

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 835 825**

51 Int. Cl.:

A61K 31/17 (2006.01) **A61P 27/02** (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2014 PCT/US2014/020245**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14138037**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2014 E 14712888 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2020 EP 2964213**

54 Título: **Uso de agonistas del receptor 2 de péptidos formilados para tratar enfermedades inflamatorias oculares**

30 Prioridad:

06.03.2013 US 201361773773 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.06.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

VISWANATH, VEENA;
BEARD, RICHARD L. y
DONELLO, JOHN E.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 835 825 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

Uso de agonistas del receptor 2 de péptidos formulados para tratar enfermedades inflamatorias oculares

5 **Antecedentes de la invención****1. Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares seleccionadas de uveítis, xeroftalmia, queratitis, enfermedad de ojo alérgico, queratitis infecciosa, queratitis herpética, angiogénesis corneal, linfangiogénesis, retinitis, coroiditis, epitelio patía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, cicatrización corneal posquirúrgica, degeneración macular asociada a la edad (DMAE) húmeda y seca en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor 2 de péptidos formulados (FPR2) tal como se especifica en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Sumario de la técnica relacionada

La familia de receptores de péptidos formulados (FPR) está implicada en la defensa del huésped contra patógenos, pero también en la detección de moléculas internas que pueden proporcionar señales de disfunción celular. Esta familia incluye 3 miembros en humanos, y un miembro de esta familia, FPR2 (también conocido como FPRL-1, ALXA4), es un receptor acoplado a proteínas G que 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 patología humana (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 gran variedad de ligandos exógenos y endógenos, incluyendo amiloide A sérico (SAA), variante de quimiocina sCKβ8-1, el péptido neuroprotector humanina, lipoxina eicosanoide antiinflamatoria A4 (LXA4) y proteína modulada por glucocorticoides anexina A1 (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 los efectos antiinflamatorios de LXA4 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 receptor of formyl peptide agonists. Pharmacology & Therapeutics 2010; 127: 175-188). Los ratones con FPR2 inactivado muestran una inflamación exagerada en estados patológicos tal como se espera por el papel biológico del receptor (Dufton N, Hannon R, Brancialeone 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).

La activación de FPR2 mediante lipoxina A4 o sus análogos y mediante la proteína anexina I ha demostrado dar como resultado una actividad antiinflamatoria al fomentar la resolución activa de la inflamación, lo que implica la inhibición de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y migración de eosinófilos, y también estimula la migración de monocitos permitiendo el aclaramiento de células apoptóticas del sitio de inflamación de manera no inflamatoria (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 an annexin-derived peptide-stimulated phagocytosis. FASEB 2010; 24: 4240-4249; Reville K, Cream JK, Vivers S, Dransfield I, Godson C. Lipoxin A4 redistributes Myosin IIA and Cdc42 in macrophages: Implications for phagocytosis of apoptotic leukocytes. Journal of Immunology 2006; 176: 1878-1888). Además, se ha demostrado que el FPR2 inhibe la citotoxicidad de NK y fomenta 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 FPR2/LXA4 es beneficiosa en modelos experimentales de reperusión isquémica, angiogénesis, inflamación ocular, tal como uveítis inducida por endotoxinas, y cicatrización corneal (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; 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; Gronert K. Lipoxins in the eye and their role in wound healing. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential fatty Acids. 2005; 73: 221-229). La utilidad farmacéutica de lipoxina A4 y sus análogos se ve dificultada por propiedades fisicoquímicas inherentes del producto natural poliolefínico natural. Por tanto, agonistas antiinflamatorios de molécula pequeña de FPR2 tendrían una amplia variedad de beneficios terapéuticos en trastornos inflamatorios, especialmente en el ojo. La selección de FPR2 como diana también tendría selectivamente los beneficios de efectos secundarios reducidos en comparación con antiinflamatorios de acción más amplia tales como esteroides o AINE, que tienen efectos secundarios significativos de una PIO elevada y retardos en la cicatrización en el ojo. El FPR2 también se expresa en tejidos oculares en la córnea y también en la parte posterior del ojo, además de las células inflamatorias que migran a los tejidos oculares. Por tanto, el FPR2 representa una nueva diana molecular

prorresolutiva importante para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos en enfermedades oculares con respuestas inflamatorias excesivas.

El documento US 2012/142726 A1 divulga 3,4-dihidroisoquinolin-2-(1H)-il-3-fenilureas que tienen actividad agonista o antagonista de FPLR1. El documento WO 2013/062947 A1 divulga compuestos que son agonistas del receptor 2 de péptidos formilados y útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares. El documento US 5 492 896 A divulga pseudopéptidos antivirales que son útiles en el tratamiento de infecciones por HCMC.

Breve descripción de la invención

La invención se refiere a la capacidad de los agonistas de FPR2, tal como se especifica en la reivindicación 1, de presentar actividad antiinflamatoria ocular con estabilidad química y ser adecuados para administración ocular. Estos compuestos de FPR2 muestran una buena potencia en el receptor, se ejemplifica un subconjunto de compuestos en las tablas a continuación, y, de manera importante, los compuestos de FPR2 son activos por vía tópica y, por tanto, pueden administrarse de muchas formas, incluyendo, pero sin limitarse a, colirios. Estos compuestos también pueden administrarse directamente o a través de un dispositivo de administración local de fármacos aplicado al tejido ocular, y por vía i.v., intramuscular, intratecal, subcutánea, oral, intravítrea o intraperitoneal. Estos compuestos serán útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares seleccionadas de uveítis, xeroftalmia, queratitis, enfermedad de ojo alérgico, queratitis infecciosa, queratitis herpética, angiogénesis corneal, linfangiogénesis, retinitis, y coroiditis tales como epitelio patía pigmentaria placode multifocal aguda, enfermedad de Behcet, cicatrización corneal posquirúrgica, degeneración macular asociada a la edad (DMAE) húmeda y seca.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: los agonistas de FPR2 muestran una potente actividad antiinflamatoria en modelo de uveítis inducida por endotoxinas en ratas.

Figura 2: los agonistas de FPR2 muestran una potente actividad antiinflamatoria en modelo de uveítis inducida por endotoxinas en ratas.

Figura 3: muestra reepitelización y curación aceleradas en un modelo de conejo de herida corneal tal como se ejemplifica mediante el compuesto 3, ácido $\{[(2S,3S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoil\}aminojácetico$.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un agonista del receptor 2 de péptidos formilados (FPR2) para su uso en un método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares seleccionadas de uveítis, xeroftalmia, queratitis, enfermedad de ojo alérgico, queratitis infecciosa, queratitis herpética, angiogénesis corneal, linfangiogénesis, retinitis, coroiditis, epitelio patía pigmentaria placode multifocal aguda, enfermedad de Behcet, cicatrización corneal posquirúrgica, degeneración macular asociada a la edad (DMAE) húmeda y seca en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de FPR2 tal como se especifica en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a restos hidrocarbonados saturados monovalentes o divalentes que tienen restos lineales o ramificados o combinaciones de los mismos y que contienen de 1 a 8 átomos de carbono. Un grupo metileno ($-CH_2-$) del grupo alquilo puede reemplazarse por oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, por un cicloalquilo C_{3-8} divalente, por un heterociclo divalente o por un grupo arilo divalente. Los grupos alquilo pueden tener uno o más centros quirales. Los grupos alquilo pueden estar independientemente sustituidos con átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos cicloalquilo, grupos amino, grupos heterocíclicos, grupos arilo, grupos ácido carboxílico, grupos ácido fosfónico, grupos ácido sulfónico, grupos ácido fosfórico, grupos nitro, grupos amida, grupos sulfonamida.

El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente o divalente de 3 a 8 átomos de carbono derivado de un hidrocarburo cíclico saturado. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o policíclicos. El cicloalquilo puede estar independientemente sustituido con átomos de halógeno, grupos sulfonil-alquilo C_{1-8} , grupos sulfóxido-alquilo C_{1-8} , grupos sulfonamida, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C_{1-8} , grupos -S-alquilo C_{1-8} , grupos alquilo C_{1-8} , grupos alqueno C_{2-6} , grupos alquino C_{2-6} , grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C_{3-8} o grupos hidroxilo.

