



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 122017004254-8 B1



(22) Data do Depósito: 04/03/2014

(45) Data de Concessão: 13/04/2021

(54) Título: USO DE AGONISTAS DE RECEPTOR DE FORMIL PEPTÍDEO 2 PARA TRATAR DOENÇAS INFLAMATÓRIAS OCULARES

(51) Int.Cl.: A61K 31/17; A61K 9/00; A61K 31/196; A61K 31/4166; A61K 31/42; (...).

(30) Prioridade Unionista: 06/03/2013 US 61/773,773.

(73) Titular(es): ALLERGAN, INC..

(72) Inventor(es): VEENA VISWANATH; RICHARD L. BEARD; JOHN E. DONELLO.

(86) Pedido PCT: PCT US2014020245 de 04/03/2014

(87) Publicação PCT: WO 2014/138037 de 12/09/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 03/03/2017

(62) Pedido Original do Dividido: BR112015021371-5 - 04/03/2014

(57) Resumo: USO DE AGONISTAS DE RECEPTOR DE FORMIL PEPTÍDEO 2 PARA TRATAR DOENÇAS INFLAMATÓRIAS OCULARES A presente invenção se refere a um método para tratar doenças inflamatórias oculares em um sujeito em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agonista de receptor de peptídeo Formil 2.

**USO DE AGONISTAS DE RECEPTOR DE FORMIL PEPTÍDEO 2 PARA
TRATAR DOENÇAS INFLAMATÓRIAS OCULARES**

PEDIDOS RELACIONADOS

[1] Dividido do BR112015021371-5, depositado em 02/09/2015.

[2] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório da Patente N.º de Série US 61/773.773 depositada em 06 de março de 2013, cuja divulgação é aqui incorporada na sua totalidade por referência

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

1. Campo da invenção

[3] A presente invenção refere-se a um método para o tratamento de doenças inflamatórias oculares em um sujeito em necessidade de dito tratamento, o qual compreende a administração de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agonista de receptor de Formil peptídeo 2 (FPR2).

2. Sumário da técnica relacionada

[4] O receptor da família de formil peptídeo (FPR) está envolvido na defesa do hospedeiro contra agentes patogênicos, mas também na detecção de moléculas internas que podem fornecer sinais de disfunção celular. Esta família inclui três membros em humanos e um membro desta família FPR2 (também conhecido como FPRL-1, ALXA4) é um receptor acoplado a proteína G que é expresso predominantemente em células inflamatórias tais como monócitos e neutrófilos, assim como em células T e foi demonstrado que desempenha um papel crítico no tráfico de leucócitos durante a inflamação e patologia 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). FPR2 é um receptor promíscuo excepcionalmente que responde a uma

grande variedade de ligantes endógenos e exógenos, incluindo amiloide A do soro (SAA), variante de quimiocina SCK β 8-1, o peptídeo humanina neuroprotetor, lipoxina A4 eicosanoide anti-inflamatória (LXA4) e proteína anexina A1 modulada por glicocotricóide (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). FPR2 transduz os efeitos anti-inflamatórios de LXA4 em muitos sistemas, e foi demonstrado que desempenha um papel fundamental na resolução de inflamação (Dufton N, Perretti M. Therapeutic anti-inflammatory potential of formyl peptide receptor agonists. *Pharmacology & Therapeutics* 2010; 127: 175-188). Camundongos knockout FPR2 mostram inflamação exagerada em condições de doença como esperado pelo papel biológico do 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).

[5] A ativação de FPR2 por lipoxina A4 ou seus análogos e por proteína anexina I tem mostrado resultar em atividade anti-inflamatória, promovendo a resolução da inflamação ativa, que envolve a inibição de neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) e migração de eosinófilos e também estimular a migração de monócitos permitindo depuração de células apoptóticas do local da inflamação de uma forma não flogística (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; 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). Além disso, FPR2 demonstrou inibir a citotoxicidade NK e promover a ativação de células T que contribui ainda mais para a regulação para baixo dos sinais de tecidos inflamatórios prejudiciais. Interação LXA4/FPR2 demonstrou ser benéfica em modelos experimentais de reperfusão de isquemia, angiogênese, inflamação ocular, tais como uveíte induzida por endotoxina, e cicatrização de feridas da córnea (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). Utilidade farmacêutica de lipoxina A4 e seus análogos é dificultada pelas propriedades físico-químicas inerentes do produto natural poli-olefínico natural. Portanto, pequenas molécula agonistas anti-inflamatórias de FPR2 teriam uma ampla variedade de benefícios terapêuticos em doenças inflamatórias,

especialmente no olho. Direcionamento de FPR2 seletivamente também têm benefícios de efeitos colaterais reduzidos, em comparação com anti-inflamatórios de atuação mais ampla tais como corticosteroides ou NSAIDs, que têm efeitos colaterais significativos de IOP elevada e atrasos na cura da ferida no olho. FPR2 também é expresso em tecidos oculares na córnea e também a câmara posterior do olho, além das células inflamatórias que migram para os tecidos oculares. FPR2 representa, assim, um importante novo alvo molecular pró-revolucionário para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos em doenças oculares com respostas inflamatórias excessivas.

