imidazol-1-il}propanoato de etilo</p>	
<p>Ácido {2-[(1S)-1-[[4-bromofenil]carbamoil]amino)butil]-1H-imidazol-1-il}acético</p>	
<p>Ácido {2-[(1S)-1-[[4-bromofenil]carbamoil]amino)-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il}acético</p>	
<p>1-[(1S)-1-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilpropil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea</p>	
<p>1-(4-Clorofenil)-3-[(1S)-1-(1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]urea</p>	
<p>1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-[(1S)-1-(1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]urea</p>	
<p>1-[(1S)-1-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilpropil]-3-(4-metoxifenil)urea</p>	
<p>(2-[(1S)-2-metil-1-[[4-(Trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino)propil]-1H-imidazol-1-il)acetato de terc-butilurea</p>	

<p>{2-[(1S)-1-({[(4-Clorofenil)amino]carbonil}amino)-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il}acetato de terc-butilo</p>	
<p>{2-[(1S)-1-({[(4-Bromo-2-fluorofenil)amino]carbonil}amino)-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il}acetato de terc-butilo</p>	
<p>{2-[(1S)-1-({[(4-Metoxifenil)amino]carbonil}amino)-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il}acetato de terc-butilo</p>	
<p>Ácido (2-[(1S)-2-metil-1-({[4-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]propil)-1H-imidazol-1-il}acético</p>	
<p>Ácido {2-[(1S)-1-({[(4-clorofenil)amino]carbonil}amino)-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il}acético</p>	
<p>Ácido {2-[(1S)-1-({[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]carbonil}amino)-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il}acético</p>	
<p>Ácido {2-[(1S)-1-({[(4-metoxifenil)amino]carbonil}amino)-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il}acético</p>	
<p>2-(2-[(1S)-2-Metil-1-({[4-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]propil)-1H-imidazol-1-il}acetamida</p>	
<p>2-(2-[(1S)-2-Metil-1-({[4-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]propil)-1H-imidazol-1-il}-N-propilacetamida</p>	
<p>N,N-Dimetil-2-(2-[(1S)-2-metil-1-({[4-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]propil)-1H-imidazol-1-il}acetamida</p>	

Descripción detallada de la invención

5 Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son a modo de ejemplo y explicación únicamente 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.

Las siguientes abreviaturas se usan en el presente documento:

10	Et ₃ N	trietilamina
	CH ₂ Cl ₂	diclorometano
	CD ₃ OD	metanol deuterado
15	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
20	EtOAc	acetato de etilo
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	HCl	ácido clorhídrico
25	NaOH	hidróxido de sodio
	CDCl ₃	cloroformo deuterado
30	EtOH	etanol
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
35	DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido deuterado
	TMS	tetrametilsilano
40	HOBt	hidroxibenzotriazol

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. Los grupos alquilo contienen normalmente de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₈), pero pueden contener un número variable de átomos de carbono tal como se especifica. Por ejemplo, un grupo alquilo puede comprender de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₄), o de 1 a 3 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₃). Los grupos alquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a: halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, éter, amina, nitro, nitrilo, amida, sulfonamida, éster, aldehído, ácido carboxílico, cetona, ácido sulfónico, ácido fosfónico y/o ácido fosfórico. Por ejemplo, alquilo sustituido incluye haloalquilo, tal como perhaloalquilo (por ejemplo, -CF₃). En un ejemplo adicional, alquilo sustituido incluye alquilo C₁ sustituido con arilo C₆₋₁₀ (por ejemplo, bencilo, que es (-CH₂-fenilo). Uno o más grupos metileno (CH₂) de un alquilo pueden reemplazarse por oxígeno, azufre, carbonilo, sulfóxido, sulfonilo, o por un cicloalquilo C₃₋₆ divalente; uno o más grupo metino (CH) de un alquilo pueden reemplazarse por nitrógeno. Alquilo C₁₋₄ no sustituido incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo. Alquilo C₁₋₃ no sustituido incluye metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

El término "alquilenos" tal como se usa en el presente documento se refiere a un radical alifático saturado bivalente derivado de un alqueno mediante la apertura del doble enlace, o de un alcano mediante retirada de dos átomos de hidrógeno de diferentes átomos de carbono. Un alquilenos puede comprender de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilenos C₁₋₈), por ejemplo, un alquilenos C₁ es metileno (-CH₂-); un alquilenos C₂ es etileno (-CH₂CH₂-), y así sucesivamente.

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 (es decir, cicloalquilo C₃₋₈) derivado de un hidrocarburo cíclico saturado. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los grupos cicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a: halógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, éter, amina, nitro, nitrilo, amida, sulfonamida, éster, aldehído, ácido carboxílico, cetona, ácido sulfónico, ácido fosfónico y/o ácido

fosfórico.

5 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 (es decir, cicloalqueno C_{3-8}) derivado de un cicloalquilo saturado que tiene uno o más dobles enlaces. Los grupos cicloalqueno pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los grupos cicloalqueno están sustituidos opcionalmente por uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a: halógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, éter, amina, nitro, amida, sulfonamida, éster, aldehído, ácido carboxílico, cetona, ácido sulfónico, ácido fosfónico y/o ácido fosfórico.

10 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 O, N y S, o combinaciones de al menos dos de los mismos, interrumpiendo la estructura de anillo carbocíclico. El anillo heterocíclico puede interrumpirse por uno o más C=O; el heteroátomo S y/o N puede oxidarse. Los heterociclos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los restos de anillo heterocíclico están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a: halógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, éter, amina, nitro, nitrilo, amida, sulfonamida, éster, aldehído, ácido carboxílico, cetona, ácido sulfónico, ácido fosfónico y/o ácido fosfórico.

20 El término "arilo" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo hidrocarbonado aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono (es decir, arilo C_{6-10}). Los grupos arilo están sustituidos opcionalmente por uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a: halógeno, hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, éter, amina, nitro, nitrilo, amida, sulfonamida, éster, aldehído, ácido carboxílico, cetona, ácido sulfónico, ácido fosfónico y/o ácido fosfórico. El arilo puede ser monocíclico o policíclico.

25 El término "halógeno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de cloro, bromo, flúor y/o yodo.

30 El término "amina" o "amino" tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula " $-NR^xR^y$ ", en la que R^x y R^y pueden ser iguales o independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclilo, tal como se definió anteriormente.

35 El término "amida" tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula " $-C(O)N(R^x)(R^y)$ " o " $-NR^xC(O)R^y$ " en la que R^x y R^y pueden ser iguales o independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclilo, tal como se definió anteriormente.

El término "sulfonamida" tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula " $-S(O)_2N(R^x)(R^y)$ " o " $-NR^xS(O)_2R^y$ " en la que R^x y R^y pueden ser iguales o independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclilo, tal como se definió anteriormente.

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

El término "éster" tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula " $-C(O)O(R^x)$ ", en la que R^x es alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclilo, tal como se definió anteriormente.

45 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 o heterociclilo, tal como se definió anteriormente.

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

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

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

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

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

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

60 El término "sulfonilo" tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula " $-SO_2-$ ".

El término "sulfato" tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula " $-OS(O)_2O-$ ".

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

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

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

5 El término "nitro" tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula $-NO_2$.

El término "nitrilo" tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula $-CN$.

10 El término "éter" tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula $-OR^x$, en la que R^x es alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo, tal como se definió anteriormente.

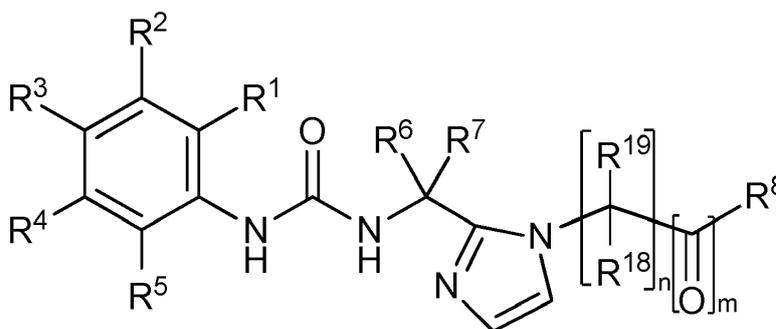
El término "tioéter" tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula $-SR^x$, en la que R^x es alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo, tal como se definió anteriormente.

15 El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes no se supere, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son sólo permisibles si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" quiere decirse un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos de la invención, y presentan efectos toxicológicos mínimos o ninguno no deseado. Las "sales farmacéuticamente aceptables" según la invención incluyen formas de sal de ácido o base no tóxicas, terapéuticamente activas, que los compuestos de fórmula I son capaces de formar.

25 El término "isómero de carboxilato", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que reemplaza un ácido carboxílico, tal como un grupo seleccionado de sulfonato, ácido sulfónico, fosfonato, ácido fosfónico, ácido fosfórico y heterociclo sustituido o no sustituido, en el que dicho heterociclo se selecciona de tetrazol, imidazol, tiazol, oxazol, triazol, tiofeno, pirazol y pirol; y en el que dicho sustituyente heterociclo se selecciona de alquilo C_{1-8} sustituido y no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH y halógeno.

30 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de una composición farmacéutica que provocará una respuesta biológica o médica en un sujeto que lo necesita que busca el investigador, veterinario, médico u otro facultativo.

35 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula I:



Fórmula I

40 en la que:

45 cada R^1 , R^2 , R^4 y R^5 se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, halógeno, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_pR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, $-SR^{16}$ y $-OR^{16}$; en el que cada uno de dicho sustituyente alquilo se selecciona independientemente de uno o más R^{20} ; cada uno de dicho sustituyente cicloalquilo se selecciona independientemente de uno o más R^{21} ; cada uno de dicho sustituyente heterociclo se selecciona independientemente de uno o más R^{22} ; cada uno de dicho sustituyente arilo se selecciona independientemente de uno o más R^{23} ; y cada uno de dicho sustituyente cicloalquenilo se selecciona independientemente de uno o más R^{24} ;

R^3 es alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_{3-8} sustituido o no sustituido, halógeno, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_pR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, $-SR^{16}$ o $-OR^{17}$; en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R^{20} ; dicho sustituyente cicloalquilo se

selecciona de uno o más R²¹; dicho sustituyente heterociclo se selecciona de uno o más R²²; dicho sustituyente arilo se selecciona de uno o más R²³; y dicho sustituyente cicloalquenilo se selecciona de uno o más R²⁴;

R⁶ es H, o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R²⁵;

R⁷ es H, o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R²⁵;

R⁸ se selecciona de H, OR⁹, NR¹⁰R¹¹, sulfonato, ácido sulfónico, fosfonato, ácido fosfónico, ácido fosfórico y heterociclo sustituido o no sustituido, en el que dicho heterociclo se selecciona de tetrazol, imidazol, tiazol, oxazol, triazol, tiofeno, pirazol, pirol; y en el que dicho sustituyente heterociclo se selecciona de alquilo C₁₋₈ sustituido y no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH y halógeno;

R⁹ es H o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH, halógeno, -O-alquilo C₁₋₈ y -(O-alquilen C₁₋₈)_q-O-alquilo C₁₋₈;

cada R¹⁰ es independientemente H o alquilo C₁₋₈ no sustituido, o junto con R¹¹ forma un anillo heterocíclico no sustituido;

cada R¹¹ es independientemente H o alquilo C₁₋₈ no sustituido, o junto con R¹⁰ forma un anillo heterocíclico no sustituido;

cada R¹² es independientemente H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

cada R¹³ es independientemente H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

cada R¹⁴ es independientemente OH o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

cada R¹⁵ es independientemente H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, heterociclo no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido o cicloalquenilo C₃₋₈ no sustituido;

cada R¹⁶ es independientemente H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, heterociclo no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido o cicloalquenilo C₃₋₈ no sustituido;

R¹⁷ es H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, heterociclo no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido o cicloalquenilo C₃₋₈ no sustituido;

cada R¹⁸ es independientemente H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, -CH₂-(cicloalquil C₃₋₈), -CH₂-(cicloalquenil C₃₋₈) o bencilo;

cada R¹⁹ es independientemente H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, -CH₂-(cicloalquil C₃₋₈), -CH₂-(cicloalquenil C₃₋₈) o bencilo;

cada R²⁰ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, nitro, éter, tioéter, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, éster, aldehído, cetona, ácido carboxílico, amida, sulfonamida, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico;

cada R²¹, R²², R²³ y R²⁴ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, amino, nitro, éter, tioéter, alquilo C₁₋₈ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, éster, aldehído, cetona, ácido carboxílico, amida, sulfonamida, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico;

cada R²⁵ se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, éter, tioéter, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, cicloalquenilo C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, ácido carboxílico, amida, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

cada p es independientemente 1 ó 2; y

q es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

o un tautómero del mismo;

o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de lo anterior;

siempre que:

- (a) cuando m es 1, entonces n no es 0;
- (b) cuando m es 1, entonces R⁸ es OR⁹ o NR¹⁰R¹¹;
- 5 (c) cuando m es 0 y n es 0, entonces R⁸ es H; y
- (d) cuando m es 0, y n no es 0, entonces R⁸ no es H.

En algunas realizaciones, la invención proporciona el compuesto de fórmula I, en el que:

10 m es 0;

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; y

15 R⁸ es un isómero de carboxilato seleccionado de sulfonato, ácido sulfónico, fosfonato, ácido fosfónico, ácido fosfórico y heterociclo sustituido o no sustituido, en el que dicho heterociclo se selecciona de tetrazol, imidazol, tiazol, oxazol, triazol, tiofeno, pirazol y pirol; y en el que dicho sustituyente heterociclo se selecciona de alquilo C₁₋₈ sustituido y no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH y halógeno.

20 Algunos compuestos de la invención pueden formar sales con ácidos o bases, incluyendo ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento están dentro del alcance de la invención.

25 La forma de sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I que se produce en su forma libre como 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 y ácido nítrico; 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 y ácido fórmico. La

30 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 tal como una base inorgánica, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y amoniaco; o una base orgánica tal como, por ejemplo, L-arginina, etanolamina, betaína, benzatína y morfolino. (véase Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, 2002, 329-345.)

35 Algunos de los compuestos de fórmula I y algunos de sus productos intermedios pueden contener uno o más centros asimétricos en su estructura; cada centro asimétrico puede estar presente en una configuración R o S, correspondiendo dicha notación R y S a las normas descritas en Pure and Applied Chemistry (1976), 45, 11-13. Como tal, los compuestos pueden existir en formas enantioméricas así como diastereoméricas. A menos que se indique específicamente lo contrario, el alcance de la presente invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas.

45 Tal como será evidente para los expertos en la técnica, pueden obtenerse formas diastereoméricas individuales mediante separación de mezclas de las mismas de manera convencional. Por ejemplo, puede emplearse separación cromatográfica; puede realizarse cromatografía quiral para separar enantiómeros individuales.

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

55 En una realización de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención en un portador farmacéuticamente aceptable.

60 Los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la invención están indicados para su uso en el tratamiento o prevención de estados en los que es probable que sea un componente que implica el FPR, tal como FPR2.

65 En una realización adicional de la invención, se proporciona el compuesto o una composición farmacéutica de la invención para su uso en métodos para tratar trastornos asociados con la modulación del FPR, tal como FPR2 administrando a un sujeto que lo necesita una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

Más específicamente, la presente invención proporciona:

el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto mamífero, incluyendo un sujeto humano, que tiene una o más enfermedades o estados que se alivian mediante la modulación de FPR (tal como modulación de FPR2); y/o

un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para su uso en un método de tratamiento de un sujeto mamífero, incluyendo un sujeto humano, que tiene una o más enfermedades o estados que se alivian mediante la modulación de FPR (tal como modulación de FPR2);

en el que la enfermedad o estado es una enfermedad inflamatoria ocular, incluyendo pero no limitada a: degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular húmeda, degeneración macular seca, uveítis, xeroftalmia, queratitis, enfermedad ocular alérgica y estados que afectan a la parte posterior del ojo, tales como maculopatías y degeneración retiniana incluyendo degeneración macular relacionada con la edad no exudativa, degeneración macular relacionada con la edad exudativa, neovascularización coroidea, retinopatía diabética (proliferativa), retinopatía de prematuridad, neuroretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, edema macular quistoide y edema macular diabético; queratitis infecciosa, queratitis herpética, angiogénesis de córnea, linfangiogénesis, uveítis, retinitis, coroiditis, tales como epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, infecciosas (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome de las manchas blancas evanescentes múltiple (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, edema macular quistoide, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión venosa retiniana de rama, cambios de fondo hipertensos, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveales, oclusión venosa hemirretiniana, papiloflebitis, oclusión arterial retiniana central, oclusión arterial retiniana de rama, enfermedad de la arteria carótida (CAD), vasculitis de rama escarchada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, vetas angioides, vitreoretinopatía exudativa familiar y enfermedad de Eales; estados traumáticos/quirúrgicos tales como oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de retina, traumatismo, estados provocados por láser, estados provocados por terapia fotodinámica, fotocoagulación, hipoperfusión durante cirugía, retinopatía por radiación, retinopatía por trasplante de médula ósea, cicatrización de la córnea, cicatrización y/o inflamación de la córnea posquirúrgica, e inflamación tras cirugía de cataratas; trastornos proliferativos tales como retinopatía vítrea proliferativa y membranas epirretinianas, y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (POHS), endoftalmítis, toxoplasmosis, enfermedades retinianas asociadas con infección por VIH, enfermedad coroidea asociada con infección por VIH, enfermedad uveítica asociada con infección por VIH, retinitis viral, necrosis retiniana aguda, necrosis de la retina externa progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa y miasis; trastornos genéticos tales como retinosis pigmentaria, trastornos sistémicos asociados con distrofias de la retina, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias del cono, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia del patrón del epitelio pigmentario de la retina, retinosquiasis ligada al cromosoma X, distrofia de fondo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti y pseudoxantoma elástico; desgarros/orificios de la retina tales como desprendimiento de retina, orificio macular y desgarro de la retina gigante; tumores tales como enfermedad retiniana asociada con tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y epitelio pigmentario de la retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma retiniano y tumores linfoides intraoculares; y otras enfermedades misceláneas que afectan a la parte posterior del ojo tales como coroidopatía interna punteada, epitelopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica y epitelitis pigmentaria retiniana aguda, blefaritis, disfunción de las glándulas de Meibomio (MDG), glaucoma, oclusión venosa de rama, degeneración macular viteliforme de Best, retinosis pigmentaria, vitreoretinopatía proliferativa (PVR), y cualquier otra enfermedad degenerativa de o bien los fotorreceptores o bien el epitelio pigmentario retiniano (Perretti, Mauro *et al.* *Pharmacology & Therapeutics* 127 (2010) 175-188).