El término "cicloalqueno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente o divalente de 3 a 8 átomos de carbono derivado de un cicloalquilo saturado que tiene al menos un doble enlace. Los grupos cicloalqueno pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los grupos cicloalqueno pueden estar independientemente sustituidos con átomos de halógeno, grupos sulfonil-alquilo C_{1-6} , grupos sulfóxido, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C_{1-6} , grupos -S-alquilo C_{1-6} , grupos alquilo C_{1-6} , grupos alqueno C_{2-6} , grupos alquino C_{2-6} , grupos cetona, grupos

alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C₃₋₈ o grupos hidroxilo.

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

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

El término “alquinilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente o divalente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, derivado de un alquilo saturado, que tiene al menos un triple enlace. Un grupo metileno (-CH₂-) del alquinilo puede estar sustituido con oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, con un cicloalquilo C₃₋₈ divalente, con un heterociclo divalente o con un grupo arilo divalente. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos con grupos alquilo, tal como se definió anteriormente, o con átomos de halógeno.
15

El término “heterociclo” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de 3 a 10 miembros, que puede ser aromático o no aromático, saturado o insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, azufre o combinaciones de al menos dos de los mismos, interrumpiendo la estructura de anillo carbocíclico. El anillo heterocíclico puede interrumpirse por un C=O; los heteroátomos de S y N pueden oxidarse. Los heterociclos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Los restos de anillo heterocíclico pueden estar sustituidos con átomos de halógeno, grupos sulfonilo, grupos sulfóxido, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C₁₋₆, grupos -S-alquilo C₁₋₆, grupos alquilo C₁₋₈, grupos alquenilo C₂₋₆, grupos alquinilo C₂₋₆, grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C₃₋₈ o grupos hidroxilo.
20
25

El término “arilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto orgánico derivado de un hidrocarburo aromático, que consiste en un anillo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, mediante la retirada de un átomo de hidrógeno. El arilo puede estar sustituido con átomos de halógeno, grupos sulfonil-alquilo C₁₋₆, grupos sulfóxido-alquilo C₁₋₆, grupos sulfonamida, grupos ácido carboxílico, grupos carboxilatos (éster) de alquilo C₁₋₆, grupos amida, grupos nitro, grupos ciano, grupos -O-alquilo C₁₋₆, grupos -S-alquilo C₁₋₆, grupos alquilo C₁₋₆, grupos alquenilo C₂₋₆, grupos alquinilo C₂₋₆, grupos cetona, aldehídos, grupos alquilamino, grupos amino, grupos arilo, grupos cicloalquilo C₃₋₈ o grupos hidroxilo. Los arilos pueden ser monocíclicos o policíclicos.
30
35

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

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

40 El término “cetona”, tal como se usa en el presente documento, representa un compuesto orgánico que tiene un grupo carbonilo unido a un átomo de carbono tal como -(CO)R^x, en el que R^x puede ser alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo tal como se definieron anteriormente.

El término “amina”, 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, cicloalquenilo, heterociclo tal como se definieron anteriormente.
45

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

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

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

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

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

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

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

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

El término “sulfonamida”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula “-S(O)₂NR^xR^y”,

en la que R^x y R^y pueden ser iguales o independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo tal como se definieron anteriormente.

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

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 "-OP(O)(OH)₂".

El término "ácido sulfónico", tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula "-S(O)₂OH".

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

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

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

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

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

Al paciente se le administrará el compuesto por vía oral en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, un líquido, una cápsula, un polvo y similares, u otras vías que pueden ser deseables o necesarias, particularmente si el paciente padece náuseas. Tales otras vías pueden incluir, sin excepción, los modos de administración transdérmica, parenteral, subcutánea, intranasal, por medio de un molde de implante, intratecal, intravítrea, tópica al ojo, a la parte posterior del ojo, intramuscular, intravenosa e intrarrectal. Además, las formulaciones pueden diseñarse para retrasar la liberación del compuesto activo durante un periodo de tiempo dado, o para controlar cuidadosamente la cantidad de fármaco liberado en un momento dado durante el transcurso de la terapia.

En otra realización de la descripción, 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 otros componentes de la formulación y no perjudicial para el receptor del mismo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden usarse en forma de un sólido, una disolución, una emulsión, una dispersión, un parche, una micela, un liposoma y similares, en las que la composición resultante contiene uno o más compuestos de la presente descripción, como principio activo, mezclados con un excipiente o portador orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones enterales o parenterales. Los compuestos según la invención pueden combinarse, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales para comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los portadores que pueden usarse incluyen glucosa, lactosa, goma arábica, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos y otros portadores adecuados para su uso 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 en el proceso o estado patológico.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos según la descripción pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos o polvos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina, agentes aromatizantes tales como menta piperita, aceite de gaulteria o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos que contienen compuestos según la descripción mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos también pueden fabricarse 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 granulantes y disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; (3) agentes aglutinantes tales como goma tragacanto, almidón de maíz, gelatina o goma arábica y (4) agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no recubrirse o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, de ese modo, proporcionar una acción sostenida durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

En algunos casos, las formulaciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina duras, en las que los compuestos de la 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 blandas, en las que los compuestos de la invención se mezclan con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas que contienen según la descripción 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 descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como principio activo con excipientes farmacéuticos oftálmicamente aceptables convencionales y mediante la preparación de una 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.

Para la 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 de tampón apropiado, siendo un pH neutro preferido pero no 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 descripción 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 en las preparaciones oftálmicas de la presente invención.

Estos vehículos incluyen, pero no se limitan a, poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ciclodextrina y agua purificada.

Pueden añadirse agentes reguladores 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 regulador de la tonicidad oftálmicamente aceptable adecuado.

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 sea necesario.

De manera similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable para su uso en la presente invención incluye, pero no se limita a, metabisulfito de sodio, tiosulfato sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

Otros componentes excipientes 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 él.

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 regulador de la tonicidad	0-10
tampón	0,01-10
agente regulador del pH	c.s.p. 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 descripción depende del compuesto específico y del estado que va a tratarse; la selección de la dosis apropiada está dentro del conocimiento del experto en la técnica.

Las formulaciones oftálmicas de la presente descripción se envasan convenientemente en formas adecuadas para aplicación dosificada, tales como en recipientes equipados con un gotero, para facilitar la aplicación al ojo. Los recipientes adecuados para la aplicación en gotas se fabrican habitualmente con un material plástico adecuado, inerte y no tóxico, y generalmente contienen entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15 ml de disolución. Un envase puede contener una o más dosis unitarias. Las disoluciones especialmente libres de conservantes se formulan a menudo en recipientes no resellables que contienen hasta aproximadamente diez, preferiblemente hasta aproximadamente cinco dosis unitarias, en el que una dosis unitaria típica es de una a aproximadamente 8 gotas, preferiblemente de una a aproximadamente 3 gotas. El volumen de una gota es habitualmente de aproximadamente 20-35 μ l.

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

Los compuestos de la descripción también pueden administrarse en forma de supositorios para la 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 glicéridos sintéticos de polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales, pero se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Dado que los sujetos individuales pueden presentar una amplia variación en la intensidad de los síntomas y cada fármaco tiene sus características terapéuticas únicas, el modo de administración y la dosificación precisos empleados para cada sujeto se deja a juicio del médico.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento son útiles como medicamentos en mamíferos, incluyendo humanos, para el tratamiento de enfermedades y/o el alivio de estados que responden al tratamiento mediante agonistas o antagonistas funcionales de FPR2. Por tanto, en realizaciones adicionales de la invención, se proporcionan métodos para el tratamiento de un trastorno asociado con la modulación de FPR2. Tales métodos pueden realizarse, por ejemplo, administrando a un sujeto que lo necesita una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención. Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de la composición farmacéutica que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto que lo necesita y que el investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico está buscando. En algunas realizaciones, el sujeto que lo necesita es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es un humano.