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[6] A invenção refere-se à capacidade dos agonistas FPR2 em exibir atividade anti-inflamatória ocular com estabilidade química e adequada para administração ocular. Estes compostos FPR2 mostram boa potência no receptor, um subconjunto de compostos é exemplificado nas tabelas abaixo, e importante, os compostos são FPR2 ativos por via tópica, e, por conseguinte, podem ser administrados em várias formas, incluindo, entre outros, a colírios. Estes compostos podem também ser administrados diretamente ou através de um dispositivo de distribuição local de drogas aplicado a tecido ocular, e através IV, por via intramuscular, por via intratecal, por via subcutânea, por via oral, por via intravítrea ou por via intraperitoneal. Esses compostos serão úteis para o tratamento de doenças inflamatórias oculares, incluindo, entre outras, uveíte, o olho seco, queratite, doença alérgica ocular, queratite infecciosa, queratite herpética, angiogênese da córnea, linfangiogênese, retinite, e coroidite tal como epiteliopatia pigmentar placóide multifocal aguda, doença de Behcet, a cicatrização de feridas da córnea de pós-cirúrgica, condições causadas por laser, condições causadas

por terapia fotodinâmica, degeneração macular relacionada com a idade úmida e seca (AMRD), condições que afetam a parte posterior do olho, tal como maculopatias e degeneração da retina, incluindo degeneração macular relacionada com a idade não exsudativa, degeneração macular relacionada à idade exsudativa, neovascularização de coróide, retinopatia diabética (proliferativa), retinopatia da prematuridade (ROP), neurorretinopatia macular aguda, coriorretinopatia serosa central, edema macular cistoide, e edema macular diabético; retinocoroidopatia birdshot, infecciosa (sífilis, Lyme, tuberculose, toxoplasmose), uveíte intermediária (pars planitis), coroidite multifocal, síndrome do ponto branco evanescente múltiplo (mewds), sarcoidose ocular, esclerite posterior, coroidite serpiginosa, fibrose sub-retiniana e síndrome de uveíte, síndrome de Vogt e Koyanagi Harada; doenças vasculares/doenças exsudativas, como a doença arterial oclusiva da retina, oclusão da veia central da retina, edema macular cistoide, coagulopatia intravascular disseminada, oclusão do ramo da veia da retina, alterações de fundo de olho hipertensivas, síndrome isquêmica ocular, microaneurismas arteriais da retina, doença de Coat, telangiectase parafoveal, hemi-oclusão da veia da retina, papiloflebite, oclusão da artéria central da retina, oclusão do ramo da artéria da retina, doença da artéria carótida (CAD), aneurisma de ramos congelados, retinopatia falciforme e outras hemoglobinopatias, estrias angioides, vitreorretinopatia exsudativa familiar e doença Eales; condições traumáticas/cirúrgicas tais como oftalmia simpática, doenças da retina uveítica, descolamento da retina, trauma, condições causadas por terapia fotodinâmica, fotocoagulação, hipoperfusão durante a cirurgia, retinopatia por radiação, retinopatia de transplante de medula óssea; distúrbios proliferativos tais

como a retinopatia proliferativa do vítreo e membrana epirretiniana, e retinopatia diabética proliferativa; doenças infecciosas, como a histoplasmose ocular, toxocaríase ocular, síndrome de histoplasmose ocular presumida (POHS), endoftalmite, toxoplasmose, doenças da retina associadas à infecção por HIV, doença de coróide associada à infecção por HIV, doença uveítica associada à infecção por HIV, retinite viral, necrose aguda de retina, necrose retiniana externa progressiva, doenças fúngicas da retina, a sífilis ocular, tuberculose ocular, neurorretinite subaguda difusa unilateral e miíase; doenças genéticas, como a retinite pigmentosa, doenças sistêmicas com distrofias de retina associadas, cegueira noturna estacionária congênita, distrofias de cone, doença de Stargardt e fundus flavimaculatus, doença de Best, distrofia padrão do epitélio pigmentado da retina, retinosquise ligada ao X, distrofia de fundo de Sorsby, maculopatia concêntrica benigna, distrofia cristalina do Bietti, e pseudoxantoma elástico; rasgos/orifícios da retina como descolamento de retina, orifício macular, e rotura gigante de retina; tumores, tais como a doença da retina associado com tumores, hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina, melanoma uveal posterior, hemangioma coróide, osteoma coróide, metástase de coróide, hamartoma combinado da retina e epitélio pigmentado da retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos do fundo ocular, astrocitoma da retina, tumores intra-oculares e linfóides; e diversas outras doenças que afetam a parte posterior do olho, como coroidopatia pontuada interior, epiteliopatia de pigmento placóide multifocal anterior aguda, degeneração da retina míope, e epitelite pigmentar da retina aguda, inflamação da córnea, blefarite, MGD, glaucoma, oclusão da veia ramo pós-cirúrgico, Degeneração macular viteliforme de Best, retinite pigmentosa,

vitreorretinopatia proliferativa (PVR), e quaisquer outras doenças degenerativas de ambos os fotorreceptores ou o epitélio pigmentado da retina (RPE).