En otras realizaciones, la presente invención proporciona:

el compuesto o las composiciones farmacéuticas de la invención para su uso en un método de tratamiento de un sujeto mamífero, incluyendo un sujeto humano, que tiene una o más enfermedades o estados que se alivian mediante la modulación de FPR (tal como modulación de FPR2);

en el que la enfermedad o estado es una enfermedad o estado inflamatorio dérmico, que incluye, pero no se limita a: cicatrización dérmica, cicatrices hipertróficas, queloides, quemaduras, rosácea, dermatitis atópica, acné, psoriasis, dermatitis seborreica, queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma, verrugas virales, fotoenvejecimiento, fotodaño, melasma, hiperpigmentación posinflamatoria, trastornos de pigmentación, alopecia, formas cicatrizantes y no cicatrizantes.

En aún otras realizaciones, la presente invención proporciona:

el compuesto o las composiciones farmacéuticas de la invención para su uso en un método de tratamiento de un sujeto mamífero, incluyendo un sujeto humano, que tiene una o más enfermedades o estados que se alivian mediante la modulación de FPR (tal como modulación de FPR2);

5 en el que la enfermedad o estado se selecciona de: accidente cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria, una enfermedad obstructora de las vías respiratorias, una infección retroviral mediada por VIH, un trastorno cardiovascular tal como enfermedad de la arteria coronaria, neuroinflamación, un trastorno neurológico, dolor, un trastorno inmunológico, artritis reumatoide, asma, un trastorno alérgico, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Alzheimer, artritis, septicemia, enfermedad intestinal inflamatoria, caquexia y angina de pecho.

10 En una realización adicional de la invención proporciona el compuesto o las composiciones farmacéuticas de la invención para su uso en el método de tratamiento de una enfermedad o estado aliviado por modulación del receptor FPR, tal como modulación del FPR2, en el que el método comprende administrar al sujeto que necesita el tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o un enantiómero, diastereómero o tautómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de lo anterior.

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

20 Al sujeto se le administrará el compuesto por vía oral en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, líquido, cápsula y un polvo, u otras vías pueden ser deseables o necesarias, particularmente si el paciente padece náuseas. Otras vías de este tipo pueden incluir, sin excepción, modos de administración transdérmicos, parenterales, subcutáneos, intranasales, por medio de una endoprótesis vascular de implante, intratecales, intravítreos, tópico al ojo, fondo del ojo, intramusculares, intravenosos e intrarrectales. Además, las formulaciones pueden diseñarse para retrasar la liberación del compuesto activo a lo largo de un periodo dado de tiempo, o para controlar cuidadosamente la cantidad de fármaco liberada en un momento dado durante el transcurso de la terapia.

25 En otra realización de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de la invención en un portador farmacéuticamente aceptable del mismo. La frase "farmacéuticamente aceptable" significa que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás componentes de la formulación y no es perjudicial para el receptor del mismo.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse en forma de, por ejemplo, un sólido, una disolución, una emulsión, una dispersión, un parche, una micela y un liposoma, en las que la composición resultante contiene uno o más compuestos de la presente invención, como principio activo, en mezcla con un portador o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones entéricas o parenterales. Los compuestos de la invención pueden combinarse, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales para comprimidos, grageas, 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 cadena media, dextranos, y otros portadores adecuados para su uso en 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 invención se incluyen en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado patológico.

35 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Pueden prepararse composiciones previstas para uso oral 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, esencia de gaulteria o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones elegantes y agradables farmacéuticamente. También pueden fabricarse comprimidos que contienen compuestos de la invención en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos mediante 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 disgregantes 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 estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas por retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, de ese modo, proporcionan una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

60 En algunos casos, las formulaciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que los compuestos de la invención se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de

calcio o caolín. También pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que los compuestos de la invención se mezclan con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida u aceite de oliva.

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según métodos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo, como disolución en 1,3-butanodiol. Se emplean de manera convencional aceites fijos estériles 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 que se producen de manera natural como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de algodón, etc., o vehículos grasos sintéticos como, por ejemplo, oleato de etilo. Pueden incorporarse tampones, conservantes y antioxidantes según se requiera.
- 10
- 15 Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico, por ejemplo, como suspensiones oleosas, como disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o líquidos no acuosos, o como emulsiones líquidas de aceite en agua o agua en aceite. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse combinando una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo con excipientes farmacéuticos aceptables de manera oftálmica convencionales y mediante preparación de dosificación unitaria adecuada para uso ocular tópico. La cantidad terapéuticamente eficaz es normalmente de entre aproximadamente el 0,001 y aproximadamente el 5% (p/v), preferiblemente de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 2,0% (p/v) en formulaciones líquidas.
- 20
- 25 Para aplicación oftálmica, se preparan preferiblemente disoluciones usando una solución salina fisiológica como vehículo principal. El pH de tales disoluciones oftálmicas debe mantenerse preferiblemente entre 4,5 y 8,0 con un sistema tampón adecuado, prefiriéndose un pH neutro pero no es esencial. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizantes y tensioactivos farmacéuticamente aceptables convencionales. Los conservantes preferidos que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo preferido es, por ejemplo, Tween 80. Asimismo, pueden usarse diversos vehículos preferidos usados en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, pero no se limitan a, poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, ciclodextrina de hidroxietilcelulosa y agua purificada.
- 30
- 35 Pueden añadirse agentes de ajuste de la tonicidad según sea necesario o conveniente. Incluyen, pero no se limitan a, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro agente de ajuste de la tonicidad aceptable oftálmicamente adecuado.
- 40 Pueden usarse diversos tampones y medios para ajustar el pH siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Por consiguiente, los tampones incluyen tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato y tampones borato. Pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según fuera necesario.
- 45 Da manera similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable para su uso en la presente invención incluye, pero no se limita a, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado y hidroxitolueno butilado.

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

50

Los componentes se usan habitualmente en las siguientes cantidades:

Componente	Cantidad (% p/v)
principio activo	aproximadamente 0,001-5
conservante	0-0,10
vehículo	0-40
agente de ajuste de la tonicidad	0-10
tampón	0,01-10
agente de ajuste del pH	c.s. pH 4,5-7,8
antioxidante	según sea necesario
tensioactivo	según sea necesario

agua purificada hasta el 100%

La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico, y del estado que va a tratarse; la selección de la dosis apropiada está bien dentro del conocimiento del experto en la técnica.

5 Las formulaciones oftálmicas de la presente invención se acondicionan de manera conveniente en formas adecuadas para aplicación dosificada, tal como en recipientes equipados con un gotero, para facilitar la aplicación al ojo. Los recipientes adecuados para la aplicación gota a gota se elaboran habitualmente de material plástico no tóxico inerte adecuado, y generalmente contienen entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15 ml de disolución. Un envase puede contener una o más dosis unitarias. Las disoluciones libres de conservante se formulan a menudo en recipientes no revendibles que contiene hasta aproximadamente diez, preferiblemente hasta aproximadamente cinco dosis unitarias, donde una dosis unitaria típica es de desde una hasta aproximadamente 8 gotas, preferiblemente desde una hasta aproximadamente 3 gotas. El volumen de una gota es habitualmente de aproximadamente 20-35 microlitros.

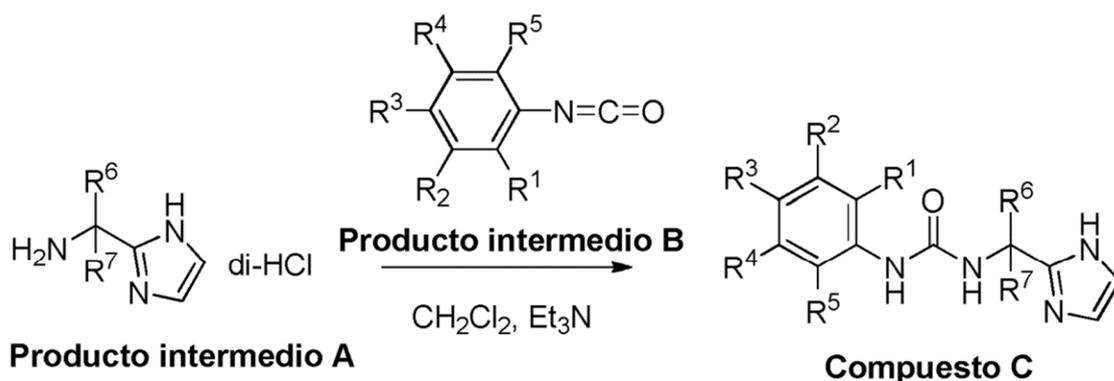
10 Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando los compuestos de la invención con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos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

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

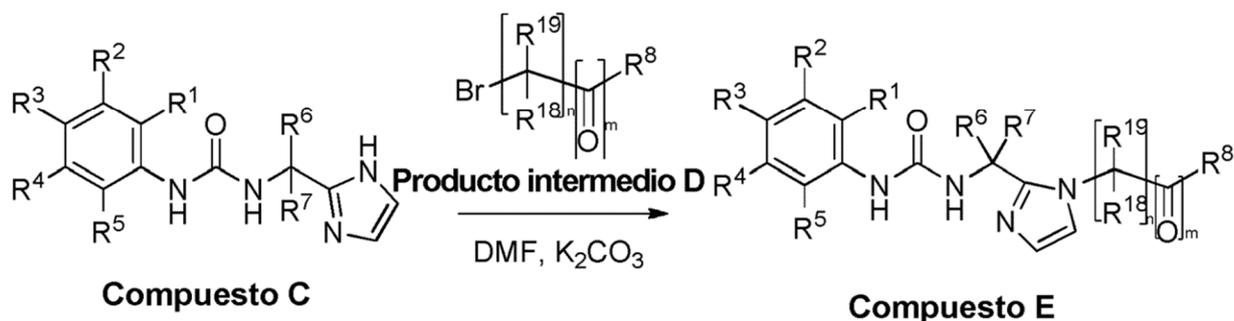
20 La presente invención también se refiere a procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula I según la invención pueden prepararse de manera análoga a métodos convencionales tal como entiende el experto en la técnica de química orgánica de síntesis. El esquema de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

Esquema 1. Métodos para preparar compuestos de la invención. Los grupos variables son tal como se definen para la fórmula I, a menos que se indique específicamente lo contrario. El compuesto E es el compuesto de fórmula I, en la que m es 0 ó 1, n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, y R⁸ no es OH). El compuesto F es el compuesto de fórmula I, en la que m es 1, n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, y R⁸ es OH. En el producto intermedio D, m es 0 ó 1, n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, y R⁸ no es OH.

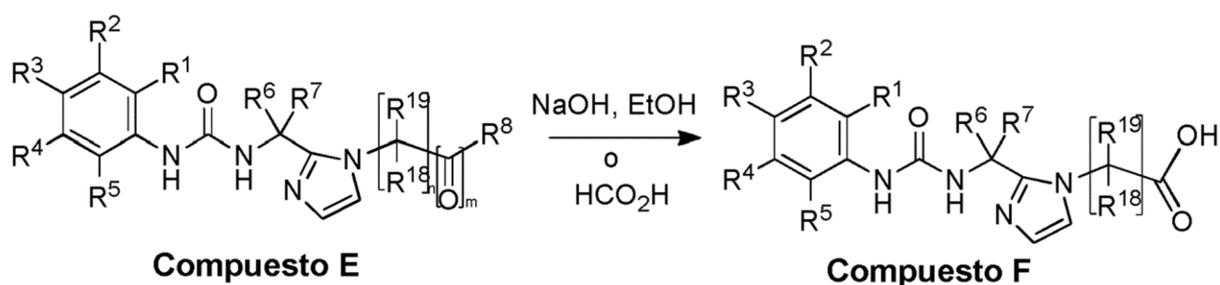
(a)



(b)



(c)



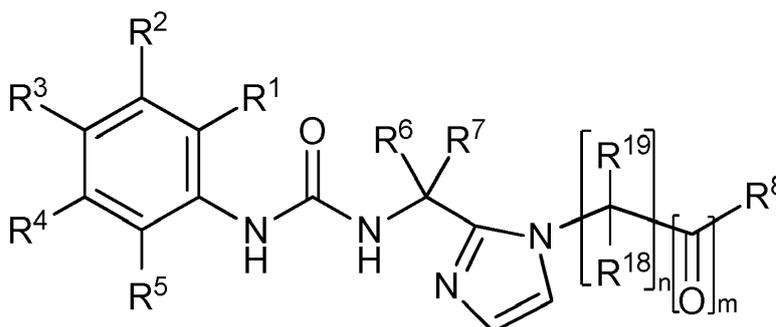
Los compuestos de fórmula I pueden prepararse tal como se representa en el esquema 1. En general, el producto intermedio A se hace reaccionar con un fenilisocianato sustituido (producto intermedio B) para producir el compuesto C (esquema 1a). El compuesto C puede modificarse adicionalmente para proporcionar el compuesto E o F (esquemas 1b y 1c). Por ejemplo, el compuesto C se hace reaccionar con el producto intermedio D para dar el compuesto E.

Cuando el compuesto E es un éster de imidazol, el éster puede hidrolizarse para proporcionar el correspondiente ácido carboxílico, el compuesto F. Por ejemplo, cuando el compuesto E es un éster etílico (es decir, R⁸ es -OEt), el compuesto se hidroliza con hidróxido de sodio para proporcionar el correspondiente ácido carboxílico. En otro ejemplo, cuando el compuesto E es un éster *terc*-butílico (es decir, R⁸ es -OtBu), el compuesto se hace reaccionar con ácido fórmico para dar el ácido carboxílico de fenilurea-imidazol no racémico.

Los expertos en la técnica serán capaces de modificar y/o adaptar de manera rutinaria el esquema 1 para sintetizar cualquier compuesto de la invención que se encuentre dentro del alcance de la fórmula I.

Cada una y todas las características descritas en el presente documento, y cada una y todas las combinaciones de dos o más de tales características, se incluye dentro del alcance de la presente invención siempre que las características incluidas en una combinación de este tipo no sean mutuamente incoherentes.

En la realización (1), se proporciona un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

en la que:

cada R¹, R², R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalqueno C₃₋₈ sustituido o no sustituido, halógeno, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²R¹³, -S(O)_pR¹⁴, -C(O)R¹⁵, -SR¹⁶ y -OR¹⁶; en el que cada uno de dicho sustituyente alquilo se selecciona independientemente de uno o más R²⁰; cada uno de dicho sustituyente cicloalquilo se selecciona independientemente de uno o más R²¹; cada uno de dicho sustituyente heterociclo se selecciona independientemente de uno o más R²²; cada uno de dicho sustituyente arilo se selecciona independientemente de uno o más R²³; y cada uno de dicho sustituyente cicloalqueno se selecciona independientemente de uno o más R²⁴;

R³ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, arilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalqueno C₃₋₈ sustituido o no sustituido, halógeno, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²R¹³, -S(O)_pR¹⁴, -C(O)R¹⁵, -SR¹⁶ o -OR¹⁷; en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R²⁰; dicho sustituyente cicloalquilo se selecciona de uno o más R²¹; dicho sustituyente heterociclo se selecciona de uno o más R²²; dicho sustituyente arilo se selecciona de uno o más R²³; y dicho sustituyente cicloalqueno se selecciona de uno o más R²⁴;

R⁶ es H, o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R²⁵;

R⁷ es H, o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R²⁵;

R⁸ se selecciona de H, OR⁹, NR¹⁰R¹¹, sulfonato, ácido sulfónico, fosfonato, ácido fosfónico, ácido fosfórico y heterociclo sustituido o no sustituido, en el que dicho heterociclo se selecciona de tetrazol, imidazol, tiazol, oxazol, triazol, tiofeno, pirazol y pirol; y en el que dicho sustituyente heterociclo se selecciona de alquilo C₁₋₈ sustituido y no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH y halógeno;

R⁹ es H o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH, halógeno, -O-alquilo C₁₋₈ y -(O-alquilen C₁₋₈)_q-O-alquilo C₁₋₈;

cada R¹⁰ es independientemente H o alquilo C₁₋₈ no sustituido, o junto con R¹¹ forma un anillo heterocíclico no sustituido;

cada R¹¹ es independientemente H o alquilo C₁₋₈ no sustituido, o junto con R¹⁰ forma un anillo heterocíclico no sustituido;

cada R¹² es independientemente H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

cada R¹³ es independientemente H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

5 cada R¹⁴ es independientemente OH o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

cada R¹⁵ es independientemente H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, heterociclo no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido o cicloalquenilo C₃₋₈ no sustituido;

10 cada R¹⁶ es independientemente H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, heterociclo no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido o cicloalquenilo C₃₋₈ no sustituido;

R¹⁷ es H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, heterociclo no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido o cicloalquenilo C₃₋₈ no sustituido;

15 cada R¹⁸ es independientemente H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, -CH₂-(cicloalquil C₃₋₈), -CH₂-(cicloalquenil C₃₋₈) o bencilo;

cada R¹⁹ es independientemente H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, -CH₂-(cicloalquil C₃₋₈), -CH₂-(cicloalquenil C₃₋₈) o bencilo;

20 cada R²⁰ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, nitro, éter, tioéter, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, éster, aldehído, cetona, ácido carboxílico, amida, sulfonamida, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico;

25 cada R²¹, R²², R²³ y R²⁴ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, amino, nitro, éter, tioéter, alquilo C₁₋₈ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, éster, aldehído, cetona, ácido carboxílico, amida, sulfonamida, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico;

30 cada R²⁵ se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, éter, tioéter, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, cicloalquenilo C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, ácido carboxílico, amida, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

35 cada p es independientemente 1 ó 2; y

q es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

o un tautómero del mismo;

40 o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de lo anterior;

siempre que:

45 (a) cuando m es 1, entonces n no es 0;

(b) cuando m es 1, entonces R⁸ es OR⁹ o NR¹⁰R¹¹;

50 (c) cuando m es 0 y n es 0, entonces R⁸ es H; y

(d) cuando m es 0, y n no es 0, entonces R⁸ no es H.