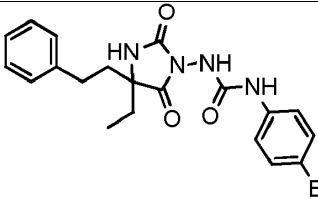
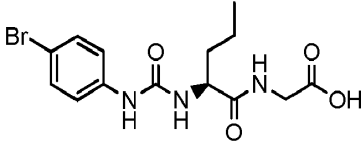
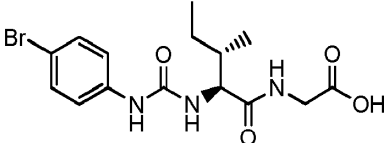
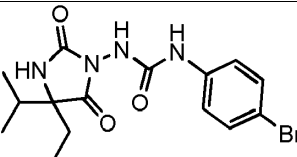
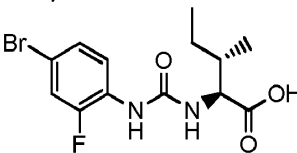
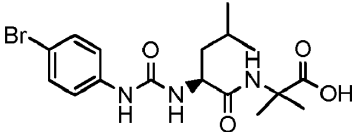
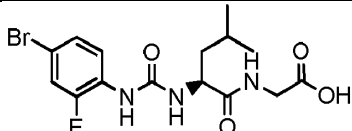
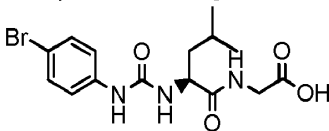
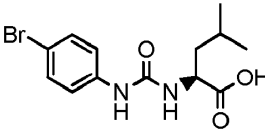
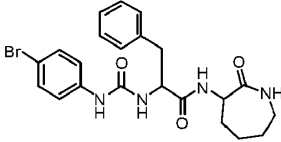
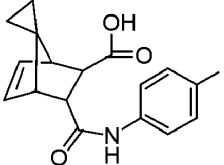
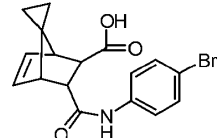
Materiales y métodos

Se esperaba que los agonistas de FPR2 tuvieran efectos significativos en muchos tipos diferentes de inflamación ocular, pero se han ejemplificado demostrando la actividad antiinflamatoria en uveítis inducida por endotoxinas en ratas (figuras 1 y 2). La actividad antiinflamatoria en este modelo se ha ejemplificado con los agonistas de FPR2 descritos en la tabla 4.

FLIPR: se utilizaron células HEK-G α 16 que expresan de manera estable el receptor FPR2 humano. Las células se sembraron en placas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina a una densidad de 18.000 células por pocillo un día antes de su uso. El medio de crecimiento fue medio DMEM suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 10%, antibiótico-antimicótico al 1%, higromicina 50 μ g/ml y geneticina 400 μ g/ml. El día del experimento, las células se lavaron dos veces con solución salina equilibrada de Hank suplementada con HEPES 20 mM (tampón HBSS/hepes). A continuación, las células se cargaron con colorante con Fluo-4 2 μ M diluido en tampón HBSS/Hepes y se incubaron a 37°C durante 40 minutos. Se eliminó el colorante extracelular lavando las placas de células cuatro veces antes de colocar las placas en el FLIPR (lector de placas de imágenes fluorométricas, Molecular Devices). Los ligandos se diluyeron en tampón HBSS/Hepes y se prepararon en microplacas de 384 pocillos. Se obtuvieron datos para respuestas a Ca²⁺ en unidades de fluorescencia relativa.

Tabla 4 (*: Compuestos de referencia)

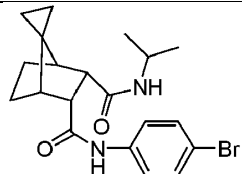
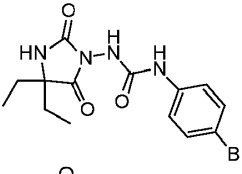
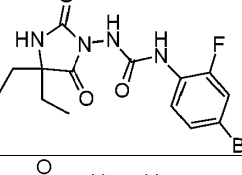
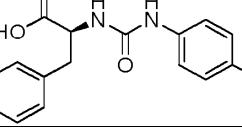
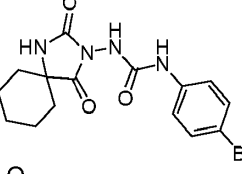
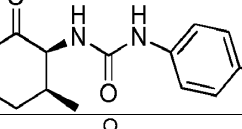
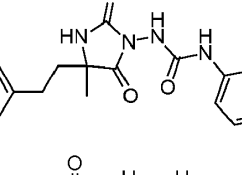
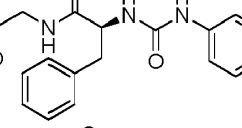
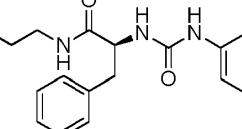
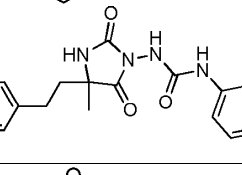
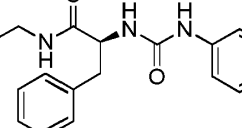
N.º de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC	CE ₅₀ de FPR2 (eficacia)
------------------	------------	--------------	-------------------------------------

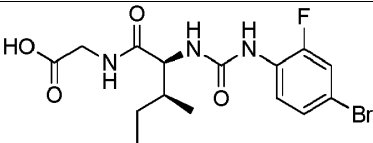
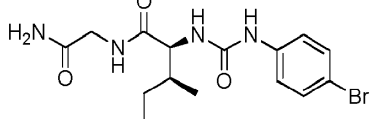
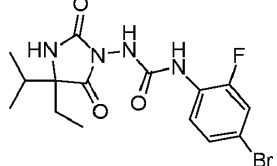
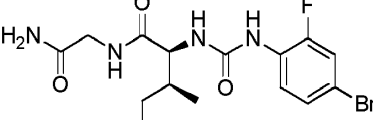
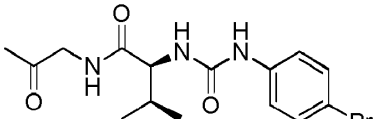
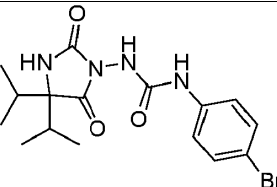
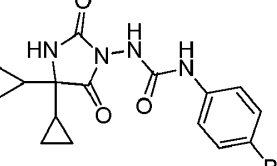
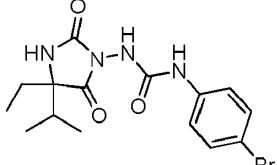
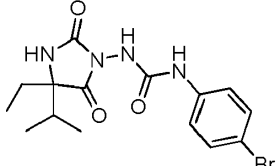
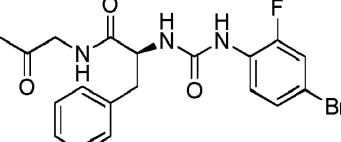
1*		1-(4-bromofenil)-3-[4-etil-2,5-dioxo-4-(2-feniletil)imidazolidin-1-il]urea	3,0 (0,96)
2		ácido {[(2S)-2-[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]pentanoil]amino}acético	2 (0,91)
3		ácido {[(2S,3S)-2-[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino}acético	1,98 (1,0)
4*		1-(4-bromofenil)-3-[4-etil-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-1-il]urea	6,7 (0,90)
5		ácido (2S,3S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoico	31 (0,96)
6		ácido 2-[[(2S)-2-[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]-2-metilpropanoico	1,66 (0,91)
7		ácido {[(2S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}acético	3,57 (1,0)
8		ácido {[(2S)-2-[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}acético	0,78 (0,78)
9*		ácido (2S)-2-[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoico	5,95 (0,77)
10		2-[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-N-(2-oxazepan-3-il)-3-fenilpropanamida	11 nM (0,89)
11*		ácido 3-[[(4-yodofenil)carbamoil]espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,1'-ciclopropan]-5-eno-2-carboxílico	1,6 nM (1,00)
12*		ácido 3-[[(4-bromofenil)carbamoil]espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,1'-ciclopropan]-5-eno-2-carboxílico	4 nM (0,97)