[7] Em outro aspecto, estes compostos serão úteis para o tratamento de doenças inflamatórias oculares associadas com distúrbios do SNC tais como doença de Alzheimer, artrite, sepse, doença inflamatória do intestino, caquexia, angina de peito, artrite reumatoide e doenças inflamatórias relacionadas, alopecia, doenças inflamatórias sistêmicas tais como acidente vascular cerebral, doença da artéria coronária, doenças obstrutivas das vias respiratórias, infecções retrovirais mediadas pelo HIV, distúrbios cardiovasculares, incluindo doença da artéria coronária, distúrbios neuroinflamatórios, neurológicos, dor e doenças imunológicas, asma, doenças alérgicas, inflamação, lúpus eritematoso sistêmico.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[8] **Figura 1** agonistas FPR2 apresentam atividade anti-inflamatória potente no modelo de uveíte induzida por endotoxina em ratos.

[9] **Figura 2** agonistas FPR2 apresentam atividade anti-inflamatória potente no modelo de uveíte induzida por endotoxina em ratos.

[10] **A Figura 3** mostra cura acelerada e re-epitelização em um modelo de coelho de ferimento da córnea, tal como exemplificado pelo composto 3, ácido {[(2S, 3S)-2- {[(4-bromofenil) carbamoil] amino}-3-metilpentanoil] amino}acético.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[11] A presente invenção refere-se a um método para o tratamento de doenças inflamatórias oculares em um sujeito em necessidade de tal tratamento, o qual compreende a administração de uma composição farmacêutica compreendendo

uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agonista de FPR2.

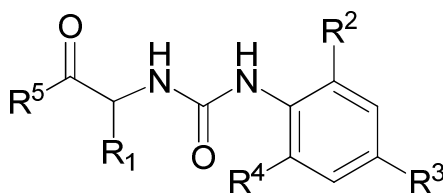
[12] Em outro aspecto, a invenção proporciona a utilização de pelo menos um agonista de FPR2 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença inflamatória ocular ou condição mediada por FPR2 em um mamífero.

[13] Em outro aspecto, a invenção proporciona um método para o tratamento de doenças inflamatórias oculares, que compreende a administração de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agonista de FPR2 como divulgado no pedido de patente US SN13/668.835, contanto que os compostos de ligação tenham atividade no receptor FPR2.

[14] Em outro aspecto, a invenção proporciona a utilização de pelo menos um composto como divulgado no pedido de patente US SN13/668.835 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ocular ou condição mediada por FPR2 em um mamífero, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor de FPR2.

[15] Em outro aspecto, a invenção proporciona a utilização de pelo menos um composto como divulgado no pedido de patente US SN13/668.835 para o tratamento de uma doença ocular ou condição mediada por FPR2 em um mamífero, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor de FPR2.

[16] Os compostos descritos no pedido de patente US SN13/668.835 são representadas por **Fórmula I**:



Fórmula I

em que:

R^1 é sec-butil, C_{6-10} aryl, $-CH_2-$ (C_{6-10}) aril, $-CH_2-$ heterociclo, C_{4-8} cicloalquil ou C_{3-8} cicloalquenil ou heterociclo;

R^2 é halogênio ou metil;

R^3 é halogênio;

R^4 é H, metil ou halogênio;

R^5 é OR^6 or NH_2 ;

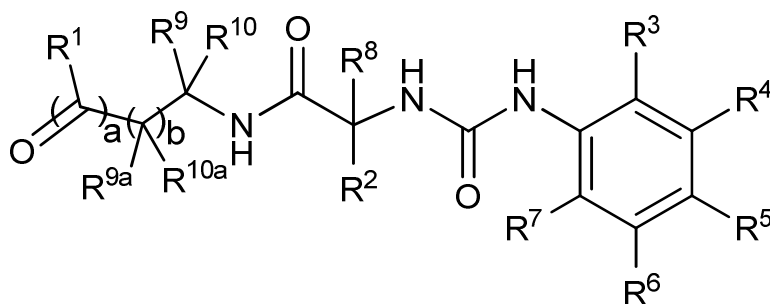
R^6 é H ou C_{2-4} alquil.

[17] Em outro aspecto, a invenção proporciona um método para o tratamento de doenças inflamatórias oculares, que compreende a administração de uma composição farmacêutica, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agonista de FPR2 como divulgado no pedido de patente US SN13/523.579, contanto que os compostos tenham a atividade de ligação ao receptor FPR2.