En la realización (2), se proporciona el compuesto de realización (1), en el que:

55 cada R¹, R², R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, halógeno, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, NR¹²R¹³, -S(O)_pR¹⁴, -C(O)R¹⁵, -SR¹⁶ y -OR¹⁶; en el que cada uno de dicho sustituyente alquilo se selecciona independientemente de uno o más R²⁰;

60 R³ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido,

halógeno, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²R¹³, -S(O)_pR¹⁴, -C(O)R¹⁵, -SR¹⁶ o -OR¹⁷; en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R²⁰;

65 R⁶ es H, o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R²⁵;

R⁷ es H, o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R²⁵;

- 5 R^8 se selecciona de H, OR^9 , $NR^{10}R^{11}$, sulfonato, ácido sulfónico, fosfonato, ácido fosfónico, ácido fosfórico y heterociclo sustituido o no sustituido, en el que dicho heterociclo se selecciona de tetrazol, imidazol, tiazol, oxazol, triazol, tiofeno, pirazol y pirol; y en el que dicho sustituyente heterociclo se selecciona de alquilo C_{1-8} sustituido y no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH y halógeno;
- R^9 es H o alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH, halógeno, -O-alquilo C_{1-8} y -(O-alquilen C_{1-8})_q-O-alquilo C_{1-8} ;
- 10 cada R^{10} es independientemente H, alquilo C_{1-8} no sustituido, o junto con R^{11} forma un anillo heterocíclico;
- cada R^{11} es independientemente H, alquilo C_{1-8} no sustituido, o junto con R^{10} forma un anillo heterocíclico;
- 15 cada R^{12} es independientemente H o alquilo C_{1-8} no sustituido;
- cada R^{13} es independientemente H o alquilo C_{1-8} no sustituido;
- cada R^{14} es independientemente OH o alquilo C_{1-8} no sustituido;
- 20 cada R^{15} es independientemente H, alquilo C_{1-8} no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} no sustituido, heterociclo no sustituido, arilo C_{6-10} no sustituido o cicloalqueno C_{3-8} no sustituido;
- cada R^{16} es independientemente H, alquilo C_{1-8} no sustituido, cicloalquilo C_{3-8} no sustituido, heterociclo no sustituido, arilo C_{6-10} no sustituido o cicloalqueno C_{3-8} no sustituido;
- 25 R^{17} es H o alquilo C_{1-8} no sustituido;
- cada R^{18} es H o alquilo C_{1-8} no sustituido;
- 30 cada R^{19} es H o alquilo C_{1-8} no sustituido;
- cada R^{20} se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, nitro, éter, tioéter, cicloalquilo C_{3-8} no sustituido, arilo C_{6-10} no sustituido, heterociclo no sustituido, éster, aldehído, cetona, ácido carboxílico, amida, sulfonamida, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico;
- 35 cada R^{25} se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, éter, tioéter, cicloalquilo C_{3-8} no sustituido, cicloalqueno C_{3-8} no sustituido, arilo C_{6-10} no sustituido, heterociclo no sustituido, ácido carboxílico, amida, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico;
- 40 m es 0 ó 1;
- n es 0, 1 ó 2;
- 45 cada p es independientemente 1 ó 2; y
- q es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
- o un tautómero del mismo;
- 50 o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de lo anterior;
- siempre que:
- 55 (a) cuando m es 1, entonces n no es 0;
- (b) cuando m es 1, entonces R^8 es OR^9 o $NR^{10}R^{11}$;
- (c) cuando m es 0 y n es 0, entonces R^8 es H; y
- 60 (d) cuando m es 0, y n no es 0, entonces R^8 no es H.
- En la realización (3), se proporciona el compuesto de la realización (1) o (2), en el que:
- 65 cada R^1 , R^2 , R^4 y R^5 se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, y halógeno; en el que cada uno de dicho sustituyente alquilo se selecciona independientemente de uno o más R^{20} ;

R³ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, halógeno o -OR¹⁷; en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R²⁰;

R⁶ es H, o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R²⁵;

R⁷ es H, o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R²⁵;

R⁸ se selecciona de H, OR⁹, NR¹⁰R¹¹, sulfonato, ácido sulfónico, fosfonato, ácido fosfónico, ácido fosfórico y heterociclo sustituido o no sustituido, en el que dicho heterociclo se selecciona de tetrazol, imidazol, tiazol, oxazol, triazol, tiofeno, pirazol y pirol; y en el que dicho sustituyente heterociclo se selecciona de alquilo C₁₋₈ sustituido y no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH y halógeno;

R⁹ es H o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH, halógeno, -O-alquilo C₁₋₈ y -(OC₁₋₃ alquileno)_q-O-alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, -OCH₂CH₂-OCH₃, o -(OCH₂CH₂)₂-OCH₂CH₃);

R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

R¹¹ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

R¹⁷ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

cada R¹⁸ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

cada R¹⁹ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

cada R²⁰ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, nitro, éter, tioéter, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, éster, aldehído, cetona, ácido carboxílico, amida, sulfonamida, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico;

cada R²⁵ se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, éter, tioéter, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, cicloalqueno C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, ácido carboxílico y amida;

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2; y

q es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

o un tautómero del mismo;

o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de lo anterior;

siempre que:

(a) cuando m es 1, entonces n no es 0;

(b) cuando m es 1, entonces R⁸ es OR⁹ o NR¹⁰R¹¹;

(c) cuando m es 0 y n es 0, entonces R⁸ es H; y

(d) cuando m es 0, y n no es 0, entonces R⁸ no es H.

En la realización (4), se proporciona el compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1), (2) o (3), en el que:

cada R¹, R², R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, C₁₋₈ haloalquilo y halógeno;

R³ es alquilo C₁₋₈ no sustituido, haloalquilo C₁₋₈, halógeno, o -OR¹⁷;

R⁶ es H, o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R²⁵;

R⁷ es H;

R⁸ se selecciona de H, OR⁹, NR¹⁰R¹¹, sulfonato, ácido sulfónico, fosfonato, ácido fosfónico, ácido fosfórico y heterociclo sustituido o no sustituido, en el que dicho heterociclo se selecciona de tetrazol, imidazol, tiazol, oxazol, triazol, tiofeno, pirazol y pirol; y en el que dicho sustituyente heterociclo se selecciona de alquilo C₁₋₈ sustituido y no sustituido, en el

que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH y halógeno;

R⁹ es H o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH, halógeno, -O-alquilo C₁₋₈ y -(OC₁₋₃ alquileno)_q-O-alquilo C₁₋₃;

- 5 R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;
- R¹¹ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;
- 10 R¹⁷ es alquilo C₁₋₈ no sustituido;
- cada R¹⁸ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;
- 15 cada R¹⁹ es H;
- R²⁵ se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, éter, tioéter, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, cicloalqueno C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, ácido carboxílico y amida;
- 20 m es 0 ó 1;
- n es 0, 1 ó 2; y
- q es 1, 2 ó 3;
- 25 o un tautómero del mismo;
- o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de lo anterior;
- siempre que:
- 30 (a) cuando m es 1, entonces n no es 0;
- (b) cuando m es 1, entonces R⁸ es OR⁹ o NR¹⁰R¹¹;
- 35 (c) cuando m es 0 y n es 0, entonces R⁸ es H; y
- (d) cuando m es 0, y n no es 0, entonces R⁸ no es H.

En la realización (5), se proporciona el compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (4), en el que:

- 40 cada R¹, R², R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, y halógeno;
- R³ es haloalquilo C₁₋₈, halógeno o -OR¹⁷;
- 45 R⁶ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;
- R⁷ es H;
- 50 R⁸ se selecciona de H, OR⁹, NR¹⁰R¹¹, sulfonato, ácido sulfónico, fosfonato, ácido fosfónico, ácido fosfórico y heterociclo sustituido o no sustituido, en el que dicho heterociclo se selecciona de tetrazol, imidazol, tiazol, oxazol, triazol, tiofeno, pirazol y pirol; y en el que dicho sustituyente heterociclo se selecciona de alquilo C₁₋₈ sustituido y no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH y halógeno;
- 55 R⁹ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;
- R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;
- R¹¹ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;
- 60 R¹⁷ es alquilo C₁₋₈ no sustituido;
- cada R¹⁸ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;
- 65 cada R¹⁹ es H;
- m es 0 ó 1; y

n es 0, 1 ó 2;

o un tautómero del mismo;

5 o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de lo anterior;

siempre que:

10 (a) cuando m es 1, entonces n no es 0;

(b) cuando m es 1, entonces R⁸ es OR⁹ o NR¹⁰R¹¹;

15 (c) cuando m es 0 y n es 0, entonces R⁸ es H; y

(d) cuando m es 0, y n no es 0, entonces R⁸ no es H.

En la realización (6), se proporciona el compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (5), en el que:

20 R¹ es H o halógeno;

R² es H;

25 R³ es haloalquilo C₁₋₃, halógeno o -OR¹⁷;

R⁴ es H;

R⁵ es H o halógeno;

30 R⁶ es H o alquilo C₁₋₃ no sustituido;

R⁷ es H;

35 R⁸ se selecciona de H, OR⁹, NR¹⁰R¹¹, sulfonato, ácido sulfónico, fosfonato, ácido fosfónico, ácido fosfórico y heterociclo sustituido o no sustituido, en el que dicho heterociclo se selecciona de tetrazol, imidazol, tiazol, oxazol, triazol, tiofeno, pirazol y pirol; y en el que dicho sustituyente heterociclo se selecciona de alquilo C₁₋₈ sustituido y no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH y halógeno;

40 R⁹ es H o alquilo C₁₋₄ no sustituido;

R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₃ no sustituido;

R¹¹ es H o alquilo C₁₋₃ no sustituido;

45 R¹⁷ es alquilo C₁₋₃ no sustituido;

cada R¹⁸ es H o alquilo C₁₋₃ no sustituido;

50 cada R¹⁹ es H;

m es 0 ó 1; y

n es 0, 1 ó 2;

55 o un tautómero del mismo;

o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de lo anterior;

siempre que:

60 (a) cuando m es 1, entonces n no es 0;

(b) cuando m es 1, entonces R⁸ es OR⁹ o NR¹⁰R¹¹;

65 (c) cuando m es 0 y n es 0, entonces R⁸ es H; y

(d) cuando m es 0, y n no es 0, entonces R⁸ no es H.

En la realización (7), se proporciona el compuesto de realización (1), en el que:

5 cada R²⁰ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, nitro, -NR^xR^y, -O-alquilo C₁₋₈, -S-alquilo C₁₋₈, -OC(O)-alquilo C₁₋₈, -C(O)O-alquilo C₁₋₈, ácido carboxílico, -C(O)-alquilo C₁₋₈, -C(O)N(R^x)(R^y), -NR^xC(O)R^y, -S(O)₂N(R^x)(R^y), -NR^xS(O)₂R^y, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico; en el que cada R^x y R^y se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₈ no sustituido;

10 cada R²¹, R²², R²³ y R²⁴ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, nitro, -NR^xR^y, -OC₁₋₈alquilo, -S-alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ no sustituido, -OC(O)-alquilo C₁₋₈, -C(O)O-alquilo C₁₋₈, ácido carboxílico, -C(O)C₁₋₈alquilo, -C(O)N(R^x)(R^y), -NR^xC(O)R^y, -S(O)₂N(R^x)(R^y), -NR^xS(O)₂R^y, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico; en el que cada R^x y R^y se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₈ no sustituido; y

15 cada R²⁵ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -NR^xR^y, O-alquilo C₁₋₈, -S-alquilo C₁₋₈, ácido carboxílico, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, cicloalqueno C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, C(O)N(R^x)(R^y), -NR^xC(O)R^y, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico; en el que cada R^x y R^y se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₈ no sustituido.

20 En la realización (8), se proporciona un compuesto de realización (1), en el que:

25 cada R²⁰ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, nitro, -NR^xR^y, -O-alquilo C₁₋₃, -S-alquilo C₁₋₃, -OC(O)-alquilo C₁₋₃, -C(O)O-alquilo C₁₋₃, ácido carboxílico, -C(O)-alquilo C₁₋₃, -C(O)N(R^x)(R^y), -NR^xC(O)R^y, -S(O)₂N(R^x)(R^y), -NR^xS(O)₂R^y, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico; en el que cada R^x y R^y se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₃ no sustituido;

30 cada R²¹, R²², R²³ y R²⁴ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, nitro, -NR^xR^y, -O-alquilo C₁₋₃, -S-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ no sustituido, -OC(O)-alquilo C₁₋₃, -C(O)O-alquilo C₁₋₃, ácido carboxílico, -C(O)-alquilo C₁₋₃, -C(O)N(R^x)(R^y), -NR^xC(O)R^y, -S(O)₂N(R^x)(R^y), -NR^xS(O)₂R^y, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico; en el que cada R^x y R^y se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₃ no sustituido; y

35 cada R²⁵ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -NR^xR^y, O-alquilo C₁₋₃, -S-alquilo C₁₋₃, ácido carboxílico, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, cicloalqueno C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, C(O)N(R^x)(R^y), -NR^xC(O)R^y, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico; en el que cada R^x y R^y se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₃ no sustituido.

En la realización (9), se proporciona un compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (3), en el que:

40 cada R²⁰ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, nitro, -NR^xR^y, -O-alquilo C₁₋₈, -S-alquilo C₁₋₈, -OC(O)C₁₋₈alquilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₈, ácido carboxílico, -C(O)-alquilo C₁₋₈, -C(O)N(R^x)(R^y), -NR^xC(O)R^y, -S(O)₂N(R^x)(R^y), -NR^xS(O)₂R^y, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico; en el que cada R^x y R^y se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₈ no sustituido.

En la realización (10), se proporciona un compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (3), en el que:

45 cada R²⁰ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, nitro, -NR^xR^y, -O-alquilo C₁₋₃, -S-alquilo C₁₋₃, -OC(O)-alquilo C₁₋₃, -C(O)O-alquilo C₁₋₃, ácido carboxílico, -C(O)-alquilo C₁₋₃, -C(O)N(R^x)(R^y), -NR^xC(O)R^y, -S(O)₂N(R^x)(R^y), -NR^xS(O)₂R^y, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico; en el que cada R^x y R^y se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₃ no sustituido.

50 En la realización (11), se proporciona un compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (4) y (9), en el que:

55 cada R²⁵ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -NR^xR^y, OC₁₋₈alquilo, -S-alquilo C₁₋₈, ácido carboxílico, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, cicloalqueno C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, C(O)N(R^x)(R^y), -NR^xC(O)R^y, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico; en el que cada R^x y R^y se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₈ no sustituido.

En la realización (12), se proporciona un compuesto de la realización (1) a (4) y (10), en el que:

60 cada R²⁵ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -NR^xR^y, OC₁₋₃alquilo, -S-alquilo C₁₋₃, ácido carboxílico, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, cicloalqueno C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, C(O)N(R^x)(R^y), -NR^xC(O)R^y, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico; en el que cada R^x y R^y se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₃ no sustituido.

65 En la realización (13), se proporciona un compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (4), en el que:

5 cada dicho sustituyente alquilo se selecciona de halógeno, -OH, -CN, nitro, -NR^xR^y, -O-alquilo C₁₋₃, -OC(O)-alquilo C₁₋₃, -C(O)O-alquilo C₁₋₃ y ácido carboxílico; en el que cada R^x y R^y se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₃ no sustituido;

10 En la realización (14), se proporciona un compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (4), en el que cada uno de dicho sustituyente alquilo es un halógeno.

15 En la realización (15), se proporciona el compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (14), en el que R⁸ se selecciona de H, OR⁹ y NR¹⁰R¹¹.

20 En la realización (16), se proporciona el compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (15), en el que:

25 m es 0;

n es 0; y

R⁸ es H.

30 En la realización (17), se proporciona el compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (15), en el que:

m es 1;

n es 1;

35 R⁸ es OR⁹, en el que R⁹ es alquilo C₁₋₈ no sustituido;

R¹⁸ es H; y

40 R¹⁹ es H.

45 En la realización (18), se proporciona el compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (15), en el que:

m es 1;

n es 1;

50 R⁸ es OR⁹, en el que R⁹ es H;

40 R¹⁸ es H; y

R¹⁹ es H.

55 En la realización (19), se proporciona el compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (15), en el que:

m es 1;

n es 1;

60 R⁸ es OR⁹, en el que R⁹ es alquilo C₁₋₈ no sustituido;

R¹⁸ es alquilo C₁₋₈ no sustituido; y

55 R¹⁹ es H.

65 En la realización (20), se proporciona el compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (15), en el que:

m es 1;

60 n es 1;

R⁸ es OR⁹, en el que R⁹ es H;

R¹⁸ es alquilo C₁₋₈ no sustituido; y

65 R¹⁹ es H.

En la realización (21), se proporciona el compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (15), en el que:

5 m es 1;

n es 2;

R^8 es $NR^{10}R^{11}$, en el que R^{10} es H o alquilo C_{1-8} no sustituido, y R^{11} es H o alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido;

10 cada R^{18} es H; y

cada R^{19} es H.