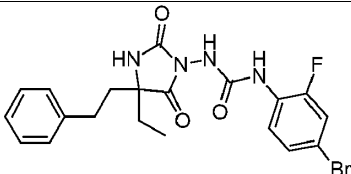
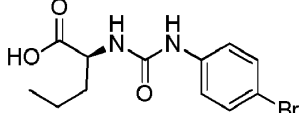
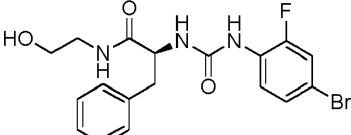
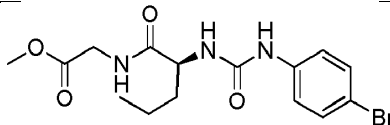
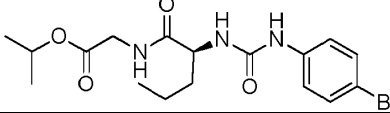
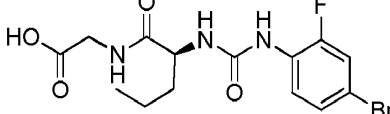
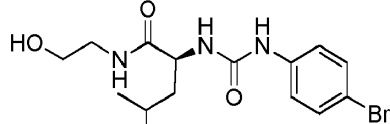
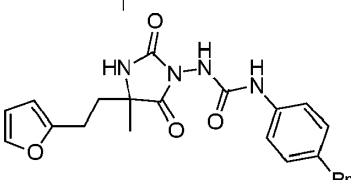
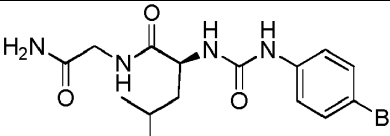
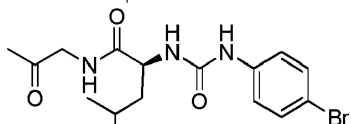
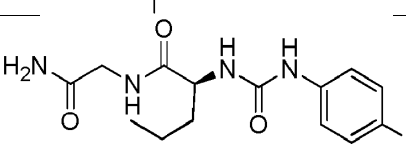
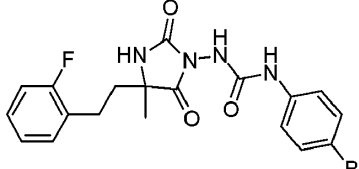
13*		1-(4-acetilfenil)-3-{3-(4-cianofenil)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}urea	11 nM (0,80)
14*		ácido rel-(2R,3S)-3-[(4-bromofenil)carbamoil]espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,1'-ciclopropano]-2-carboxílico	4 nM (0,90)
15*		ácido 3-[(4-yodofenil)carbamoil]espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,1'-ciclopropano]-2-carboxílico	0,60 nM (0,87)
16*		1-[2-(3-aminopropil)-3-(4-cianofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-3-[4-(metilsulfanil)fenil]urea	2,5 nM (0,70)
17*		1-{3-(4-cianofenil)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}-3-[4-(metilsulfanil)fenil]urea	5,5 nM (0,92)
18*		1-[2-(3-aminopropil)-3-(4-cianofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-3-[4-(metilsulfonil)fenil]urea	10 nM (0,86)
19*		1-{3-(4-cianofenil)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}-3-[4-(metilsulfonil)fenil]urea	20 nM (1,00)
20*		Ácido 3-[(4-yodofenil)carbamoil]-7-(propan-2-ilideno)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico	11 nM (0,94)
21*		ácido 3-[(4-bromofenil)carbamoil]-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico	10 nM (0,85)
22*		ácido 3-[(4-yodofenil)carbamoil]-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico	1,7 nM (0,97)
23*		1-{3-(furan-2-il)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}-3-[4-(metilsulfanil)fenil]urea	19 nM (0,83)
24*		1-{3-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}-3-[4-(metilsulfonil)fenil]urea	11,8 nM (0,93)

25*		1-{3-(5-fluoropiridin-2-il)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}-3-[4-(metilsulfonil)fenil]urea	10,5 nM (1,0)
26*		N-(4-bromofenil)espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,1'-ciclopropan]-5-eno-2,3-dicarboxamida	4,8 nM (0,91)
27*		1-{3-(5-clorofuran-2-il)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}-3-[4-(metilsulfanil)fenil]urea	17 nM (0,81)
28*		1-{3-(6-cloropiridin-3-il)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}-3-[4-(metilsulfanil)fenil]urea	6,3 nM (0,89)
29*		ácido 3-[[4-(metilsulfanil)fenil]carbamoil]espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,1'-ciclopropano]-2-carboxílico	7 nM (0,96)
30*		N-(4-bromofenil)espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,1'-ciclopropano]-2,3-dicarboxamida	2,5 nM (0,96)
31*		ácido 3-[[4-(metilsulfanil)fenil]carbamoil]espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,1'-ciclopropan]-5-eno-2-carboxílico	14 nM (0,85)
32*		1-{3-(5-cloropiridin-2-il)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}-3-[4-(metilsulfanil)fenil]urea	13,5 nM (0,91)
33*		1-{3-(5-cloropiridin-2-il)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}-3-[4-(metilsulfonil)fenil]urea	9,5 nM (0,99)
34*		N-(4-bromofenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxamida	15 nM (0,83)
35*		N-(4-yodofenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxamida	2,6 nM (0,81)
36*		(+)1-[(3R)-2-(3-aminopropil)-3-(4-cianofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-3-[4-(metilsulfanil)fenil]urea	3,3 nM (0,97)

37*		7,7-dimetil-N-[4-(metilsulfanil)fenil]biciclo[2.2.1]heptan o-2,3-dicarboxamida	17 nM (0,85)
38*		N-(4-yodofenil)espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,1'-ciclopropano]-2,3-dicarboxamida	1,9 nM (0,95)
39*		N-(4-yodofenil)espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,1'-ciclopropan]-5-eno-2,3-dicarboxamida	1,6 nM (0,90)
40*		(+){3-[(3R)-3-(4-cianofenil)-7-({[4-(metilsulfanil)fenil]carbamoil}amino)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propil}carbamato de terc-butilo	103 nM (0,91)
41*		(+) 1-[(3R)-2-(3-aminopropil)-3-(4-cianofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-3-[4-(metilsulfinil)fenil]urea	10,6 nM (0,94)
42*		1-[2-(3-aminopropil)-3-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-3-[4-(metilsulfanil)fenil]urea	15 nM (1,00)
43*		1-[2-(3-aminopropil)-3-(4-cianofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]-3-[4-(4-yodofenil)fenil]urea	13,7 nM (0,94)
44*		(+) ácido (2S,3R)-3-[(4-bromofenil)carbamoil]espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,1'-ciclopropano]-2-carboxílico	<1 nM (0,98)
45*		(-) N-(4-bromofenil)espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,1'-ciclopropano]-2,3-dicarboxamida	<1 nM (0,91)
46*		N-(4-bromofenil)-N'-metilspiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,1'-ciclopropano]-2,3-dicarboxamida	8,5 nM (1,0)
47*		N-(4-bromofenil)-N'-etilspiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,1'-ciclopropano]-2,3-dicarboxamida	9,3 nM (1,0)