[18] Em outro aspecto, a invenção proporciona a utilização de pelo menos um composto como divulgado no pedido de patente US S.N. 13/523.579 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ocular ou condição mediada por FPR2 em um mamífero, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor de FPR2.

[19] Em outro aspecto, a invenção proporciona a utilização de pelo menos um composto como divulgado no pedido de patente US S.N. 13/523.579 para o tratamento da uma doença ocular ou condição mediada por FPR2 em um mamífero, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor de FPR2.

[20] Os compostos descritos no pedido de patente US S.N. 13/523.579 são representados por **Fórmula II**:

**Fórmula II**

em que:

a é 1 e b é 0;

a é 0 e b é 1;

a é 1 e b é 1;

R¹ é opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil, opcionalmente substituído C₃₋₈ cicloalquil, opcionalmente substituído heterociclo, opcionalmente substituído C₃₋₈ cicloalquil, opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril, opcionalmente substituído C₃₋₈ cicloalquenil, -NR¹¹R¹² ou -OR¹³;

R² é opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil ou opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril;

R³ é hidrogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil, halogênio, -COOR¹⁵, -OR¹³, -NR¹¹R¹², NO₂, opcionalmente substituído heterociclo, opcionalmente substituído C₃₋₈ cicloalquil, opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril ou opcionalmente substituído C₃₋₈ cicloalquenil;

R⁴ é hidrogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil, halogênio, -COOR¹⁵, -OR¹³, -NR¹¹R¹², NO₂, opcionalmente substituído heterociclo, opcionalmente substituído C₃₋₈ cicloalquil, opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril ou opcionalmente substituído C₃₋₈ cicloalquenil;

R⁵ é halogênio, -CF₃ ou -S(O)_nR¹⁴;

n é 0, 1 ou 2;

R⁶ é hidrogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil, halogênio, -COOR¹⁵, -OR¹³, -NR¹¹R¹², NO₂, opcionalmente substituído heterociclo, opcionalmente substituído C₃₋₈

cicloalquil, opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril ou opcionalmente substituído C₃₋₈ cicloalquenil;

R⁷ é hidrogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil, halogênio, -COOR¹⁵, -OR¹³, -NR¹¹R¹², NO₂, opcionalmente substituído heterociclo, opcionalmente substituído C₃₋₈ cicloalquil, opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril ou opcionalmente substituído C₃₋₈ cicloalquenil;

R⁸ é hidrogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil ou opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril;

R⁹ é hidrogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil ou opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril;

R¹⁰ é hidrogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil ou opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril;

R^{9a} é hidrogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil ou opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril;

R^{10a} é hidrogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil ou opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril;

R¹¹ é hidrogênio ou opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil;

R¹² é hidrogênio ou opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil;

R¹³ é hidrogênio ou opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil;

R¹⁴ é hidrogênio, CF₃ ou opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil;

R¹⁵ é hidrogênio ou opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil;

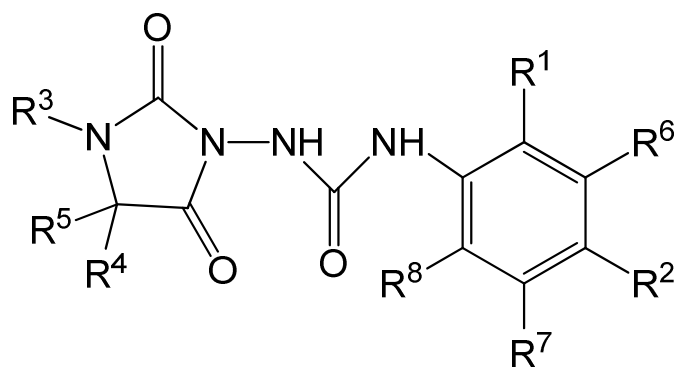
[21] Em outro aspecto, a invenção proporciona um método para o tratamento de doenças inflamatórias oculares, que compreende a administração de uma composição farmacêutica, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agonista de FPR2 como divulgado em pedido de patente US SN 13/673.800, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor FPR2.

[22] Em outro aspecto, a invenção proporciona a utilização de pelo menos um composto tal como divulgado no pedido de patente US SN 13/673.800 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ocular ou

condição mediada por FPR2 em um mamífero, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor de FPR2..

[23] Em outro aspecto, a invenção proporciona a utilização de pelo menos um composto tal como divulgado no pedido de patente US SN 13/673.800 para o tratamento da uma doença ocular ou condição mediada por FPR2 em um mamífero, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor de FPR2.