En la realización (22), se proporciona el compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (15), en el que:

15 m es 1;

n es 2;

20 R^8 es OR^9 , en el que R^9 es alquilo C_{1-8} no sustituido;

cada R^{18} es H; y

25 cada R^{19} es H.

En la realización (23), se proporciona el compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (15), en el que:

m es 1;

30 n es 2;

R^8 es OR^9 , en el que R^9 es H;

35 cada R^{18} es H; y

cada R^{19} es H.

En la realización (24), se proporciona el compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (15), en el que:

40 m es 0;

n es 2;

45 R^8 es OR^9 , en el que R^9 es H;

cada R^{18} es H; y

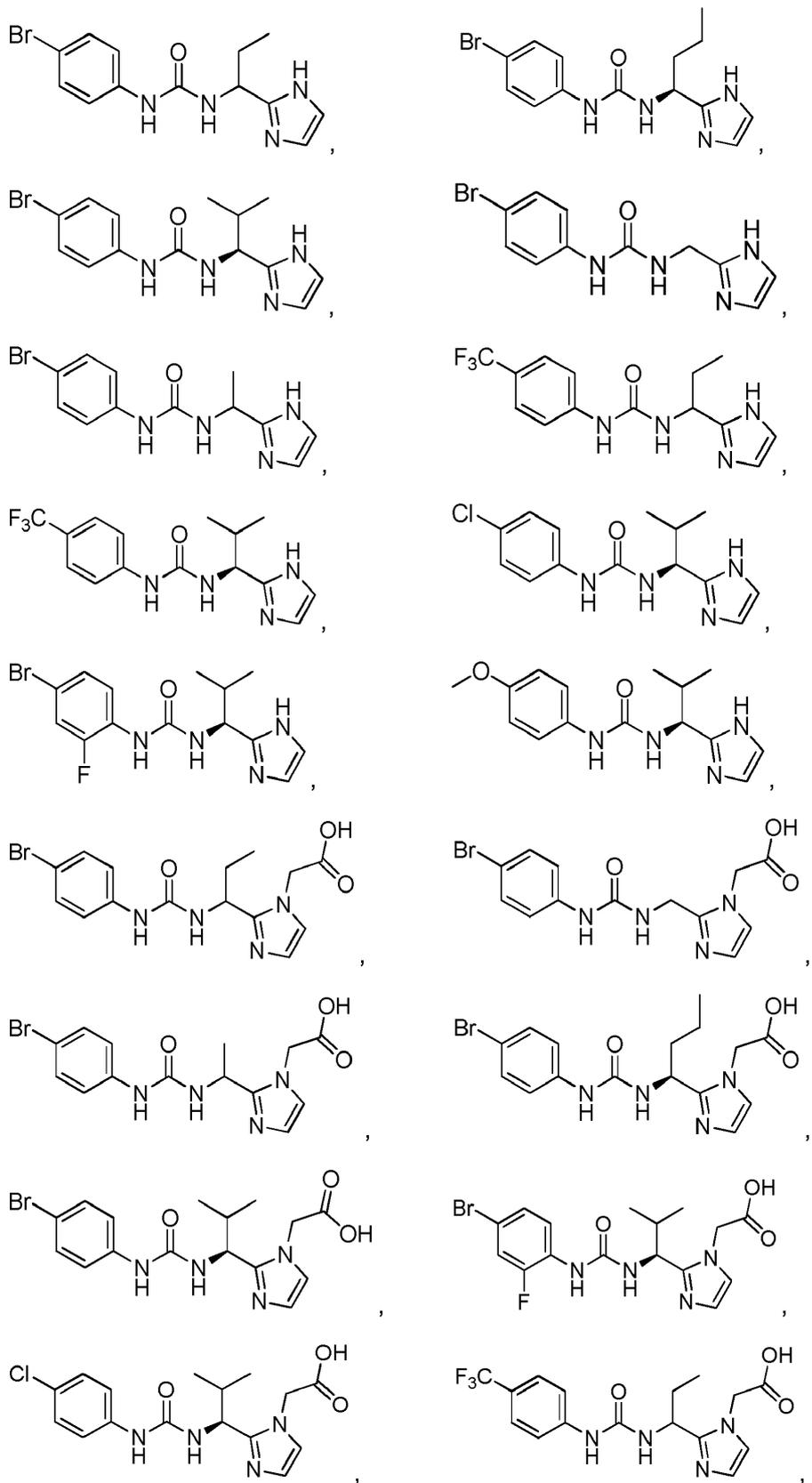
50 cada R^{19} es H.

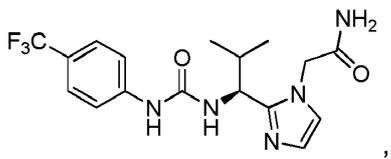
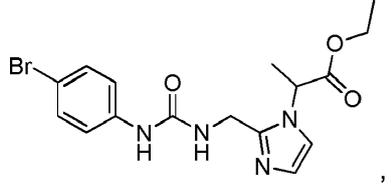
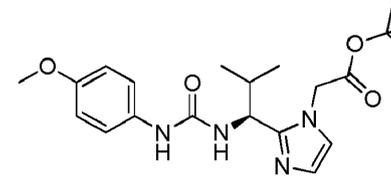
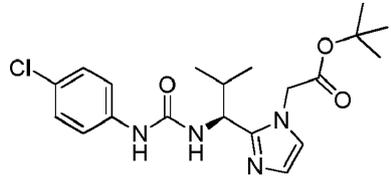
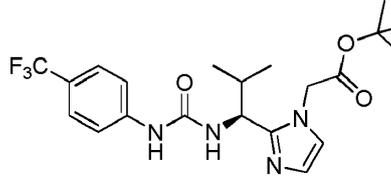
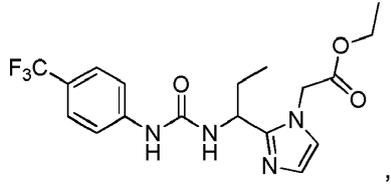
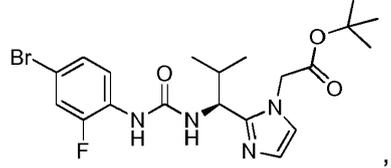
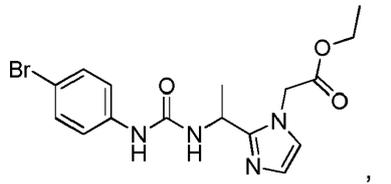
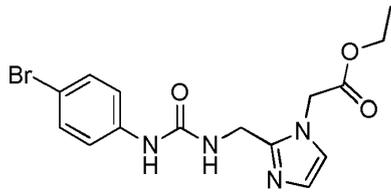
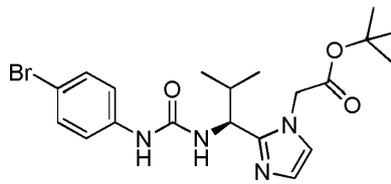
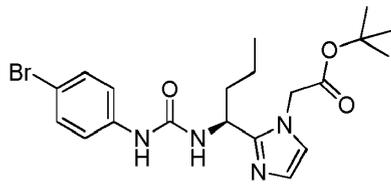
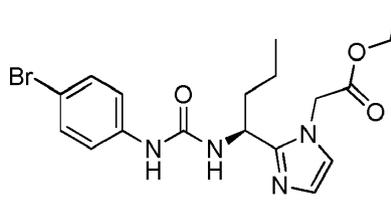
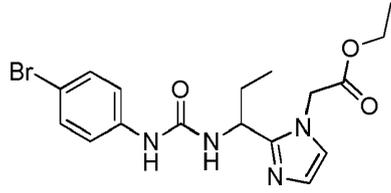
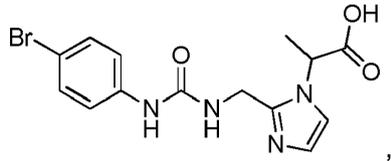
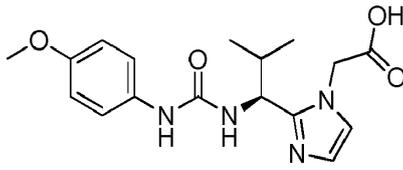
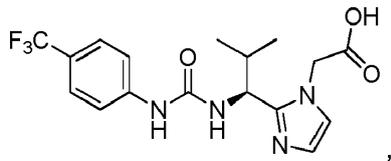
En la realización (25), se proporciona el compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (24), siempre que R^6 no es H.

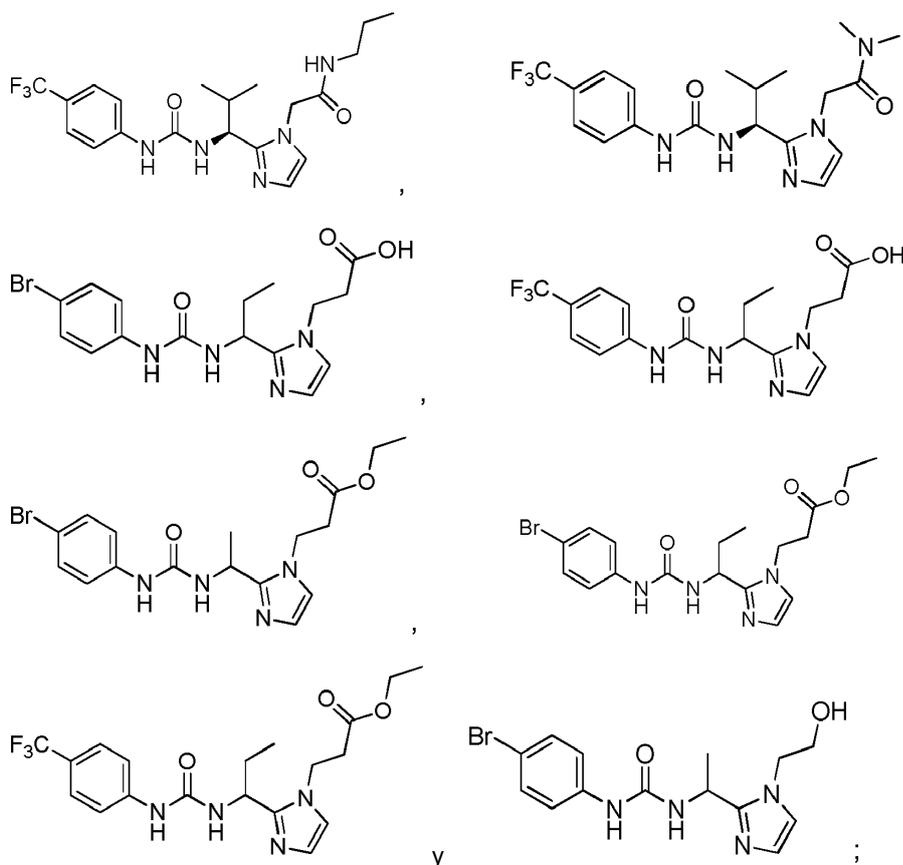
En la realización (26), se proporciona el compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (24), siempre que R^6 no es H, R^{18} es H, y R^{19} es H.

55 En la realización (27), se proporciona un compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (26), en el que cada alquilo C_{1-8} se reemplaza opcionalmente de manera independiente con alquilo C_{1-4} , y cuando no está sustituido, cada alquilo C_{1-4} se selecciona independientemente de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, isobutilo y sec-butilo.

60 En la realización (28), se proporciona un compuesto seleccionado de:







y tautómeros de los mismos;

y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En la realización (29), se proporciona una composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones (1) a (28), y un portador farmacéuticamente aceptable.

En la realización (30), se proporciona un compuesto o composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones (1) a (29) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado inflamatorio en un sujeto que necesita tal tratamiento.

En la realización (31), se proporciona un compuesto o composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones (1) a (29) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado inflamatorio en un sujeto que necesita tal tratamiento, en el que la enfermedad o estado es una enfermedad o estado inflamatorio ocular, o una enfermedad o estado inflamatorio dérmico.

En la realización (32), se proporciona el compuesto o las composiciones farmacéuticas de la invención para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o estado en un sujeto que necesita tal tratamiento, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones (1) a (29) al sujeto, tratando de ese modo la enfermedad o estado.

En la realización (33), se proporciona el compuesto o las composiciones farmacéuticas de la invención para su uso de la realización (32), en el que la enfermedad o estado es (a) una enfermedad o estado inflamatorio ocular; o (b) una enfermedad o estado inflamatorio dérmico.

En la realización (34), se proporciona el compuesto o las composiciones farmacéuticas de la invención para su uso de la realización (32) o (33), en el que la enfermedad o estado es una enfermedad o estado inflamatorio ocular;

en una realización adicional, la enfermedad o estado inflamatorio se selecciona de: degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular húmeda, degeneración macular seca, uveítis, xerofthalmia, queratitis, enfermedad ocular alérgica y estados que afectan a la parte posterior del ojo, tales como maculopatías y degeneración retiniana incluyendo degeneración macular relacionada con la edad no exudativa, degeneración macular relacionada con la edad exudativa, neovascularización coroidea, retinopatía diabética (proliferativa), retinopatía de prematuridad,

5 neuroretinopatía macular aguda, corioretinopatía serosa central, edema macular quistoide y edema macular diabético; queratitis infecciosa, queratitis herpética, angiogénesis de córnea, linfangiogénesis, retinitis, y coroiditis tales como
 10 epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, infecciosas (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome
 15 de las manchas blancas evanescentes múltiple (MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpigginosa, 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 de rama, cambios
 20 de fondo hipertensos, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveales, oclusión venosa hemirretiniana, papiloflebitis, oclusión arterial retiniana central, oclusión arterial retiniana de rama, enfermedad de la arteria carótida (CAD), vasculitis de rama escarchada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, vetas angioides, vitreoretinopatía exudativa familiar y enfermedad de Eales; estados traumáticos/quirúrgicos tales como oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento
 25 de retina, traumatismo, estados provocados por láser, estados provocados por terapia fotodinámica, fotocoagulación, hipoperfusión durante cirugía, retinopatía por radiación, retinopatía por trasplante de médula ósea, cicatrización o inflamación posquirúrgica de la córnea, e inflamación tras cirugía de cataratas; trastornos proliferativos tales como retinopatía vítrea proliferativa y membranas epirretinianas, y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades retinianas asociadas con infección por VIH, enfermedad coroidea asociada con infección por VIH, enfermedad uveítica asociada con infección por VIH, retinitis viral, necrosis retiniana aguda, necrosis de la retina externa progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neurorretinitis subaguda unilateral difusa y miasis; trastornos genéticos tales como retinosis pigmentaria, trastornos sistémicos asociados con distrofias de la retina, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias del cono, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia del patrón del epitelio pigmentario de la retina, retinosquisis ligada al cromosoma X, distrofia de fondo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti y pseudoxantoma elástico; desgarros/orificios de la retina tales como desprendimiento de retina, orificio macular y desgarro de la retina gigante; tumores tales como enfermedad retiniana asociada con tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y epitelio pigmentario de la retina, retinoblastoma,
 30 tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma retiniano y tumores linfoides intraoculares; y otras enfermedades misceláneas que afectan a la parte posterior del ojo tales como coroidopatía interna punteada, epitelopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica y epitelitis pigmentaria retiniana aguda, enfermedades inflamatorias sistémicas tales como accidente cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedades obstructoras de las vías respiratorias, infecciones retrovirales mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares incluyendo enfermedad de la arteria coronaria, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor y trastornos inmunológicos, asma, trastornos alérgicos, inflamación, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, trastornos del SNC tales como enfermedad de Alzheimer, artritis, septicemia, enfermedad intestinal inflamatoria, caquexia, angina de pecho, inflamación posquirúrgica de la córnea, blefaritis, MGD, cicatrización dérmica, cicatrización de la córnea, quemaduras, rosácea, dermatitis atópica, acné, psoriasis, dermatitis seborreica, queratosis actínica,
 35 verrugas virales, fotoenvejecimiento artritis reumatoide y trastornos inflamatorios relacionados, alopecia, glaucoma, oclusión venosa de rama, degeneración macular viteliforme de Best, retinosis pigmentaria, vitreoretinopatía proliferativa (PVR), y cualquier otra enfermedad degenerativa de o bien los fotorreceptores o bien el epitelio pigmentario retiniano.

45 En la realización (35), se proporciona el compuesto o las composiciones farmacéuticas de la invención para la realización (34), en el que la enfermedad o estado inflamatorio ocular se selecciona de: xeroftalmia, una herida posquirúrgica de la córnea, inflamación posquirúrgica de la córnea e inflamación tras cirugía de cataratas.

50 En la realización (36), se proporciona el compuesto o las composiciones farmacéuticas de la invención para la realización (32) o (33), en el que la enfermedad o estado es una enfermedad o estado inflamatorio dérmico;

55 en una realización adicional, la enfermedad o estado inflamatorio dérmico se selecciona de: una herida dérmica, cicatrices hipertróficas, queloides, quemaduras, rosácea, dermatitis atópica, acné, psoriasis, dermatitis seborreica, queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma, verrugas virales, fotoenvejecimiento, fotodaño, melasma, hiperpigmentación posinflamatoria, trastornos de pigmentación, alopecia, formas cicatrizantes y no cicatrizantes.

60 En la realización (37), se proporciona el compuesto o las composiciones farmacéuticas de la invención para su uso de la realización (36), en el que la enfermedad o estado inflamatorio dérmico es psoriasis o rosácea.