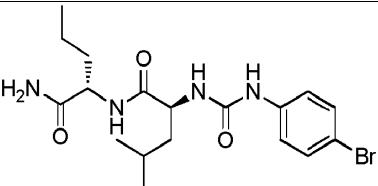
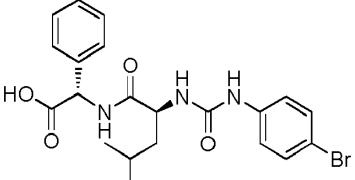
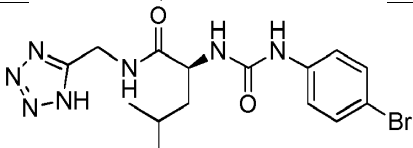
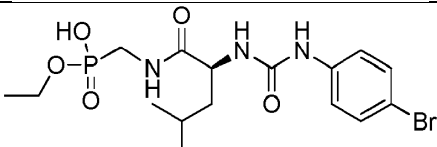
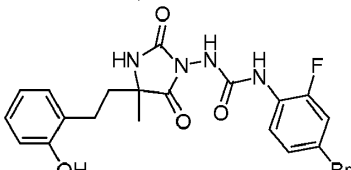
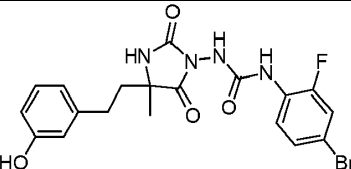
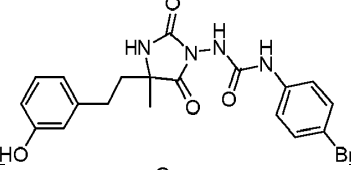
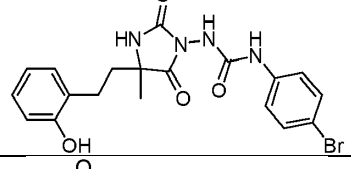
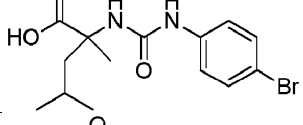
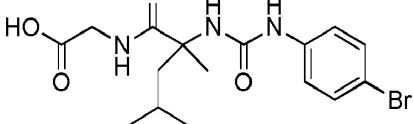
48*		N-(4-bromofenil)-N'-(propan-2-il)espiro[biciclo[2.2.1]heptan-7,1'-ciclopropano]-2,3-dicarboxamida	6,7 nM (1,0)
49*		1-(4-bromofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea	11,5 nM (0,98)
50*		1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea	15,7 nM (1,0)
51*		ácido (2S)-2-[[[(4-yodofenil)carbamoil]amino]-3-fenilpropanoico	14,5 nM (1,0)
52*		1-(4-bromofenil)-3-(2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4,5]dec-3-il)urea	15,1 nM (1,0)
53*		ácido (2S,3S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoico	12,9 nM (0,9)
54*		1-(4-bromofenil)-3-[4-metil-2,5-dioxo-4-(2-feniletíl)imidazolidin-1-il]urea	5,1 nM (0,87)
55		ácido {[[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-fenilpropanoíl]amino]acético	7,7 nM (0,99)
56		ácido 3-[[[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-fenilpropanoíl]amino]propanoico	18 nM (0,98)
57*		(+) 1-(4-bromofenil)-3-[4-metil-2,5-dioxo-4-(2-feniletíl)imidazolidin-1-il]urea	3,2 nM (0,93)
58		(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-N-(2-hidroxietyl)-3-fenilpropanamida	7,0 nM (0,86)

59		ácido {[(2S,3S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino}acético	5,5 nM (0,95)
60		(2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanamida	4,6 nM (0,91)
61*		1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-[4-etil-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-1-il]urea	9,2 nM (0,97)
62		(2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanamida	10,3 nM (1,0)
63		(2S,3S)-2-[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida	10,5 nM (0,97)
64*		1-(4-bromofenil)-3-[2,5-dioxo-4,4-di(propan-2-il)imidazolidin-1-il]urea	3,8 nM (1,0)
65*		1-(4-bromofenil)-3-(4,4-diciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)urea	14,3 nM (1,0)
66*		(+)-1-(4-bromofenil)-3-[4-etil-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-1-il]urea	4,3 nM (0,96)
67*		(-)-1-(4-bromofenil)-3-[4-etil-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-1-il]urea	3,3 nM (1,0)
68		(2S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]-N-(2-oxopropil)-3-fenilpropanamida	12,4 nM (0,94)

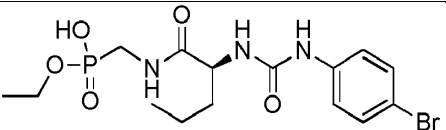
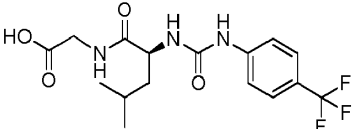
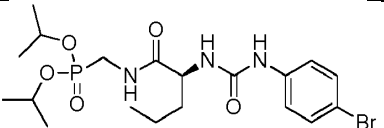
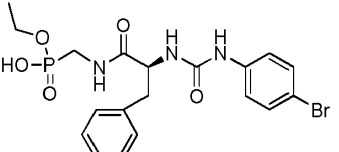
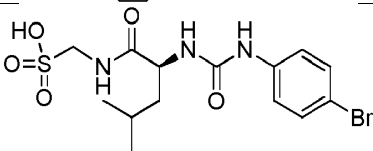
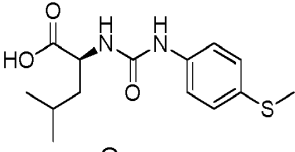
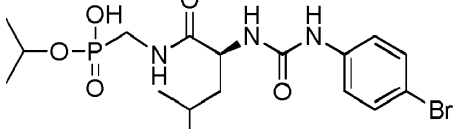
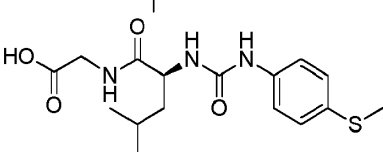
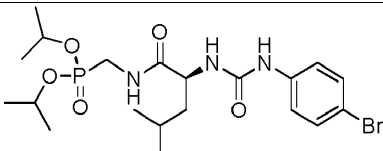
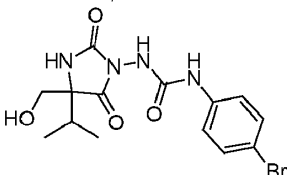
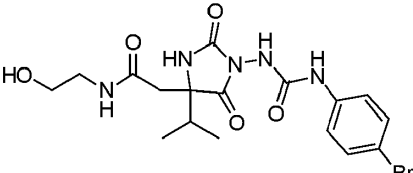
69*		1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-[4-etil-2,5-dioxo-4-(2-feniletíl)imidazolidin-1-il]urea	13,4 nM (0,91)
70*		ácido (2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]pentanoico	7,1 nM (1,0)
71		(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]-N-(2-hidroxietil)-3-fenilpropanamida	15,6 nM (0,98)
72		[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino]acetato de metilo	16,4 nM (0,86)
73		[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino]acetato de propan-2-ilo	14,5 nM (1,0)
74		ácido [[(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino]acético	4,1 nM (0,91)
75		(2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-N-(2-hidroxietil)-4-metilpentanamida	13,5 nM (0,76)
76*		1-(4-bromofenil)-3-{4-[2-(furan-2-il)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	5,2 nM (0,99)
77		(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanamida	1,1 nM (1,0)
78		(2S)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida	4,7 nM (0,82)
79		(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[[4-bromofenil]carbamoil]amino]pentanamida	2,5 nM (0,97)
80*		1-(4-bromofenil)-3-{4-[2-(2-fluorofenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	14,3 nM (99)