[24] Os compostos descritos no pedido de patente US SN 13/673.800 são representados por **Fórmula III**:



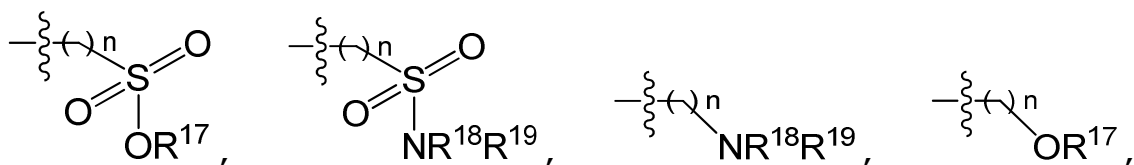
Fórmula III

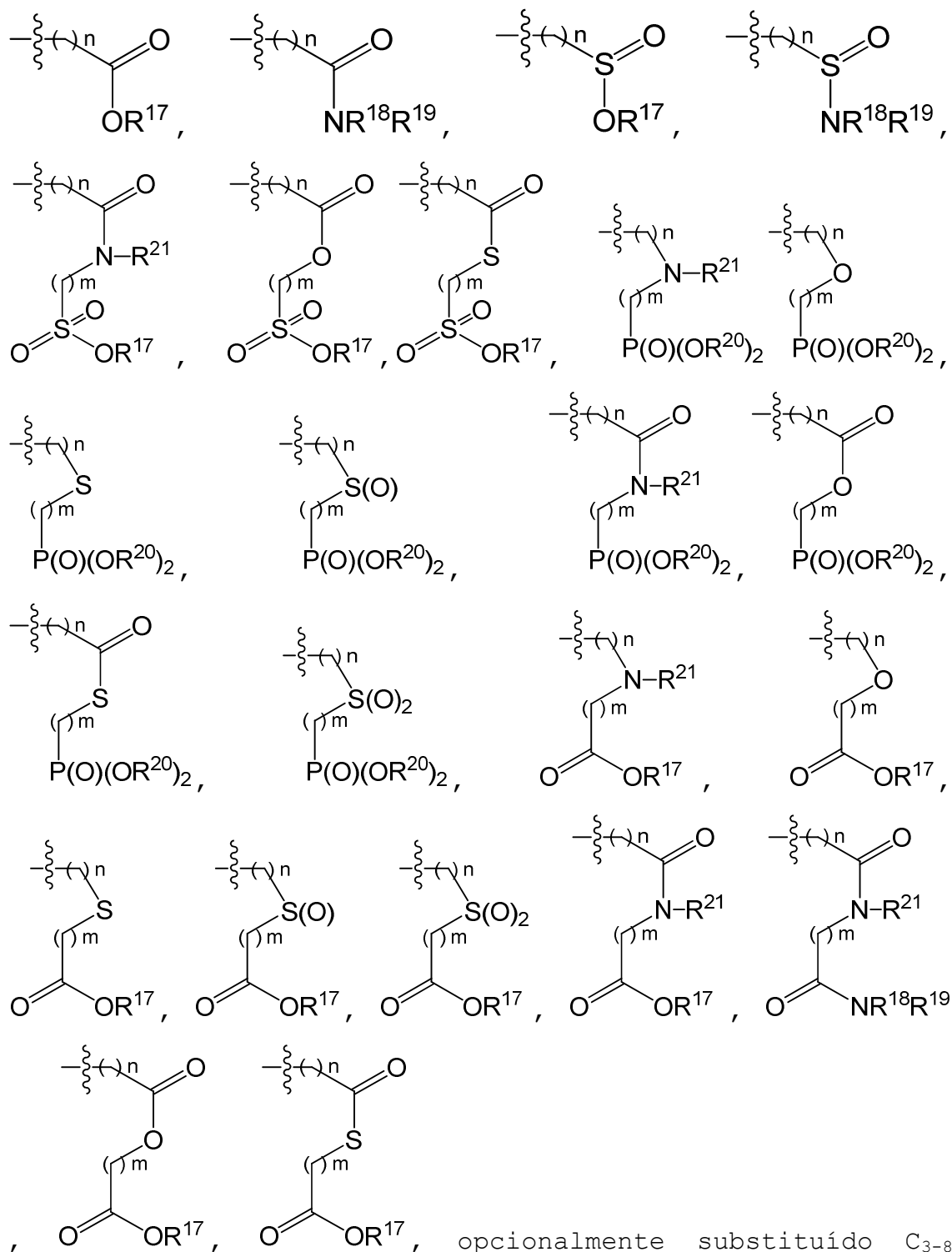
R¹ é halogênio, hidrogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil, OR⁹, C(O)R¹⁰, NO₂, NR¹³R¹⁴, CN, SR¹⁵ ou SO₂R¹⁶;



R² é halogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil, CF₃, OR⁹, C(O)R¹⁰, NO₂, NR¹³R¹⁴, CN, SR¹⁵ ou SO₂R¹⁶;

R³ é hidrogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil, opcionalmente substituído C₃₋₈ cicloalquil, opcionalmente substituído C₃₋₈ cicloalquenil, opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril, opcionalmente substituído heterociclo, ou juntos com R⁵ formam um anel policíclico de 10 ou 11 membros que é opcionalmente substituído;