65 En la realización (38), se proporciona el compuesto o las composiciones farmacéuticas de la invención para su uso según una cualquiera de las realizaciones (32) a (37), en el que el sujeto es un humano.

En la realización (39), se proporciona el compuesto o las composiciones farmacéuticas de la invención para su uso de la realización (32), en el que la enfermedad o estado se selecciona de accidente cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria, una enfermedad obstructora de las vías respiratorias, una infección retroviral mediada por VIH, un

trastorno cardiovascular tal como enfermedad de la arteria coronaria, neuroinflamación, un trastorno neurológico, dolor, un trastorno inmunológico, artritis reumatoide, asma, un trastorno alérgico, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Alzheimer, artritis, septicemia, enfermedad intestinal inflamatoria, caquexia y angina de pecho.

5 En la realización (40), se proporciona el compuesto o las composiciones farmacéuticas de la invención para su uso de la realización (39), en el que la enfermedad o estado es artritis reumatoide.

En la realización (41), se proporciona el compuesto o las composiciones farmacéuticas de la invención para su uso de la realización (39) o (40), en el que el sujeto es un humano.

10 Los siguientes ejemplos ilustran cómo pueden elaborarse los compuestos según la invención, y proporcionan detalles de determinadas transformaciones químicas específicas. Los ejemplos son sólo con fines ilustrativos y no se pretende, ni debe interpretarse, como limitativos de la invención en modo alguno. Los expertos en la técnica serán capaces de modificar y/o adaptar de manera rutinaria los ejemplos para sintetizar cualquier compuesto de la invención cubierto por la fórmula I, y apreciará que pueden hacerse variaciones y modificaciones de los ejemplos sin exceder el espíritu o alcance de la invención.

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

25 Se generaron nombres de compuestos con ACDLab versión 12.5; algunos nombres de producto intermedio y reactivo usados en los ejemplos se generaron con software tal como Chem Bio Draw Ultra versión 12.0, ACDLab versión 12.5 o Auto Nom 2000 de MDL ISIS Draw 2.5 SP1.

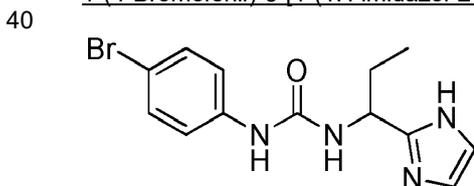
30 En general, se realizó la caracterización de los compuestos usando espectroscopía de RMN. Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Varian de 300 ó 600 MHz y se adquirieron a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se dan en ppm con referencia o bien a TMS interno o bien a la señal del disolvente.

Habitualmente, los compuestos de la invención se purificaron mediante cromatografía de líquidos de presión media, a menos que se indique lo contrario.

35 Ejemplo 1

Compuesto 1

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-imidazol-2-il)propil]urea



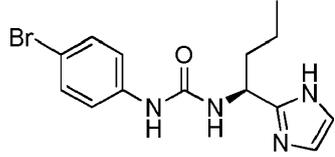
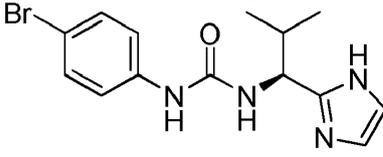
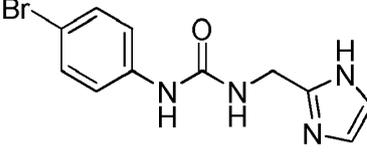
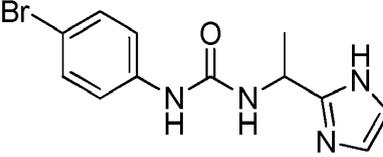
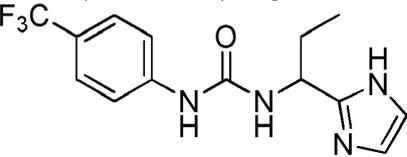
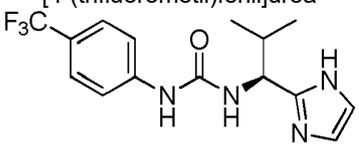
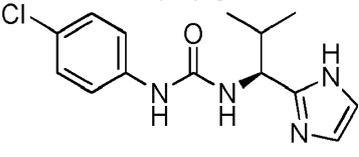
45 A una disolución de diclorhidrato de 1-(1H-imidazol-2-il)propan-1-amina (23 mg, 0,12 mmol) y 2 ml de piridina a 25°C se le añadió isocianato de 4-bromo-fenilo (23 mg, 0,12 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 25°C durante 1 hora. Se extinguió la mezcla con NH₄Cl saturado (2 ml), y se extrajo el producto con acetato de etilo (10 ml). Se separaron las fases, y se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de presión media sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 100% para dar el compuesto 1 como un sólido blanco.

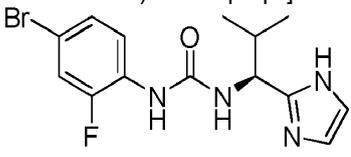
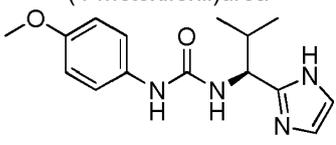
50 ¹H RMN (DMSO-d₆, 600 MHz) δ ppm: 8,76 (s, 1H), 7,37 (q, J = 9,0 Hz, 4H), 6,92 (s a, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,72 - 4,78 (m, 1H), 1,83 (dquin, J = 13,8, 7,1 Hz, 1H), 1,73 (dquin, J = 13,8, 7,1 Hz, 1H), 0,78 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Los compuestos 2 a 6 y 28 a 31 se prepararon a partir del correspondiente amino imidazol de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 para el compuesto 1. Los resultados se tabulan en la tabla 1.

55 Tabla 1

Comp. n.º	Nombre de la IUPAC Estructura	¹ H RMN δ (ppm), forma y rotación óptica
-----------	-------------------------------	---

2	1-(4-Bromofenil)-3-[(1S)-1-(1H-imidazol-2-il)butil]urea 	$^1\text{H RMN (CD}_3\text{OD, 600 MHz) } \delta$: 7,46 (s, 2H), 7,35 - 7,39 (m, 2H), 7,29 - 7,34 (m, 2H), 5,01 - 5,06 (m, 1H), 1,91 - 2,01 (m, 2H), 1,46 - 1,54 (m, 1H), 1,42 (ddt, 1H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H). sólido blanco
3	1-(4-Bromofenil)-3-[(1S)-1-(1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]urea 	$^1\text{H RMN (CD}_3\text{OD, 300 MHz) } \delta$: 7,22 - 7,44 (m, 4H), 6,96 (s, 2H), 4,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,11 - 2,30 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 3H). sólido blanco
4	1-(4-Bromofenil)-3-(1H-imidazol-2-ilmetil)urea 	$^1\text{H RMN (CD}_3\text{OD, 300 MHz) } \delta$: 7,22-7,47 (m, 4H), 6,96 (s, 2H), 4,42 (s, 2H). sólido blanco
5	1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-imidazol-2-il)etil]urea 	$^1\text{H RMN (CD}_3\text{OD, 300 MHz) } \delta$: 7,22-7,48 (m, 4H), 6,96 (s, 2H), 4,97-5,08 (m, 1H), 1,54 (d, J=7,0 Hz, 3H). sólido blanco
6	1-[1-(1H-imidazol-2-il)propil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea 	$^1\text{H RMN (CD}_3\text{OD, 300 MHz) } \delta$: 7,47-7,59 (m, 4H), 7,00 (s, 2H), 5,48 (s, NH), 4,86-4,93 (m, 1H), 1,82-2,08 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,5 Hz, 3H). sólido amarillo claro
28	1-[(1S)-1-(1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea 	$^1\text{H RMN (CD}_3\text{OD, 300 MHz) } \delta$: 7,47-7,59 (m, 4H), 6,97 (s, 2H), 4,73 (d, J=7,3 Hz, 1H), 2,15-2,32 (m, 1H), 0,98 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,7 Hz, 3H). sólido blanco [α] _D = +68,8, c=1,00, MeOH
29	1-(4-Clorofenil)-3-[(1S)-1-(1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]urea 	$^1\text{H RMN (CD}_3\text{OD, 300 MHz) } \delta$: 7,29-7,38 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 4,64-4,74 (m, 1H), 2,13-2,29 (m, 1H), 0,97 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,7 Hz, 3H). sólido blanco [α] _D = +76,6, c=1,00, MeOH

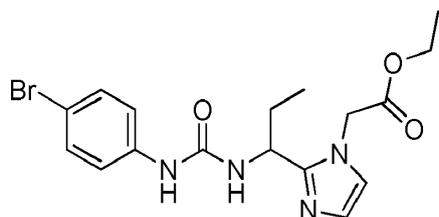
30	1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-[(1S)-1-(1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]urea 	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,97 (t, J=8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=10,7, 2,2 Hz, 1H), 7,16-7,25 (m, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,72 (d, J=6,7 Hz, 1H), 2,23 (dq, J=13,8, 6,9 Hz, 1H), 0,96 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,7 Hz, 3H). sólido blanco [α] _D = +71,0, c=1,00, MeOH
31	1-[(1S)-1-(1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]-3-(4-metoxifenil)urea 	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,22 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,78-6,88 (m, 2H), 4,70 (d, J=7,3 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,12-2,31 (m, 1H), 0,96 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J=6,7 Hz, 3H). sólido blanco [α] _D = +69,9, c=1,00, MeOH

Ejemplo 2

Compuesto 7

5

[2-(1-[(4-Bromofenil)carbamoil]amino)propil]-1H-imidazol-1-il]acetato de etilo

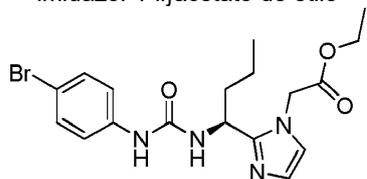


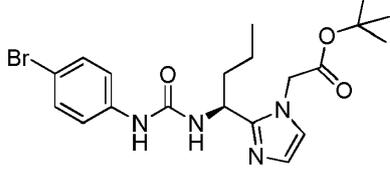
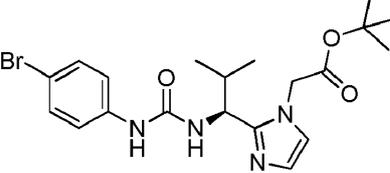
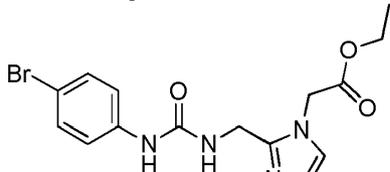
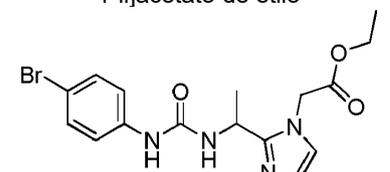
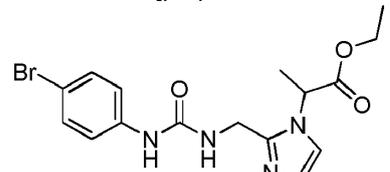
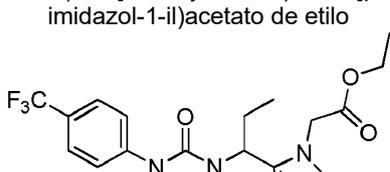
- 10 A una disolución del compuesto 1 (257 mg, 0,80 mmol) y 12 ml de DMF a 25°C se le añadió carbonato de potasio (220 mg, 1,60 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (0,18 ml, 1,04 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 25°C durante 2 horas. Se concentró la mezcla hasta un aceite y se extinguió con agua (4 ml), y se extrajo el producto con acetato de etilo (20 ml). Se separaron las fases, y se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de presión media sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 100% para dar el compuesto 7 como sólido blanco.

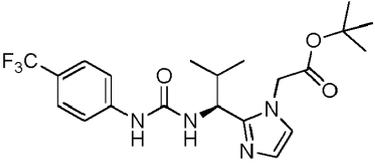
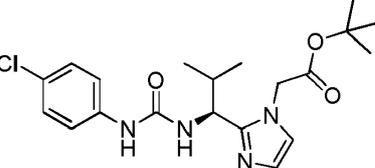
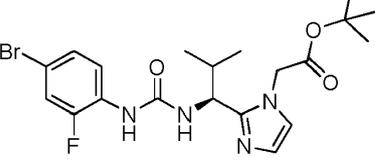
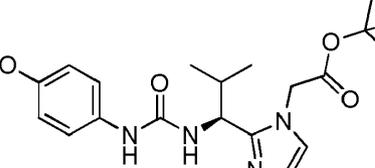
¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ ppm: 7,32 - 7,38 (m, 2H), 7,24 - 7,31 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,89 - 5,13 (m, 2H), 4,76 - 4,82 (m, 1H), 4,12 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,85 - 2,11 (m, 2H), 1,14 - 1,25 (m, 3H), 0,91 - 1,03 (m, 3H).

- 20 Se prepararon los compuestos 8 a 12, 14, 15 y 32 a 35 a partir de la correspondiente urea de manera similar al procedimiento descrito para el compuesto 7. Los resultados se tabulan en la tabla 2.

Tabla 2

Comp. n.º	Nombre de la IUPAC Estructura	¹ H RMN δ (ppm), forma y rotación óptica
8	{2-[(1S)-1-[(4-Bromofenil)carbamoil]amino]butil]-1H-imidazol-1-il]acetato de etilo 	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,22 - 7,42 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,94 - 5,17 (m, 2H), 4,81 - 4,90 (m, 1H), 4,00 - 4,21 (m, 2H), 1,84 - 2,04 (m, 2H), 1,26 - 1,51 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H). sólido blanco

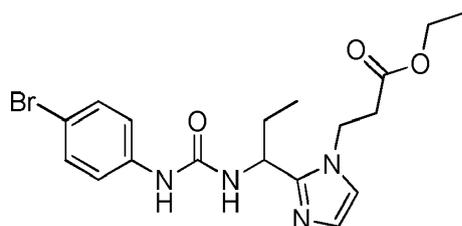
9	<p>{2-[(1S)-1-[(4-Bromofenil)carbamoil]amino]butil]-1H-imidazol-1-il}acetato de terc-butilo</p> 	<p>¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,20 - 7,40 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,08 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 1,82 - 2,03 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,35 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H).</p> <p>sólido blanco</p>
10	<p>{2-[(1S)-1-[(4-Bromofenil)carbamoil]amino]-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il}acetato de terc-butilo</p> 	<p>¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,23 - 7,41 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,94 - 5,05 (m, 1H), 4,76 - 4,82 (m, 1H), 4,57 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 2,21 - 2,36 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p> <p>sólido blanco</p>
11	<p>[2-([(4-Bromofenil)carbamoil]amino)metil]-1H-imidazol-1-il}acetato de etilo</p> 	<p>¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,23-7,47 (m, 4H), 7,06 (d, J=1,2 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,00-4,17 (m, 2H), 1,18 (t, J=7,0 Hz, 3H).</p> <p>sólido blanco</p>
12	<p>[2-(1-[(4-Bromofenil)carbamoil]amino)etil]-1H-imidazol-1-il}acetato de etilo</p> 	<p>¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,25-7,38 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,97-5,09 (m, 3H), 4,04-4,18 (m, 2H), 1,52-1,58 (m, 3H), 1,19 (t, J=7,2 Hz, 3H).</p> <p>sólido blanco</p>
14	<p>2-[2-([(4-Bromofenil)carbamoil]amino)metil]-1H-imidazol-1-il}propanoato de etilo</p> 	<p>¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,26-7,42 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,39 (q, J=7,0 Hz, 1H), 4,34-4,62 (m, 2H), 4,02-4,21 (m, 2H), 1,72 (d, J=7,3 Hz, 3H), 1,16 (t, J=7,0 Hz, 3H).</p> <p>sólido blanco</p>
15	<p>(2-{1-([(4-(Trifluorometil)fenil]amino)carbonil]amino)propil]-1H-imidazol-1-il}acetato de etilo</p> 	<p>¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,49-7,55 (m, 4H), 7,05 (d, J=1,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J=1,2 Hz, 1H), 4,91-5,17 (m, 2H), 4,82 (m., 1H), 4,03-4,21 (m, 2H), 1,88-2,14 (m, 2H), 1,19 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,97 (t, J=7,5 Hz, 3H).</p> <p>Sólido amarillo claro</p>

32	(2-((1S)-2-Metil-1-(((4-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)amino)propil]-1H-imidazol-1-il)acetato de terc-butilea 	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,45-7,59 (m, 4H), 7,02 (d, J=0,9 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,95-5,08 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,59 (d, J=9,1 Hz, 1H), 2,22-2,40 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,08 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, J=6,7 Hz, 3H). aceite amarillo [α] _D = +51,6, c=1,00, MeOH
33	{2-[(1S)-1-(((4-Clorofenil)amino)carbonil)amino]-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il)acetato de terc-butilo 	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,28-7,37 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,01 (d, J=1,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J=1,2 Hz, 1H), 4,94-5,06 (m, 1H), 4,79-4,87 (m, 1H), 4,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 2,23-2,39 (m, 1H), 1,39-1,47 (m, 9H), 1,08 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, J=6,4 Hz, 3H). sólido blanco [α] _D = +57,8, c=1,00, MeOH
34	{2-[(1S)-1-(((4-Bromo-2-fluorofenil)amino)carbonil)amino]-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il)acetato de terc-butilo 	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,98 (t, J=8,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=10,8, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J=1,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,93-5,06 (m, 1H), 4,84-4,87 (m, 1H), 4,56(d, J=9,4 Hz, 1H), 2,31 (dq, J=16,0, 6,6 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,08 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, J=6,7 Hz, 3H). sólido blanco [α] _D = +57,0, c=1,00, MeOH
35	{2-[(1S)-1-(((4-Metoxifenil)amino)carbonil)amino]-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il)acetato de terc-butilo 	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,20 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,01 (d, J=1,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,81 (d, J=9,1 Hz, 2H), 4,97-5,06 (m, 1H), 4,75-4,83 (m, 1H), 4,56 (d, J=9,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,29 (dd, J=16,0, 6,6 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,08 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,85 (d, J=6,7 Hz, 3H). sólido blanco [α] _D = +47,5, c=1,00, MeOH

Ejemplo 3

Compuesto 23

5

3-[2-(1-(((4-Bromofenil)carbamoil)amino)propil)-1H-imidazol-1-il]propanoato de etilo

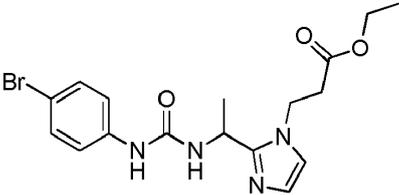
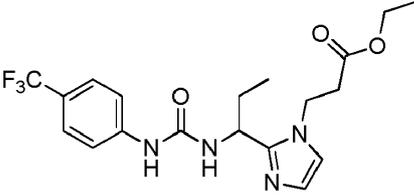
10 A una disolución del compuesto 1 (137 mg, 0,43 mmol) y 10 ml de EtOH a 25°C se le añadió DMAP (52 mg, 0,43 mmol) y acrilato de etilo (0,47 ml, 4,3 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 130°C en un microondas durante 3 horas. Se concentró la mezcla hasta un aceite y se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de presión media sobre

gel de sílice usando acetato de etilo al 100% para dar el compuesto 23 como un sólido amarillo claro.