81		(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-(((4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino}pentanamida	5,2 nM (0,96)
82*		1-(4-bromofenil)-3-{4-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	16,3 nM (1,0)
83*		1-(4-bromofenil)-3-{4-[2-(3-fluorofenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	11,1 nM (1,0)
84		(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-(((4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino)-4-metilpentanamida	4,5 nM (0,95)
85		(2S)-2-(((4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino)-4-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida	20 nM (0,99)
86*		1-(4-bromofenil)-3-{4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	13,3 nM (1,0)
87		ácido (2S)-2-(((2S)-2-(((4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]aminometilpentanoil]amino}propanoico	12,1 nM (0,95)
88*		1-(4-bromofenil)-3-{4-metil-2,5-dioxo-4-[2-(tiofen-2-il)etil]imidazolidin-1-il}urea	7,9 nM (0,94)
89*		1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-{4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	8,7 nM (0,85)
90		ácido (2S)-2-(((2S)-2-(((4-bromofenil)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino}propanoico	11,6 nM (1,0)
91		ácido (2S)-2-(((2S)-2-(((4-bromofenil)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino)-3-metilbutanoico	1,7 nM (0,97)

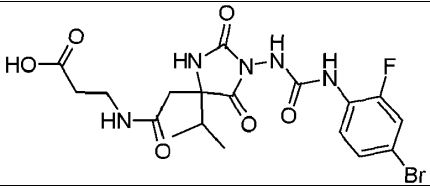
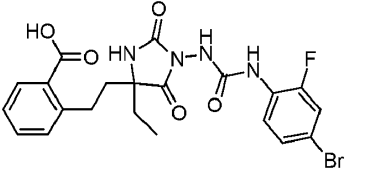
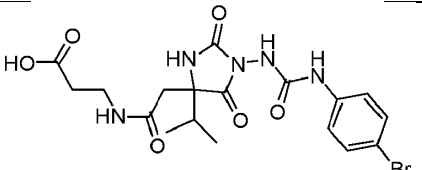
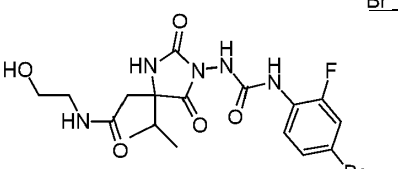
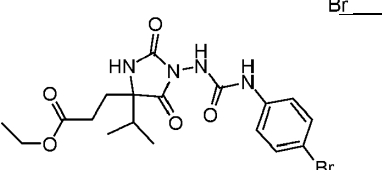
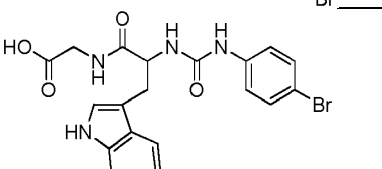
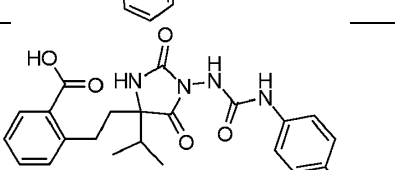
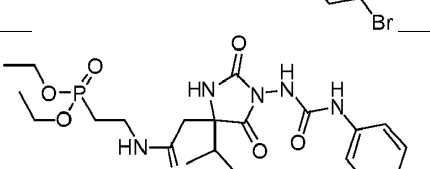
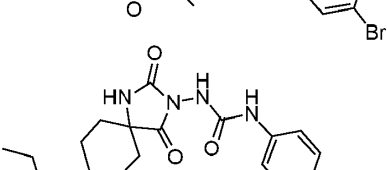
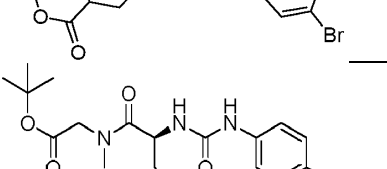
92		(2S)-N-[(2S)-1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-il]-2-bromofenil)carbamoil]amino}-4-metilpentanamida	5,8 nM (1,0)
93		(2S)-2-[[[4-bromofenil)carbamoil]amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilpentanamida	2,5 nM (0,93)
94		(2S)-2-[[[4-bromofenil)carbamoil]amino]-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-4-metilpentanamida	7,4 nM (0,96)
95		(2S)-2-[[[4-bromofenil)carbamoil]amino]-N-(2,3-dihidroxipropil)-4-metilpentanamida	5,1 nM (0,98)
96		(2S)-2-[[[4-bromofenil)carbamoil]amino]-N-[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]-4-metilpentanamida	3,0 nM (1,0)
97*		1-(4-bromofenil)-3-{4-metil-4-[2-(5-metilfuran-2-il)etil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	3,5 nM (0,95)
98*		1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-{4-[2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	7,4 nM (0,91)
99*		1-(4-bromofenil)-3-{4-[2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	8,0 nM (1,0)
100		(2S)-2-[[[4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}pentanoato de terc-butilo	13,0 nM (1,0)
101		ácido (2S)-2-[[[4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}pentanoico	1,0 nM (0,95)

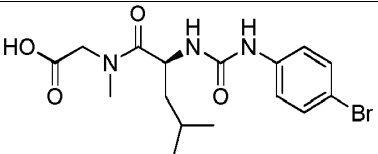
102		(2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopentan-2-yl]-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanamida	7,3 nM (0,99)
103		ácido (2S)-{[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino](fenil)etanoico	9,1 nM (1,0)
104		(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)pentanamida	2,3 nM (0,81)
105*		hidrogeno({[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}metil]fosfonato de etilo	0,95 nM (0,88)
106*		1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-{4-[2-(2-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	4,0 nM (0,91)
107*		1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-{4-[2-(3-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	2,2 nM (0,79)
108*		1-(4-bromofenil)-3-{4-[2-(3-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	2,1 nM (1,0)
109*		1-(4-bromofenil)-3-{4-[2-(2-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}urea	0,97 nM (0,93)
110*		ácido 2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-2,4-dimetilpentanoico	19,4 nM (0,98)
111		ácido [(2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-2,4-dimetilpentanoil]amino]acético	19,1 nM (0,99)

112*		(([(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]metil)fosfonato de dietilo	0,48 nM (0,95)
113		ácido (2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-2-etilbutanoil]amino]acético	18,7 nM (1,0)
114*		(([(2S,3S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino]metil)fosfonato de dietilo	2,9 nM (1,0)
115*		hidrogeno(((2S,3S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino]metil)fosfonato de etilo	2,7 nM (0,88)
116		(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-N-[(3-hidroxi-1,2-oxazol-5-il)metil]-4-metilpentanamida	12,0 nM (1,0)
117*		(([(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]pentanoil]amino]metil)fosfonato de dietilo	0,27 nM (1,0)
118*		(([(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-fenilpropanoil]amino]metil)fosfonato de dietilo	16,1 nM (0,93)
119*		(2-[[[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]etil]fosfonato de dietilo	16,1 nM (0,97)
120		(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilpentanamida	1,7 nM (0,99)
121*		ácido (2S)-2-[[[(4-yodofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoico	4,0 nM (0,93)
122*		ácido (2R,3R)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoico	10 μM (0,59)

123*		hidrogeno(((2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino)pentanoil]amino}metil)fosfonato de etilo	1 nM (0,96)
124		ácido {[(2S)-4-metil-2-((4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)p entanoil]amino}acético	1,8 nM (1,0)
125*		(([(2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino)pentanoil]amino}metil)fosfonato de dipropan-2-ilo	1,2 nM (1,0)
126*		hidrogeno(((2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino)-3-fenilpropanoil]amino}metil)fosfonato de etilo	16,0 nM (1,0)
127*		ácido {[(2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino}metanosulfónico	2,0 nM (0,91)
128*		ácido (2S)-4-metil-2-((4-(metilsulfanil)fenil]carbamoil]amino)pentanoico	16,8 nM (0,92)
129*		hidrogeno{[(2-((4-bromofenil)carbamoil]amino)pentanoil]amino}metil}fosfonato de propan-2-ilo	1,87 nM (0,89)
130*		ácido {[(2S)-4-metil-2-((4-(metilsulfanil)fenil]carbamoil]amino)pentanoil]amino}acético	3,0 nM (1,0)
131*		(([(2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino}metil)fosfonato de dipropan-2-ilo	4,0 nM (1,0)
132*		1-(4-bromofenil)-3-[4-(hidroximetil)-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-1-il]urea	16,2 nM (0,86)
133*		2-[1-((4-bromofenil)carbamoil]amino)-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida	2,7 nM (1,0)