R⁴ é hidrogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil,





, , , opcionalmente substituído C₃₋₈ cicloalquil, opcionalmente substituído C₃₋₈ cicloalquenil, opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril, opcionalmente substituído heterociclo, ou juntos com R⁵ formam um espiro monocíclico ou policíclico, carbocíclico ou heterocíclico, anel saturado ou insaturado de 5 a 10 membros que é opcionalmente substituído;

R⁵ é hidrogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil, opcionalmente substituído C₃₋₈ cicloalquil, opcionalmente substituído C₃₋₈ cicloalquenil, opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril, opcionalmente substituído heterocíclo, ou juntos com R⁴ formam um espiro monocíclico ou policíclico carbocíclico ou heterocíclico, anel saturado ou insaturado de 5 a 10 membros que é opcionalmente substituído ou juntos com R³ forma um anel de 5 ou 6 membros que é opcionalmente substituído;

R⁶ é halogênio, hidrogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil, OR⁹, C(O)R¹⁰, NO₂, NR¹³R¹⁴, CN, SR¹⁵ ou SO₂R¹⁶;

R⁷ é halogênio, hidrogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil, OR⁹, C(O)R¹⁰, NO₂, NR¹³R¹⁴, CN, SR¹⁵ ou SO₂R¹⁶;

R⁸ é halogênio, hidrogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil, OR⁹, C(O)R¹⁰, NO₂, NR¹³R¹⁴, CN, SR¹⁵ ou SO₂R¹⁶;

R⁹ é hidrogênio, C(O)(C₁₋₈ alquil) ou opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil;

R¹⁰ é hidrogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil, O(C₁₋₈ alquil), NR¹¹R¹² ou OH;

R¹¹ é hidrogênio, opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril ou opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil;

R¹² é hidrogênio, opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril ou opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil;

R¹³ é hidrogênio, opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril ou opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil;

R¹⁴ é hidrogênio, opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil, C(O)(C₁₋₈ alquil) ou SO₂(C₁₋₈ alquil);

R¹⁵ é hidrogênio, opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil ou O(C₁₋₈ alquil);

R¹⁶ é OH, O(C₁₋₈ alquil), (C₁₋₈ alquil) ou NR¹¹R¹²;

R¹⁷ é hidrogênio, opcionalmente substituído C₆₋₁₀ aril ou opcionalmente substituído C₁₋₈ alquil;

R^{18} é hidrogênio, $C(O)(C_{1-8} \text{ alquil})$, opcionalmente substituído C_{6-10} aril, ou opcionalmente substituído C_{1-8} alquil;

R^{19} é hidrogênio, $C(O)(C_{1-8} \text{ alquil})$, opcionalmente substituído C_{6-10} aril ou opcionalmente substituído C_{1-8} alquil;

R^{20} é hidrogênio, opcionalmente substituído C_{6-10} aril ou opcionalmente substituído C_{1-8} alquil;

R^{21} é hidrogênio, opcionalmente substituído C_{6-10} aril ou opcionalmente substituído C_{1-8} alquil;

n é 1, 2, 3, 4, ou 5;

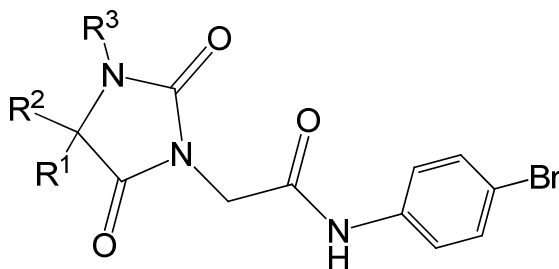
m é 1, 2, 3, 4, ou 5.

[25] Em outro aspecto, a invenção proporciona um método para o tratamento de doenças inflamatórias oculares, que compreende a administração de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agonista de FPR2 como divulgado no pedido de patente US SN 13/765.527, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor FPR2.

[26] Em outro aspecto, a invenção proporciona a utilização de pelo menos um composto tal como divulgado no pedido de patente US SN 13/765.527 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ocular ou condição mediada por FPR2 em um mamífero, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor de FPR2.

[27] Em outro aspecto, a invenção proporciona a utilização de pelo menos um composto tal como divulgado no pedido de patente US SN 13/765.527 para o tratamento da uma doença ocular ou condição mediada por FPR2 em um mamífero, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor de FPR2.