^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ ppm: 7,24 - 7,39 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,41 - 4,54 (m, 1H), 4,24 - 4,36 (m, 1H), 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,83 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Se prepararon los compuestos 24 y 25 a partir de la correspondiente urea, de manera similar al procedimiento descrito para el compuesto 20. Los resultados se tabulan en la tabla 3.

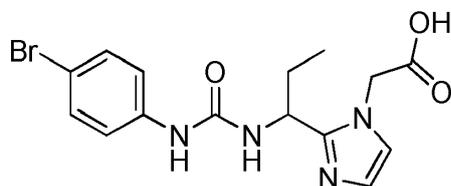
10 Tabla 3

Comp. n.º	Nombre de la IUPAC Estructura	^1H RMN δ (ppm), forma y rotación óptica
24	3-[2-(1-[(4-Bromo fenil)carbamoil]amino)etil]-1H-imidazol-1-il]propanoato de etilo 	^1H RMN (CD_3OD , 600 MHz) δ : 7,36 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,22 (q, $J=6,9$ Hz, 1H), 4,42-4,49 (m, 1H), 4,25-4,32 (m, 1H), 4,07-4,12 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 1,55 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,17-1,20 (m, 3H). Sólido blanquecino
25	3-(2-{1-[[4-(Trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino}propil)-1H-imidazol-1-il]propanoato de etilo 	^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ : 7,52 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,01 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,41-4,57 (m, 1H), 4,25-4,38 (m, 1H), 4,10 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,77-2,91 (m, 2H), 1,88-2,06 (m, 2H), 1,18 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,97 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). sólido blanco

Ejemplo 4

15 Compuesto 16

Ácido [2-(1-[(4-bromofenil)carbamoil]amino)propil]-1H-imidazol-1-il]acético

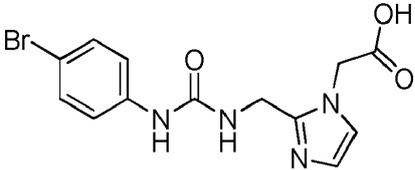
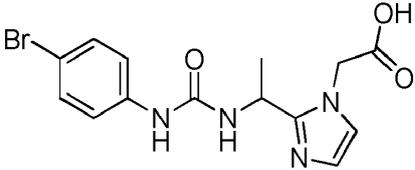
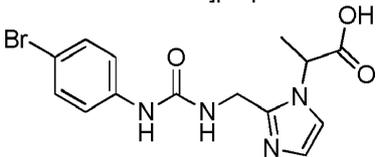
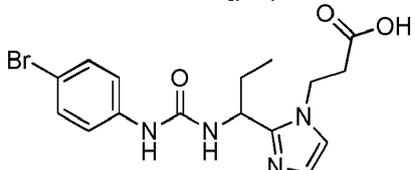
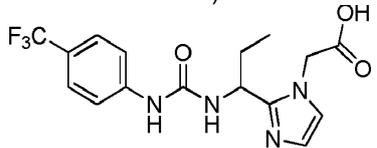
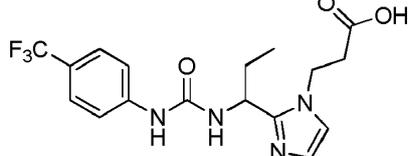


20 A una disolución del compuesto 2 (99 mg, 0,24 mmol) y 10 ml de etanol se añadió 1 ml de NaOH 1N. Se agitó la mezcla a 25°C durante 3 horas. Se extinguió la reacción resultante con HCl al 10% (1 ml), y se extrajo el producto con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se aclaró el residuo cuatro veces con acetona:hexanos (1:9) para dar el compuesto 16 como un sólido amarillo claro.

25 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ ppm: 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,24 - 7,37 (m, 4H), 5,07 - 5,17 (m, 1H), 4,88 - 4,98 (m, 2H), 1,94 - 2,11 (m, 2H), 1,04 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

30 Se prepararon los compuestos 17 a 22 a partir de los correspondientes ésteres de manera similar al procedimiento descrito para el compuesto 16. Los resultados se tabulan en la tabla 4.

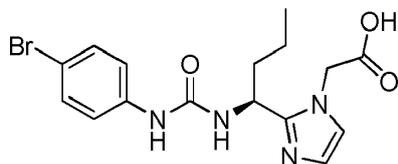
Tabla 4

Comp. n.º	Nombre de la IUPAC Estructura	¹ H RMN δ (ppm), forma y rotación óptica
17	Ácido [2-({(4-bromofenil)carbamoi]amino)metil]-1H-imidazol-1-il]acético 	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,51 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31-7,40 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 4,62 (s, 2H). sólido blanco
18	Ácido [2-(1-({(4-bromofenil)carbamoi]amino)etil)-1H-imidazol-1-il]acético 	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,50-7,54 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,24-7,31 (m, 2H), 5,07-5,39 (m, 3H), 1,66 (d, J=7,0 Hz, 3H). Sólido blanquecino
19	Ácido 2-[2-({(4-bromofenil) carbamoi]amino)metil]-1H-imidazol-1-il]propanoico 	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,73 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (m, 4H), 5,48-5,60 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 1,87 (d, J=7,3 Hz, 3H). sólido blanco
20	Ácido 3-[2-(1-({(4-bromofenil)carbamoi]amino)propil)-1H-imidazol-1-il]propanoico 	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 8,60 (s, NH), 7,60 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,26 - 7,41 (m, 4H), 6,94 (s, NH), 5,14 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,70 (dt, J = 14,4, 6,9 Hz, 1H), 4,43 - 4,54 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,04 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3H). sólido blanco
21	Ácido (2-{1-({[4-(trifluorometil)fenil]amino)carbonil]amino}propil)-1H-imidazol-1-il]acético 	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz) δ 7,50-7,58 (m, 6H), 5,14-5,44 (m, 2H), 5,01 (t, J=7,3 Hz, 1H), 1,96-2,13 (m, 2H), 1,07 (t, J=7,3 Hz, 3H). sólido blanco
22	Ácido 3-(2-{1-({[4-(trifluorometil)fenil]amino)carbonil]amino}propil)-1H-imidazol-1-il]propanoico 	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,44-7,65 (m, 6H), 5,11-5,23 (m, 1H), 4,65-4,80 (m, 1H), 4,50 (dt, J=14,5, 5,9 Hz, 1H), 2,99-3,10 (m, 2H), 2,02-2,14 (m, 2H), 1,05-1,17 (m, 3H). sólido blanco

Ejemplo 5

Compuesto 26

Ácido [2-[(1S)-1-[[4-(bromofenil)carbamoil]amino]butil]-1H-imidazol-1-il]acético



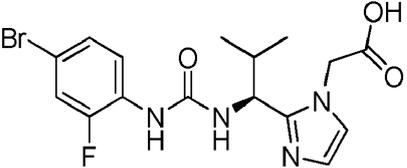
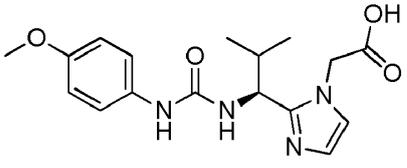
5 Se agitó una disolución del compuesto 9 (100 mg, 0,22 mmol) y 10 ml de ácido fórmico a 50°C durante 12 horas. Se extinguió la reacción resultante con agua (10 ml), y se extrajo el producto con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se aclaró el residuo dos veces con acetona:hexano (5:95) para dar el compuesto 26 como un sólido blanquecino.

10 ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,46 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 - 7,39 (m, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 5,13 - 5,27 (m, 1H), 4,96 - 5,11 (m, 2H), 1,90 - 2,04 (m, 2H), 1,32 - 1,64 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

15 Se prepararon los compuestos 27 y 36 a 39 a partir del correspondiente derivado de éster de manera similar al procedimiento descrito para el compuesto 26. Los resultados se tabulan en la tabla 5.

Tabla 5

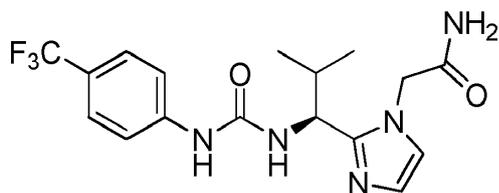
Comp. n.º	Nombre de la IUPAC Estructura	¹ H RMN δ (ppm), forma y rotación óptica
27	Ácido {2-[(1S)-1-[[4-(bromofenil)carbamoil]amino]-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il]acético	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,43 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (m, 4H), 5,16 (m, 1H), 4,89 - 5,02 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,52 - 3,52 (m, 1H), 2,25 - 2,46 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3H). Sólido blanco
36	Ácido (2-[(1S)-2-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]propil]-1H-imidazol-1-il]acético	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,44-7,58 (m, 4H), 7,39 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,01-5,14 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 2,29-2,47 (m, 1H), 1,11 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,95 (d, J=6,7 Hz, 3H). sólido blanco [α] _D = +12,2, c=1,00, MeOH
37	Ácido {2-[(1S)-1-[[4-(clorofenil)amino]carbonil]amino]-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il]acético	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,41-7,51 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 2H), 7,13-7,24 (m, 2H), 5,14-5,28 (m, 1H), 4,94-5,08 (m, 1H), 4,81 (d, J=8,8 Hz, 1H), 2,26-2,45 (m, 1H), 1,12 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,95 (d, J=6,7 Hz, 3H). sólido blanco [α] _D = +16,6, c=0,50, MeOH

38	<p>Ácido {2-[(1S)-1-([(4-bromo-2-fluorofenil)amino]carbonil)amino]-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il}acético</p> 	<p>¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,93 (t, J=8,6 Hz, 1H), 7,43-7,53 (m, 2H), 7,32 (dd, J=10,5, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,16-5,30 (m, 1H), 4,98-5,11 (m, 1H), 4,82-4,84 (m, 1H), 2,27-2,45 (m, 1H), 1,08-1,17 (m, 3H), 0,96 (d, J=6,7 Hz, 3H).</p> <p>sólido blanco</p> <p>[α]_D= +17,2, c=1,00, MeOH</p>
39	<p>Ácido {2-[(1S)-1-([(4-metoxifenil)amino]carbonil)amino]-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il}acético</p> 	<p>¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,44-7,52 (m, 2H), 7,21 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,80 (d, J=9,1 Hz, 2H), 5,17-5,29 (m, 1H), 4,98-5,10 (m, 1H), 4,82 (d, J=9,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,28-2,44 (m, 1H), 1,12 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,94 (d, J=6,7 Hz, 3H).</p> <p>sólido blanco</p> <p>[α]_D= +13,4, c=0,50, MeOH</p>

Ejemplo 6

Compuesto 40

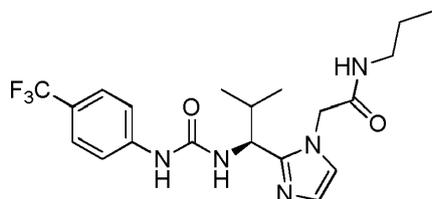
5

2-(2-[(1S)-2-Metil-1-([(4-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil)amino]propil]-1H-imidazol-1-il)acetamida

- 10 A una disolución del compuesto 36 (50 mg, 0,13 mmol) y 6 ml de tetrahidrofurano anhidro bajo argón a -78°C se le añadió trietilamina (17 mg, 0,17 mmol), y cloroforniato de etilo (17 mg, 0,16 mmol). Se agitó la mezcla a -78°C durante 30 minutos, luego se burbujó gas amoníaco en el matraz de reacción durante 1 minuto. Se agitó la mezcla resultante a 25°C durante 1 hora. Se extinguió la mezcla con agua (1 ml), luego se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Se separaron las fases, y se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto resultante mediante cromatografía de líquidos de presión media sobre gel de sílice usando metanol:diclorometano (1:9) para dar el compuesto 40 como sólido blanco. Los datos fisicoquímicos para el compuesto 40 se muestran en la tabla 6.

Compuesto 41

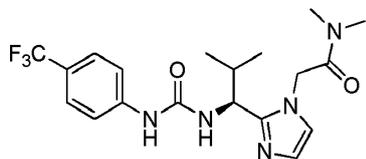
20

2-(2-[(1S)-2-Metil-1-([(4-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil)amino]propil]-1H-imidazol-1-il)-N-propilacetamida

- 25 Se agitó una disolución del compuesto 36 (47 mg, 0,12 mmol), EDC (35 mg, 0,18 mmol), HOBt (255 mg, 0,18 mmol), propilamina (9 mg, 0,14 mmol), N-metilmorfolino (25 mg, 0,24 mmol) y 8 ml de diclorometano anhidro a 25°C durante 12 horas. Se extinguió la mezcla con agua (10 ml), y se extrajo el producto con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto resultante mediante cromatografía de líquidos de presión media sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 100% para dar el compuesto 41 como sólido blanco. Los datos fisicoquímicos para el compuesto 41 se muestran en la tabla 6.

30

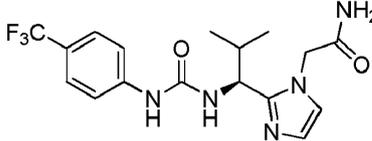
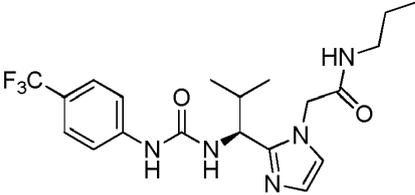
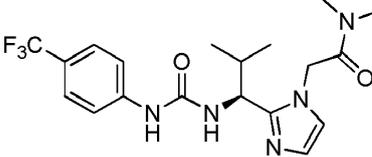
Compuesto 42

N,N-Dimetil-2-(2-((1S)-2-metil-1-(((4-(trifluorometil)fenil)amino) carbonil)amino]propil)-1H-imidazo)-1-il)acetamida

5 Se preparó el compuesto 42 a partir del correspondiente derivado de ácido de manera similar al procedimiento descrito en para el compuesto 41. Los datos fisicoquímicos para el compuesto 42 se muestran en la tabla 6.

Tabla 6

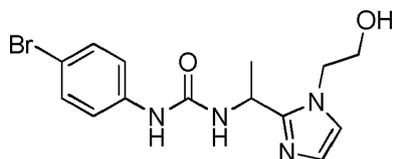
10

Comp. n.º	Nombre de la IUPAC Estructura	¹ H RMN δ (ppm), forma y rotación óptica
40	2-(2-((1S)-2-Metil-1-(((4-(trifluorometil)fenil)amino) carbonil)amino]propil)-1H-imidazol-1-il)acetamida 	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,46-7,58 (m, 4H), 7,33 (s, NH), 7,28 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,91 - 5,01 (m, 1H), 4,76-4,83 (m, 2H), 2,28-2,44 (m, 1H), 1,10 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,95 (d, J=6,4 Hz, 3H). sólido blanco [α] _D = +8,1, c=1,00, MeOH
41	2-(2-((1S)-2-Metil-1-(((4-(trifluorometil)fenil)amino) carbonil)amino]propil)-1H-imidazol-1-il)-N-propilacetamida 	¹ H RMN (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 7,51 (s, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,86-4,96 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,63 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,07-3,19 (m, 2H), 2,17-2,36 (m, 1H), 1,43-1,57 (m, 2H), 1,06-1,16 (m, 3H), 0,82-0,93 (m, 6H). sólido blanco [α] _D = +51,3, c=1,00, MeOH
42	N,N-Dimetil-2-(2-((1S)-2-metil-1-(((4-(trifluorometil)fenil)amino) carbonil)amino]propil)-1H-imidazol-1-il)acetamida 	¹ H RMN (CD ₃ OD, 600 MHz) δ: 7,53 (s a, 4H), 7,01-7,03 (m, 1H), 6,99 (s a, 1H), 5,07-5,22 (m, 2H), 4,61 (d, J=9,1 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,09 (d, J=6,5 Hz, 3H), 0,92 (d, J=6,5 Hz, 3H). sólido blanco [α] _D = +59,6, c=0,666, MeOH

Ejemplo 7

Compuesto 13

15

1-(4-Bromofenil)-3-{1-[1-(2-hidroxietil)-1H-imidazo]-2-il}etil}urea

A una disolución del compuesto 5 (150 mg, 0,49 mmol) en un tubo sellado y 2 ml de DMF a 25°C se le añadió carbonato de potasio (100 mg, 0,75 mmol) y 2-bromoetanol (0,10 ml, 1,50 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 36 horas. Se concentró la mezcla hasta un aceite y se extinguió con agua (4 ml), y se extrajo el producto con acetato de etilo (20 ml). Se separaron las fases, y se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de presión media sobre gel de sílice usando metanol:diclorometano (1:9) para dar el compuesto 13 como sólido blanco.