134*		(([(2S)-4-metil-2-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)p entanoil]amino}metil)fosfonato de dietilo	5,5 nM (0,97)
135*		hidrogeno{[(2S)-4-metil-2-([4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)p entanoil]amino}metil)fosfonato de etilo	1,9 nM (0,91)
136*		(2S)-4-metil-N-(1 H-tetrazol-5-ilmetil)-2-([4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)p entanamida	3,7 nM (0,96)
237*		ácido {[[(2S)-4-metil-2-([4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)p entanoil]amino}metanosulfónico	1,9 nM (0,99)
138*		(([(2S)-4-metil-2-([4-(metilsulfanil)fenil]carbamoil]amino)pe ntanoil]amino}metil)fosfonato de dietilo	3,5 nM (0,91)
139		ácido 2-metil-2-{[(2S)-4-metil-2-([4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)p entanoil]amino}propanoico	2,5 nM (0,92)
140*		(2S)-2-{[(4-bromofenil)sulfamoil]amino}-4-metilpentanoato de terc-butilo	NA
141*		2-[2-(1-[(4-bromofenil]carbamoil]amino)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil]benzoato de metilo	10,3 nM (0,92)
142*		2-[1-[(4-bromofenil]carbamoil]amino)-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)acetamida	13,8 nM (0,92)
143*		ácido 2-[2-(1-[(4-bromofenil]carbamoil]amino)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil]benzoico	17,2 nM (1,0)
144		ácido {[[(2S)-2-[(4-bromofenil]carbamoil]amino]-4-(metilsulfanil)butanoil]amino}acético	6,3 nM (0,91)

145*		ácido 3-({[1-{{(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil}amino}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]acetil}amino)propanoico	1,0 nM (1,0)
146*		ácido 2-[2-(1-{{(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil}amino}-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)etil]benzoico	11,1 nM (1,0)
147*		ácido 3-({[1-{{(4-bromofenil)carbamoil}amino}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]acetil}amino)propanoico	3,9 nM (0,99)
148*		2-[1-{{(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil}amino}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]-N-(2-hidroxietyl)acetamida	6,9 nM (0,98)
149*		3-[1-{{(4-bromofenil)carbamoil}amino}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]propanoato de etilo	6,6 nM (0,94)
150		ácido {[2-{{(4-bromofenil)carbamoil}amino}-3-(1H-indol-3-il)propanoil]amino}acético	1,4 nM (0,98)
151*		ácido 2-{2-[1-{{(4-bromofenil)carbamoil}amino}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]etil}benzoico	5,8 nM (1,0)
152*		[2-{{[1-{{(4-bromofenil)carbamoil}amino}-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]acetil}amino)etil]fosfonato de dietilo	11 nM (1,0)
153*		3-{{(4-bromofenil)carbamoil}amino}-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo	12 nM (0,99)
154*		{{(2S)-2-{{(4-bromofenil)carbamoil}amino}-4-metilpentanoil}(metil)amino}acetato de terc-butilo	12 nM (0,85)

155		ácido {[[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil](metil)amino}acético	1,0 nM (1,0)
-----	---	---	-----------------

Inmunohistoquímica: se usó inmunohistoquímica cromogénica con DAB con anticuerpos específicos para FPR2 para determinar la localización en ojos normales de humanos, primates y ratas. Se usó anticuerpo anti-FPR2 (Abcam) a una dilución de 1:200 para detectar la proteína FPR2 en todas las especies.

Uveítis inducida por endotoxinas en ratas: la uveítis es un estado inflamatorio ocular dañino en humanos. La uveítis anterior es una enfermedad inflamatoria recurrente y puede tener una consecuencia potencialmente cegadora. La patogenia de la enfermedad apenas se comprende, y la terapia antiinflamatoria usada no es específica y está asociada con complicaciones significativas. Los modelos animales son clave para comprender la enfermedad y someter a prueba nuevas terapias. Una sola dosis baja de lipopolisacárido (LPS) en la almohadilla plantar induce uveítis anterior en ratas. Este modelo conocido como uveítis inducida por endotoxinas sirve como un paradigma útil de la uveítis anterior humana. Se adquirieron ratas Lewis macho (260 ± 25 gramos) de Charles River Laboratory. A las ratas se les inyectó en la almohadilla plantar (lado trasero izquierdo) con 100 µl de una disolución de LPS (List Biological Labs) 1 mg/ml (en solución salina estéril al 0,9%). Los compuestos de prueba se formularon en el vehículo que consistía en fosfato de sodio, dibásico heptahidratado, sales, CMC y agua estéril. Los compuestos se dosificaron por vía tópica (0,1-1%) o subcutánea (10 mg/kg) 2 horas después de LPS. Los animales se sacrificaron a las 24 horas después de la inyección de LPS. Se recogió y analizó el humor acuoso para determinar los recuentos de células inflamatorias y las concentraciones de proteínas totales.

Quemadura alcalina en conejos: el epitelio corneal desempeña un papel importante en el mantenimiento de la función e integridad de la córnea. Los defectos epiteliales corneales prolongados provocan opacidad corneal, neovascularización, infección bacteriana y pérdida visual. La curación del epitelio corneal es un proceso complejo que implica una respuesta inflamatoria a la lesión, la proliferación y migración celular. Los modelos animales de lesión corneal son muy útiles para someter a prueba nuevas terapias antiinflamatorias y cicatrizantes. Se anestesiaron sistémicamente conejos blancos de Nueva Zelanda que pesaban entre 2,1 y 2,5 kg con ketamina/xilazina (35/5 mg/kg) por vía subcutánea y por vía tópica con proparacaina (0,5%). Se indujo la herida del epitelio corneal en un ojo con un papel de filtro saturado con NaOH que contenía NaOH 1,0 N durante 30 segundos. Los ojos se enjuagaron con PBS estéril. La herida de la córnea se confirmó mediante tinción con fluoresceína con fluoresceína de sodio al 10% (Science Lab Com) y fotografía con lámpara de hendidura. Los compuestos de prueba se formularon en el vehículo descrito anteriormente. Para los estudios iniciales, los compuestos se dosificaron por vía tópica tres veces al día. La cuantificación de las áreas de la herida corneal se realizó usando el software Image J, en la que se trazó la parte verde de la mancha fluorescente y se convirtió en píxel total.

Se esperaba que los compuestos a continuación tuvieran efectos significativos en muchos tipos diferentes de inflamación ocular, pero se han ejemplificado demostrando la actividad antiinflamatoria en uveítis inducida por endotoxinas en ratas (figuras 1 y 2). La actividad antiinflamatoria en este modelo se ha ejemplificado con los siguientes agonistas de FPR2:

En este modelo, los compuestos muestran una fuerte actividad antiinflamatoria al bloquear la infiltración de neutrófilos y proteínas en la cámara anterior. Además, los agonistas de FPR2 muestran una reepitelización y curación aceleradas en modelos de ratón de herida corneal, tal se ejemplifica mediante el compuesto ácido {[[(2S,3S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino}acético en la figura 3. Estos datos demuestran que los agonistas de FPR2 son agentes antiinflamatorios potentes y eficaces adecuados para uso ocular en diferentes modelos de inflamación ocular.