[28] Os compostos descritos no pedido de patente US SN 13/765.527 são representados por **Fórmula IV**:

**Fórmula IV**

em que:

R^1 é hidrogênio, halogênio, substituído ou não substituído C_{1-6} alquil, substituído ou não substituído C_{2-6} alquenil, substituído ou não substituído C_{2-6} alquinil, substituído ou não substituído C_{3-8} cicloalquil, substituído ou não substituído C_{3-8} cicloalquenil substituído ou não substituído heterociclo ou substituído ou não substituído C_{6-10} aril, ou juntos com R^2 podem formar um opcionalmente substituído ciclobutil;

R^2 é isopropil ou juntos com R^3 podem formar um anel heterociclo substituído ou não substituído de 3 a 6 membros ou juntos com R^1 podem formar um opcionalmente substituído ciclobutil, ciclopropil; e

R^3 é hidrogênio, substituído ou não substituído C_{1-6} alquil, substituído ou não substituído C_{2-6} alquenil, substituído ou não substituído C_{2-6} alquinil, substituído ou não substituído C_{3-8} cicloalquil, substituído ou não substituído C_{3-8} cicloalquenil, substituído ou não substituído heterociclo, substituído ou não substituído C_{6-10} aril ou juntos com R^2 podem formar um anel substituído ou não substituído de 3 a 6 membros heterociclo.

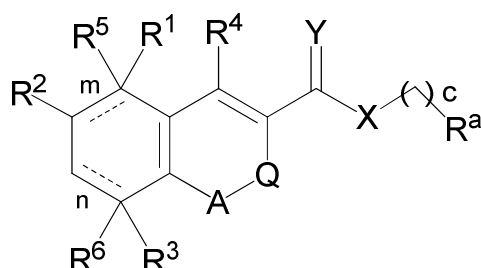
[29] Em outro aspecto, a invenção proporciona um método para o tratamento de doenças inflamatórias oculares, que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica, que compreende pelo menos um agonista de FPR2 como divulgado em

pedido de patente US SN 13/409.228, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor FPR2.

[30] Em outro aspecto, a invenção proporciona a utilização de pelo menos um composto como divulgado em pedido de patente US SN 13/409.228 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ocular ou condição mediada por FPR2 em um mamífero, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor de FPR2.

[31] Em outro aspecto, a invenção proporciona a utilização de pelo menos um composto como divulgado em pedido de patente US SN 13/409.228 para o tratamento de uma doença ocular ou condição mediada por FPR2 em um mamífero, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor de FPR2.

[32] Os compostos descritos no pedido de patente US SN 13/409.228 são representados por **Fórmula V** :



Fórmula V

em que:

$\overset{m}{\text{-----}}$ é uma ligação simples ou uma dupla ligação;

$\overset{n}{\text{-----}}$ é uma ligação simples ou uma dupla ligação;

R^1 é H, halogênio, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{11}$, nitro, ciano, $-OC_{1-6}$ alquil, $-SC_{1-6}$ alquil, $-C_{1-6}$ alquil, $-C_{2-6}$ alquenil, $-C_{2-6}$ alquinil, $C(O)R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, C_{3-8} cicloalquil, C_{3-8} cicloalquenil ou hidroxil;

R^2 é H, halogênio, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{11}$, nitro, ciano, $-OC_{1-6}$ alquil, $-SC_{1-6}$ alquil, $-C_{1-6}$ alquil, $-C_{2-6}$ alquenil, $-C_{2-6}$

6 alquinil, $C(O)R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, C_{3-8} cicloalquil, C_{3-8} cicloalquenil ou hidroxil;

R^3 é H, halogênio, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{11}$, nitro, ciano, $-OC_{1-6}$ alquil, $-SC_{1-6}$ alquil, $-C_{1-6}$ alquil, $-C_{2-6}$ alquenil, $-C_{2-6}$ alquinil, $C(O)R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, C_{3-8} cicloalquil, C_{3-8} cicloalquenil, C_{6-10} aril ou hidroxil;

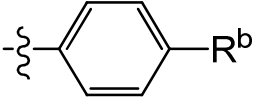
R^4 é H ou $C(O)R^{12}$;

R^5 é H, $-OC_{1-6}$ alquil, $-SC_{1-6}$ alquil, $-C_{1-6}$ alquil, $-C_{2-6}$ alquenil ou $-C_{2-6}$ alquinil;

R^6 é H, $-OC_{1-6}$ alquil, $-SC_{1-6}$ alquil, $-C_{1-6}$ alquil, $-C_{2-6}$ alquenil ou $-C_{2-6}$ alquinil;

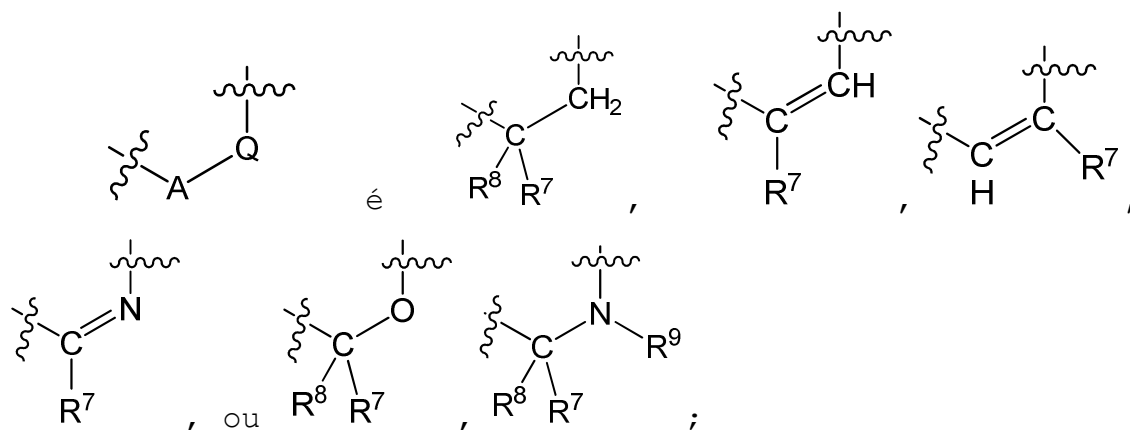
Y é O ou S;