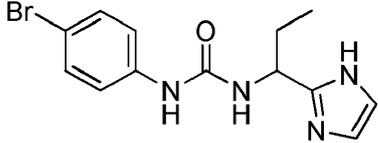
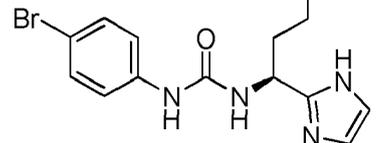
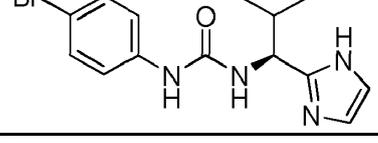
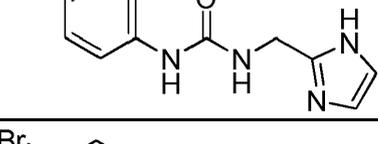
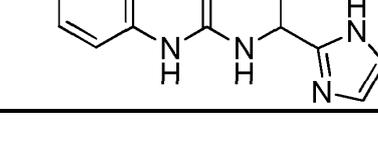
¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,22-7,40 (m, 4H), 7,08 (s., 1H), 6,92 (s, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,21-4,37 (m, 1H), 4,01-4,15 (m, 1H), 3,72-3,89 (m, 2H), 1,54 (d, J=7,0 Hz, 3H).

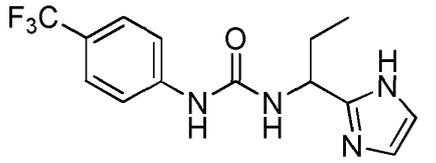
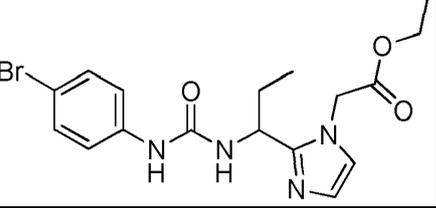
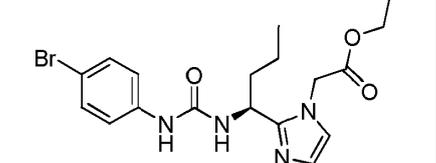
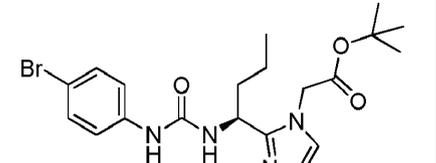
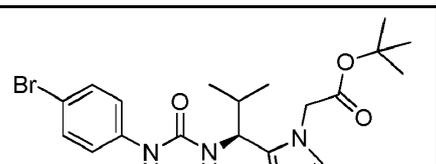
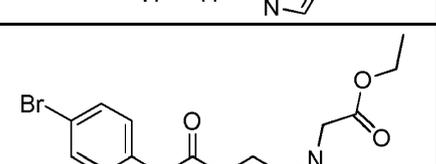
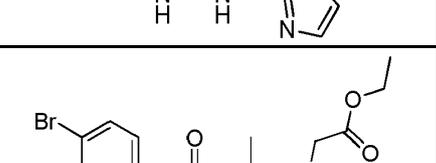
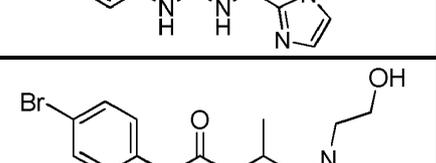
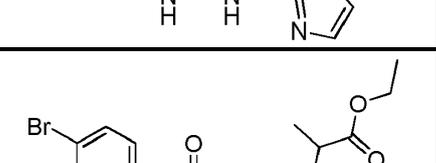
Ejemplo 8

Datos biológicos

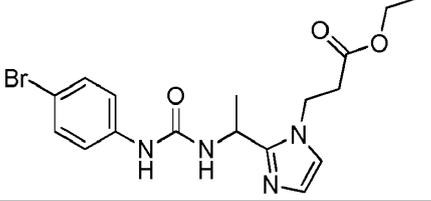
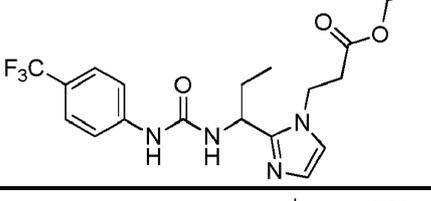
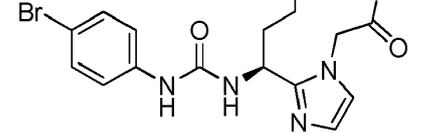
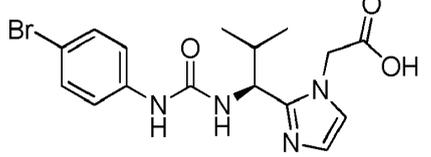
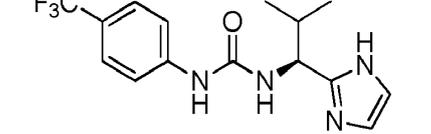
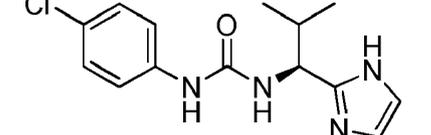
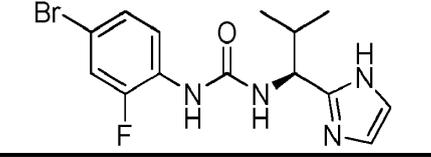
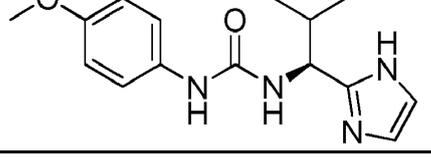
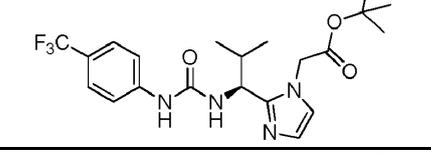
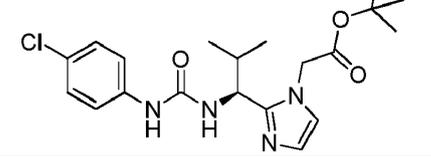
Se establece la actividad biológica de los compuestos según la fórmula I en la tabla 7 a continuación. Se cultivaron células CHO-Gα16 que expresan de manera estable FPR2 en (F12, FBS al 10%, PSA al 1%, geneticina 400 µg/ml e higromicina 50 µg/ml). En general, el día antes del experimento, se sembraron 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 el compuesto de selección sobre FLIPR^{Tetra}. Se prepararon placas de fármaco en microplacas de 384 pocillos usando los sistemas de manejo de líquidos robóticos EP3 y MultiPROBE. Se sometieron a prueba los compuestos a concentraciones que oscilaban desde 0,61 hasta 10.000 nM. Los resultados se expresan como valores de CE₅₀ (nM) y eficacia.

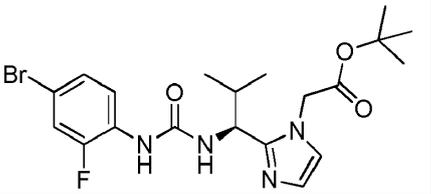
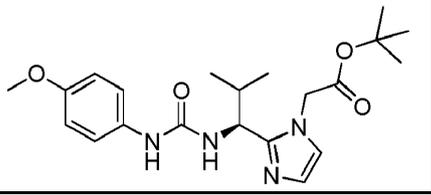
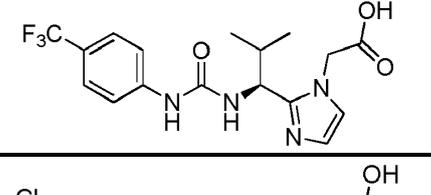
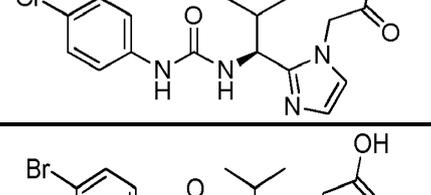
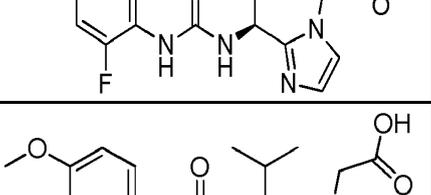
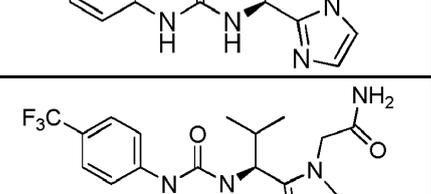
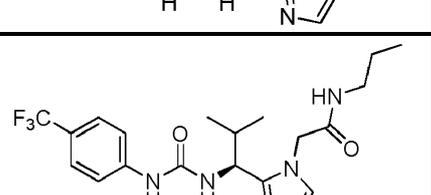
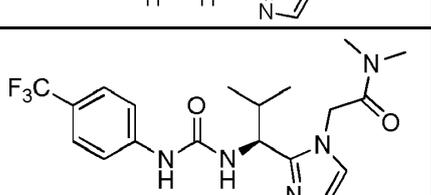
Tabla 7

Número	Nombre de la IUPAC	Estructura	FPR2 Ga16-CHO CE ₅₀ (% de ef.)
1	1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-imidazol-2-il)propil]urea		898 nM (0,87)
2	1-(4-Bromofenil)-3-[(1S)-1-(1H-imidazol-2-il)butil]urea		2071 nM (0,43)
3	1-(4-Bromofenil)-3-[(1S)-1-(1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]urea		46 nM (0,98)
4	1-(4-Bromofenil)-3-(1H-imidazol-2-ilmetil)urea		175 nM (0,83)
5	1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-imidazol-2-il)etil]urea		401 nM (0,70)

6	1-[1-(1H-Imidazol-2-il)propil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea		199 nM (1,01)
7	[2-(1-{{(4-Bromofenil)carbamoil}amino}propil)-1H-imidazol-1-il]acetato de etilo		439 nM (0,81)
8	{2-[(1S)-1-{{(4-Bromofenil)carbamoil}amino}butil]-1H-imidazol-1-il}acetato de etilo		1091 nM (0,80)
9	{2-[(1S)-1-{{(4-Bromofenil)carbamoil}amino}butil]-1H-imidazol-1-il}acetato de terc-butilo		1288 nM (0,09)
10	{2-[(1S)-1-{{(4-Bromofenil)carbamoil}amino}-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il}acetato de terc-butilo		1107 nm (0,86)
11	[2-({(4-Bromofenil)carbamoil}amino)metil]-1H-imidazol-1-il]acetato de etilo		400 nM (0,72)
12	[2-(1-{{(4-Bromofenil)carbamoil}amino}etil)-1H-imidazol-1-il]acetato de etilo		>2000 nM (0,43)
13	1-(4-Bromofenil)-3-{1-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-imidazol-2-il}etil}urea		200 nM (0,87)
14	2-[2-({(4-Bromofenil)carbamoil}amino)metil]-1H-imidazol-1-il]propanoato de etilo		584 nM (0,76)

15	{2-[1-({[4-(Trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)propil]-1H-imidazol-1-il]acetato de etilo		332 nM (0,90)
16	Ácido [2-(1-({[4-bromofenil]carbamoil]amino)propil)-1H-imidazol-1-il]acético		47 nM (0,85)
17	Ácido [2-({[4-bromofenil]carbamoil]amino)metil]-1H-imidazol-1-il]acético		3281 nM (0,72)
18	Ácido [2-(1-({[4-bromofenil]carbamoil]amino)etil)-1H-imidazol-1-il]acético		30 nM (0,94)
19	Ácido 2-[2-({[4-bromofenil]carbamoil]amino)metil]-1H-imidazol-1-il]propanoico		270 nM (0,77)
20	Ácido 3-[2-(1-({[4-bromofenil]carbamoil]amino)propil)-1H-imidazol-1-il]propanoico		42 nM (1,12)
21	Ácido [2-(1-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)propil)-1H-imidazol-1-il]acético		6,6 nM (0,99)
22	Ácido 3-[2-[1-({[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)propil]-1H-imidazol-1-il]propanoico		23 nM (0,91)
23	3-[2-(1-({[4-Bromofenil]carbamoil]amino)propil)-1H-imidazol-1-il]propanoato de etilo		1212 nM (0,96)

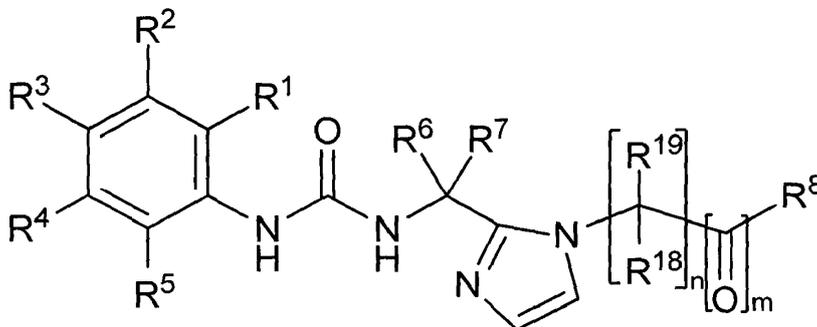
24	3-[2-(1-[[[4-Bromofenil]carbamoil]amino]etil)-1H-imidazol-1-il]propanoato de etilo		734 nM (0,31)
25	3-[2-[1-[[[4-(Trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]propil]-1H-imidazol-1-il]propanoato de etilo		1106 nM (0,93)
26	Ácido {2-[(1S)-1-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]butil]-1H-imidazol-1-il}acético		173 nM (0,75)
27	Ácido {2-[(1S)-1-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il}acético		46 nM (0,95)
28	1-[(1S)-1-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilpropil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea		4 nM (1,05)
29	1-(4-Clorofenil)-3-[(1S)-1-(1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]urea		9 nM (0,96)
30	1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3-[(1S)-1-(1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]urea		8 nM (0,87)
31	1-[(1S)-1-(1H-Imidazol-2-il)-2-metilpropil]-3-(4-metoxifenil)urea		109 nM (1,24)
32	(2-[(1S)-2-Metil-1-[[[4-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]propil]-1H-imidazol-1-il) acetato de terc-butilurea		ND
33	{2-[(1S)-1-[[[4-Clorofenil]amino]carbonil]amino]-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il}acetato de terc-butilo		361 nM (0,77)

34	{2-[(1S)-1-({[4-Bromo-2-fluorofenil]amino}carbonil)amino]-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il}acetato de terc-butilo		855 nM (0,87)
35	{2-[(1S)-1-({[4-Metoxifenil]amino}carbonil)amino]-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il}acetato de terc-butilo		139 nM (0,78)
36	Ácido (2-[(1S)-2-metil-1-({[4-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]propil]-1H-imidazol-1-il)acético		3 nM (1,00)
37	Ácido {2-[(1S)-1-({[4-clorofenil]amino}carbonil)amino]-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il}acético		40 nM (0,95)
38	Ácido {2-[(1S)-1-({[4-bromo-2-fluorofenil]amino}carbonil)amino]-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il}acético		14 nM (1,21)
39	Ácido {2-[(1S)-1-({[4-metoxifenil]amino}carbonil)amino]-2-metilpropil]-1H-imidazol-1-il}acético		106 nM (0,85)
40	2-(2-[(1S)-2-Metil-1-({[4-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]propil]-1H-imidazol-1-il)acetamida		43 nM (0,96)
41	2-(2-[(1S)-2-Metil-1-({[4-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]propil]-1H-imidazol-1-il)-N-propil-acetamida		206 nM (1,01)
42	N,N-Dimetil-2-(2-[(1S)-2-metil-1-({[4-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]propil]-1H-imidazol-1-il)acetamida		277 nM (0,96)

ND: No determinado

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



Fórmula I

en la que:

10 cada R¹, R², R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, arilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, halógeno, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²R¹³, -S(O)_pR¹⁴, -C(O)R¹⁵, -SR¹⁶ y -OR¹⁶; en el que cada uno de dicho sustituyente alquilo se selecciona independientemente de uno o más R²⁰; cada uno de dicho sustituyente cicloalquilo se selecciona independientemente de uno o más R²¹; cada uno de dicho sustituyente heterociclo se selecciona independientemente de uno o más R²²; cada uno de dicho sustituyente arilo se selecciona independientemente de uno o más R²³; y cada uno de dicho sustituyente cicloalquenilo se selecciona independientemente de uno o más R²⁴;

20 R³ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆₋₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, halógeno, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹²R¹³, -S(O)_pR¹⁴, -C(O)R¹⁵, -SR¹⁶ o -OR¹⁷; en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R²⁰; dicho sustituyente cicloalquilo se selecciona de uno o más R²¹; dicho sustituyente heterociclo se selecciona de uno o más R²²; dicho sustituyente arilo se selecciona de uno o más R²³; y dicho sustituyente cicloalquenilo se selecciona de uno o más R²⁴;

25 R⁶ es H, o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R²⁵;

30 R⁷ es H, o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R²⁵;

35 R⁸ se selecciona de H, OR⁹, NR¹⁰R¹¹, sulfonato, ácido sulfónico, fosfonato, ácido fosfónico, ácido fosfórico y heterociclo sustituido o no sustituido, en el que dicho heterociclo se selecciona de tetrazol, imidazol, tiazol, oxazol, triazol, tiofeno, pirazol, pirol; y en el que dicho sustituyente heterociclo se selecciona de alquilo C₁₋₈ sustituido y no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH y halógeno;

R⁹ es H o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH, halógeno, -O-alquilo C₁₋₈ y -(O-alquilen C₁₋₈)_q-O-alquilo C₁₋₈;