REIVINDICACIONES

1. Agonista del receptor 2 de péptidos formilados (FPR2) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria ocular, en un sujeto que necesita tal tratamiento,
- 5 en el que el método comprende administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho agonista de FPR2,
- 10 en el que la enfermedad inflamatoria ocular se selecciona de: uveítis, xeroftalmia, queratitis, enfermedad de ojo alérgico, queratitis infecciosa, queratitis herpética, angiogénesis corneal, linfangiogénesis, retinitis, coroiditis, epitelopatía pigmentaria placode multifocal aguda, enfermedad de Behcet, cicatrización corneal posquirúrgica, degeneración macular asociada a la edad (DMAE) húmeda y seca; y
- 15 en el que el agonista de FPR2 se selecciona de:
- ácido $\{[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]pentanoil]amino\}$ acético;
- ácido $\{[(2S,3S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino\}$ acético;
- 20 ácido $(2S,3S)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino\}$ -3-metilpentanoico;
- ácido $2-[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino\}$ -2-metilpropanoico;
- ácido $\{[(2S)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino\}$ acético;
- 25 ácido $\{[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino\}$ acético;
- $2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino\}$ -N-(2-oxoazepan-3-il)-3-fenilpropanamida;
- 30 ácido $\{[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-fenilpropanoil]amino\}$ acético;
- ácido $3-[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-fenilpropanoil]amino\}$ propanoico;
- $(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino\}$ -N-(2-hidroxietil)-3-fenilpropanamida;
- 35 ácido $\{[(2S,3S)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino\}$ acético;
- $(2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino\}$ -3-metilpentanamida;
- 40 $(2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino\}$ -3-metilpentanamida;
- $(2S,3S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino\}$ -3-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida;
- $(2S)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino\}$ -N-(2-oxopropil)-3-fenilpropanamida;
- 45 $(2S)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino\}$ -N-(2-hidroxietil)-3-fenilpropanamida;
- $\{[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]pentanoil]amino\}$ acetato de metilo;
- 50 $\{[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]pentanoil]amino\}$ acetato de propan-2-ilo;
- ácido $\{[(2S)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]pentanoil]amino\}$ acético;
- $(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino\}$ -N-(2-hidroxietil)-4-metilpentanamida;
- 55 $(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino\}$ -4-metilpentanamida;
- $(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino\}$ -4-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida;
- 60 $(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino\}$ pentanamida;
- $(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino\}$ pentanamida;
- $(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino\}$ -4-metilpentanamida;
- 65 $(2S)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino\}$ -4-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida;

ácido (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]propanoico;
 ácido (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]propanoico;
 ácido (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]-3-metilbutanoico;
 (2S)-N-[(2S)-1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-il]-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanamida;
 (2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilpentanamida;
 (2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-4-metilpentanamida;
 (2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-N-(2,3-dihidroxipropil)-4-metilpentanamida;
 (2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-N-[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]-4-metilpentanamida;
 (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]pentanoato de terc-butilo;
 ácido (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]pentanoico;
 (2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopentan-2-il]-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanamida;
 ácido (2S)-[[[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino](fenil)etanoico;
 (2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)pentanamida;
 ácido [[2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-2,4-dimetilpentanoil]amino]acético;
 ácido [[2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-2-etilbutanoil]amino]acético;
 (2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-N-[(3-hidroxi-1,2-oxazol-5-il)metil]-4-metilpentanamida;
 (2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilpentanamida;
 ácido [[[2S)-4-metil-2-[[[(4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino]acético;
 ácido [[[2S)-4-metil-2-[[[(4-(metilsulfanil)fenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino]acético;
 (2S)-4-metil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-2-[[[(4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pentanamida;
 ácido 2-metil-2-[[[(2S)-4-metil-2-[[[(4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino]pentanoil]amino]propanoico;
 ácido [[[2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-(metilsulfanil)butanoil]amino]acético;
 ácido [[2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-(1H-indol-3-il)propanoil]amino]acético;
 [[[2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil](metil)amino]acetato de terc-butilo; y
 ácido [[[2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil](metil)amino]acético,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Agonista del receptor 2 de péptidos formilados (FPR2) para su uso según la reivindicación 1, en el que el agonista de FPR2 es ácido [[[2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]pentanoil]amino]acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Agonista del receptor 2 de péptidos formilados (FPR2) para su uso según la reivindicación 1, en el que el agonista de FPR2 es ácido [[[2S,3S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino]acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Agonista del receptor 2 de péptidos formilados (FPR2) para su uso según la reivindicación 1, en el que el agonista de FPR2 es ácido 2-[[[(2S)-2-[[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]-2-metilpropanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Agonista del receptor 2 de péptidos formilados (FPR2) para su uso según la reivindicación 1, en el que el

agonista de FPR2 es ácido {[(2S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 6. Agonista del receptor 2 de péptidos formilados (FPR2) para su uso según la reivindicación 1, en el que el agonista de FPR2 es ácido {[(2S)-2-[[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino}acético.
7. Agonista del receptor 2 de péptidos formilados (FPR2) para su uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad inflamatoria ocular es xeroftalmia.

Figura 1

Figura 2

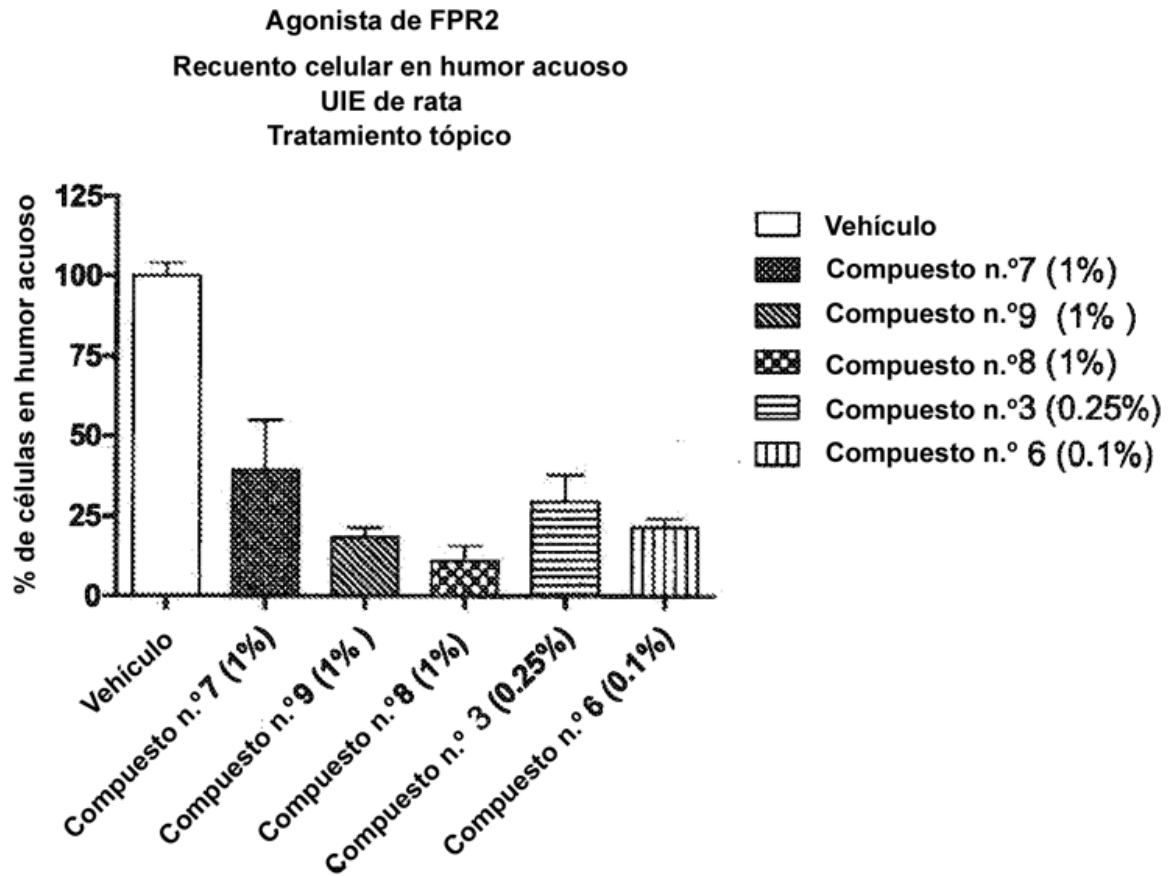


Figura 3