40 cada R¹⁰ es independientemente H o alquilo C₁₋₈ no sustituido, o junto con R¹¹ forma un anillo heterocíclico no sustituido;

45 cada R¹¹ es independientemente H o alquilo C₁₋₈ no sustituido, o junto con R¹⁰ forma un anillo heterocíclico no sustituido;

cada R¹² es independientemente H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

cada R¹³ es independientemente H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

50 cada R¹⁴ es independientemente OH o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

cada R¹⁵ es independientemente H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, heterociclo no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido o cicloalquenilo C₃₋₈ no sustituido;

cada R¹⁶ es independientemente H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, heterociclo no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido o cicloalquenilo C₃₋₈ no sustituido;

5 R¹⁷ es H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, heterociclo no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido o cicloalquenilo C₃₋₈ no sustituido;

cada R¹⁸ es independientemente H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, -CH₂-(cicloalquil C₃₋₈), -CH₂-(cicloalquenil C₃₋₈) o bencilo;

10 cada R¹⁹ es independientemente H, alquilo C₁₋₈ no sustituido, -CH₂-(cicloalquil C₃₋₈), -CH₂-(cicloalquenil C₃₋₈) o bencilo;

15 cada R²⁰ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, nitro, éter, tioéter, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, éster, aldehído, cetona, ácido carboxílico, amida, sulfonamida, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico;

20 cada R²¹, R²², R²³ y R²⁴ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, amino, nitro, éter, tioéter, alquilo C₁₋₈ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, éster, aldehído, cetona, ácido carboxílico, amida, sulfonamida, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico;

25 cada R²⁵ se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, éter, tioéter, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, cicloalquenilo C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, ácido carboxílico, amida, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico;

m es 0 ó 1;

30 n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

cada p es independientemente 1 ó 2; y

q es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

35 o un tautómero del mismo;

o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de lo anterior;

siempre que:

40 (a) cuando m es 1, entonces n no es 0;

(b) cuando m es 1, entonces R⁸ es OR⁹ o NR¹⁰R¹¹;

45 (c) cuando m es 0 y n es 0, entonces R⁸ es H; y

(d) cuando m es 0, y n no es 0, entonces R⁸ no es H.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

50 cada R¹, R², R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, y halógeno; en el que cada uno de dicho sustituyente alquilo se selecciona independientemente de uno o más R²⁰;

55 R³ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, halógeno o -OR¹⁷; en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R²⁰;

60 R⁶ es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R²⁵;

R⁷ es H, alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de uno o más R²⁵;

65 R⁸ se selecciona de H, OR⁹, NR¹⁰R¹¹, sulfonato, ácido sulfónico, fosfonato, ácido fosfónico, ácido fosfórico y heterociclo sustituido o no sustituido, en el que dicho heterociclo se selecciona de tetrazol, imidazol, tiazol, oxazol, triazol, tiofeno, pirazol, pirol; y en el que dicho sustituyente heterociclo se selecciona de alquilo C₁₋₈

sustituido y no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH y halógeno;

R⁹ es H o alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH, halógeno, -O-alquilo C₁₋₈ y -(Oalquileno C₁₋₃)_q-O-alquilo C₁₋₃;

5

R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

R¹¹ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

10

R¹⁷ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

cada R¹⁸ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

cada R¹⁹ es H o alquilo C₁₋₈ no sustituido;

15

cada R²⁰ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, , nitro, éter, tioéter, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, éster, aldehído, cetona, ácido carboxílico, amida, sulfonamida, ácido sulfónico, ácido fosfónico y ácido fosfórico;

20

cada R²⁵ se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, éter, tioéter, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, cicloalqueno C₃₋₈ no sustituido, arilo C₆₋₁₀ no sustituido, heterociclo no sustituido, ácido carboxílico y amida;

25

m es 0 ó 1;

n es 0, 1 ó 2; y

q es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

30

o un tautómero del mismo;

o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de lo anterior.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

35

R¹ es H o halógeno;

R² es H;

40

R³ es haloalquilo C₁₋₃, halógeno o -OR¹⁷;

R⁴ es H;

45

R⁵ es H o halógeno;

R⁶ es H o alquilo C₁₋₃ no sustituido;

R⁷ es H;

50

R⁸ se selecciona de H, OR⁹, NR¹⁰R¹¹, sulfonato, ácido sulfónico, fosfonato, ácido fosfónico, ácido fosfórico y heterociclo sustituido o no sustituido, en el que dicho heterociclo se selecciona de tetrazol, imidazol, tiazol, oxazol, triazol, tiofeno, pirazol, pirol; y en el que dicho sustituyente heterociclo se selecciona de alquilo C₁₋₈ sustituido y no sustituido, en el que dicho sustituyente alquilo se selecciona de OH y halógeno;

55

R⁹ es H o alquilo C₁₋₄ no sustituido;

R¹⁰ es H o alquilo C₁₋₃ no sustituido;

R¹¹ es H o alquilo C₁₋₃ no sustituido;

60

R¹⁷ es alquilo C₁₋₃ no sustituido;

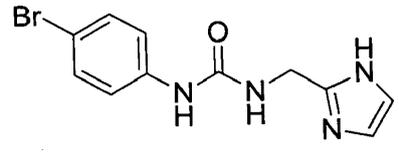
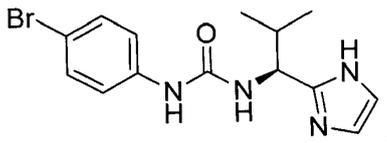
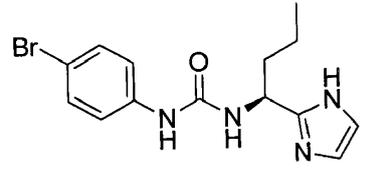
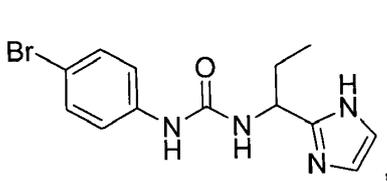
cada R¹⁸ es H o alquilo C₁₋₃ no sustituido;

65

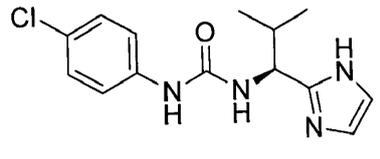
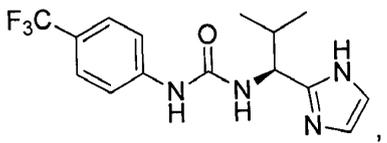
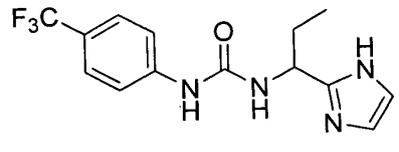
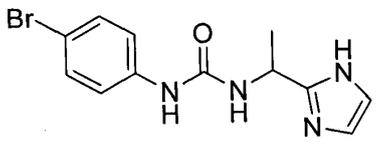
cada R¹⁹ es H;

- m es 0 ó 1; y
n es 0, 1 ó 2;
5 o un tautómero del mismo;
o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de lo anterior.
4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R^8 se selecciona de H, OR^9 y $NR^{10}R^{11}$.
10 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:
m es 0;
15 n es 0; y
 R^8 es H.
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:
20 m es 1;
n es 1;
25 R^8 es OR^9 , en el que R^9 es H o alquilo C_{1-8} no sustituido;
 R^{18} es H o alquilo C_{1-8} no sustituido; y
 R^{19} es H.
- 30 7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:
m es 1;
35 n es 2;
 R^8 es $NR^{10}R^{11}$, en el que R^{10} es H o alquilo C_{1-8} no sustituido, y R^{11} es H o alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido;
40 cada R^{18} es H; y
cada R^{19} es H.
8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:
45 m es 1;
n es 2;
50 R^8 es OR^9 , en el que R^9 es H o alquilo C_{1-8} no sustituido;
cada R^{18} es H; y
cada R^{19} es H.
- 55 9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:
m es 0;
60 n es 2;
 R^8 es OR^9 , en el que R^9 es H;
cada R^{18} es H; y
65 cada R^{19} es H.

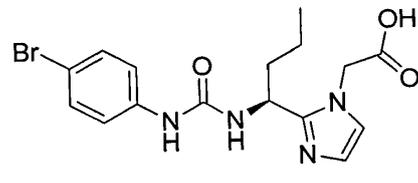
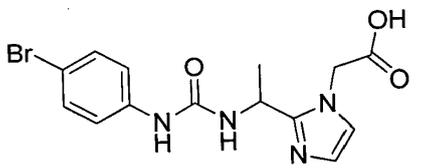
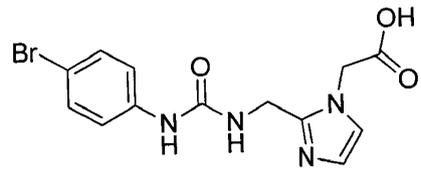
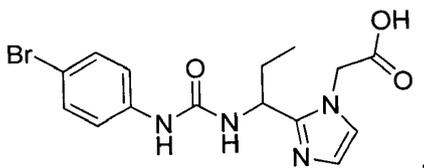
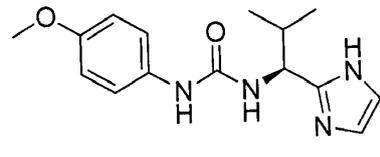
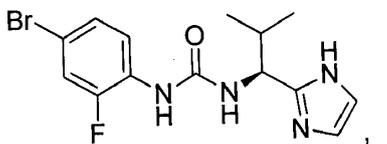
10. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:



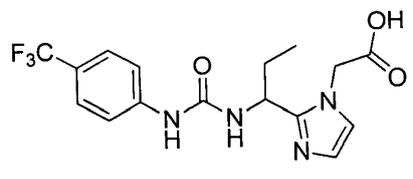
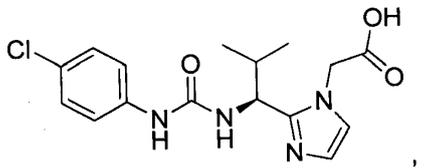
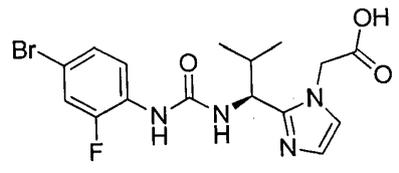
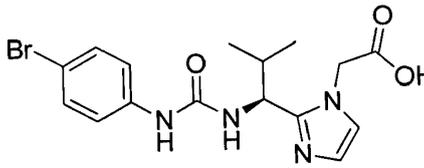
5



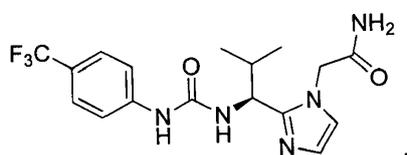
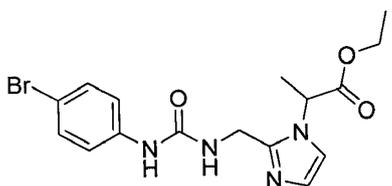
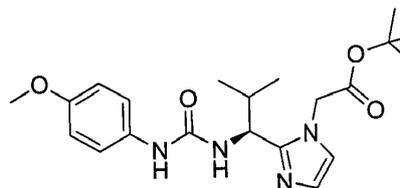
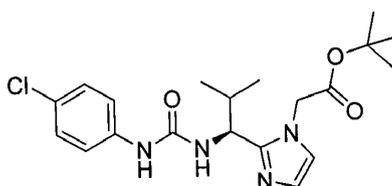
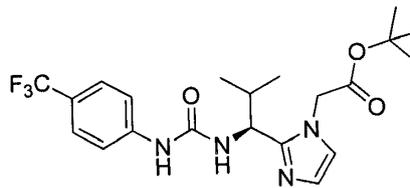
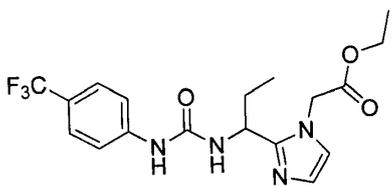
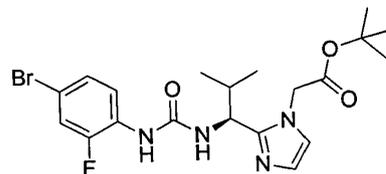
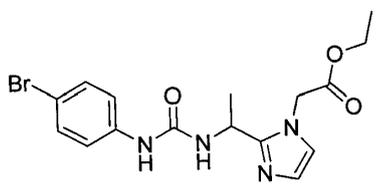
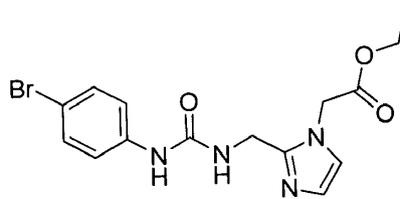
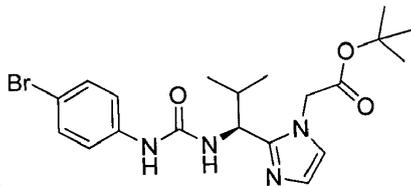
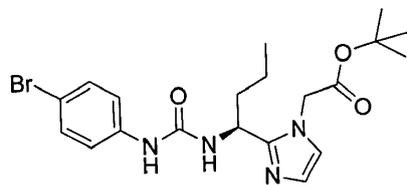
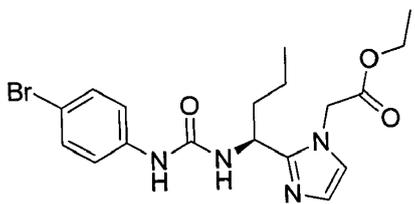
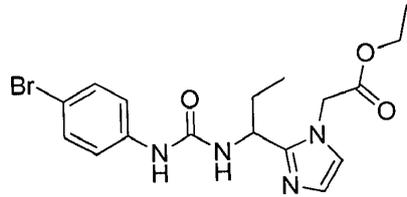
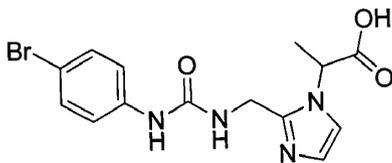
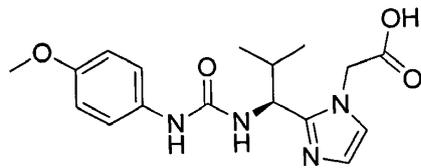
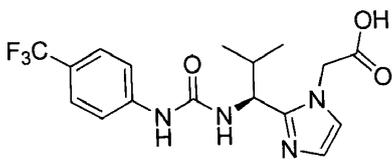
10

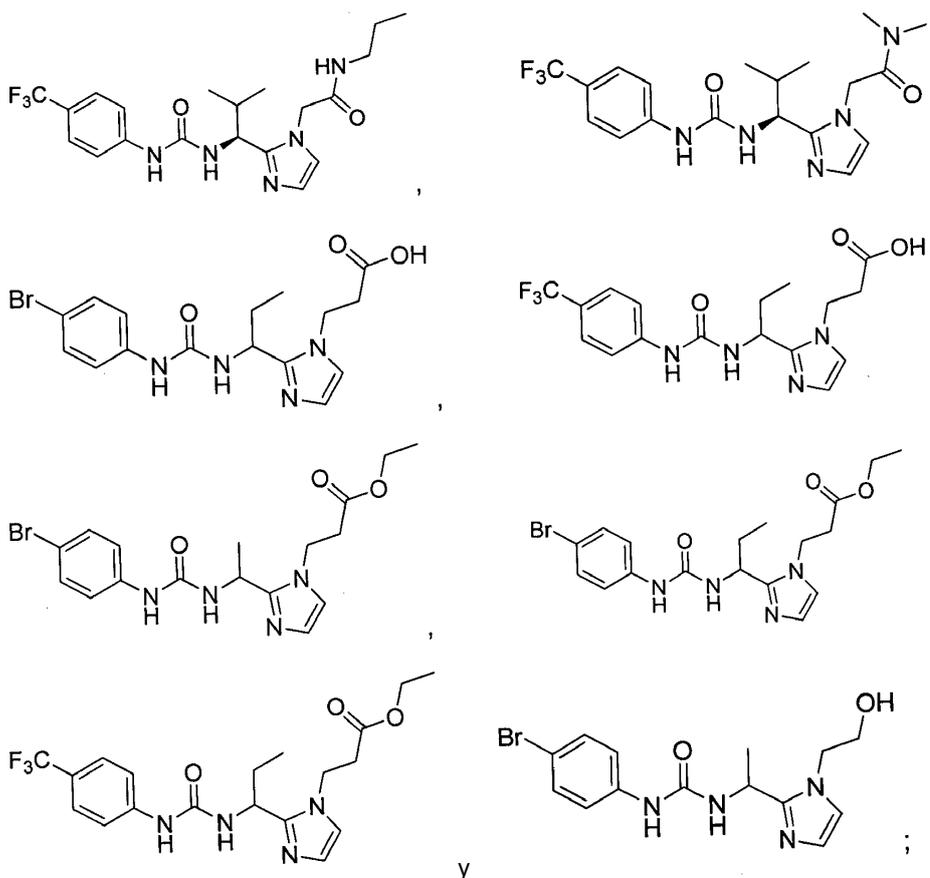


15



20





y tautómeros de los mismos;

y sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores.

11. Composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, y adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, que comprende como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 10.
13. Compuesto según la reivindicación 1, o composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o estado inflamatorio en un sujeto que lo necesita, en el que el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la composición farmacéutica al sujeto, tratando de ese modo la enfermedad o estado.
14. Compuesto según la reivindicación 1, o composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso según la reivindicación 13, en el que la enfermedad o estado inflamatorio se selecciona de (a) xeroftalmia e inflamación posquirúrgica, o (b) psoriasis y rosácea.
15. Compuesto según la reivindicación 1, o composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso según la reivindicación 13, en el que el sujeto es un humano.