X é O, NR, ou CH_2 ;

R^a é C_{6-10} aril, , heteroaril, C_{3-8} cicloalquil, C_{3-8} cicloalquenil ou H;

R^b é halogênio;

c é 0, 1 ou 2;



R^7 é H, halogênio, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{11}$, nitro, hidroxil, ciano, $-OC_{1-6}$ alquil, $-SC_{1-6}$ alquil, $-C_{1-6}$ alquil, $-C_{2-6}$ alquenil, $-C_{2-6}$ alquinil, $C(O)R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, C_{3-8} cicloalquenil ou C_{3-8} cicloalquil;

R^8 é H, halogênio, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{11}$, ciano, $-OC_{1-6}$ alquil, $-SC_{1-6}$ alquil, $-C_{1-6}$ alquil, $-C_{2-6}$ alquenil, $-C_{2-6}$ alquinil, $C(O)R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, C_{3-8} cicloalquenil ou C_{3-8} cicloalquil;

R^9 é H, $-S(O)_2R^{11}$, $-OC_{1-6}$ alquil, $-SC_{1-6}$ alquil, $-C_{1-6}$ alquil, $-C_{2-6}$ alquenil, $-C_{2-6}$ alquinil, $C(O)R^{12}$, C_{3-8} cicloalquenil ou C_{3-8} cicloalquil;

R^{10} é $-C_{1-6}$ alquil, C_{3-8} cicloalquil, ou C_{3-8} cicloalquenil;

R^{11} é H, hidroxil, $-C_{1-6}$ alquil, C_{3-8} cicloalquil ou C_{3-8} cicloalquenil;

R^{12} é H, hidroxil, $-C_{1-6}$ alquil, C_{3-8} cicloalquil, C_{3-8} cicloalquenil, $NR^{13}R^{14}$ ou $-OC_{1-6}$ alquil;

R^{13} é H, $-C_{1-6}$ alquil, C_{3-8} cicloalquil, C_{3-8} cicloalquenil SO_2R^{11} ou $C(O)R^{15}$;

R^{14} é H, $-C_{1-6}$ alquil, C_{3-8} cicloalquenil, aril, heterociclo ou C_{3-8} cicloalquil;

R^{15} é H, $-C_{1-6}$ alquil, C_{3-8} cicloalquenil ou C_{3-8} cicloalquil; e

R é H, $-C_{1-6}$ alquil, C_{3-8} cicloalquenil ou C_{3-8} cicloalquil;

com a condição de que:

quando " $\overset{m}{\text{-----}}$ " é uma dupla ligação então R^5 é vazio; e

quando " $\overset{n}{\text{-----}}$ " é uma dupla ligação R^6 é vazio.

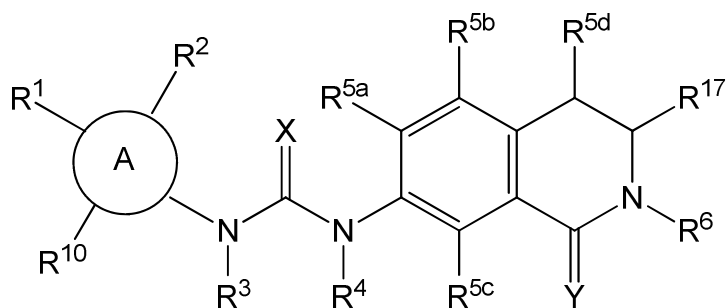
[33] Em outro aspecto, a invenção proporciona um método para o tratamento de doenças inflamatórias oculares, que compreende a administração de uma composição farmacêutica, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agonista de FPR2 como divulgado em pedido de patente US SN 13/370.472, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor FPR2.

[34] Em outro aspecto, a invenção proporciona a utilização de pelo menos um composto tal como divulgado no pedido de patente US SN 13/370.472 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ocular ou

condição mediada por FPR2 em um mamífero, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor de FPR2.

[35] Em outro aspecto, a invenção proporciona a utilização de pelo menos um composto tal como divulgado no pedido de patente US SN 13/370.472 para o tratamento da uma doença ocular ou condição mediada por FPR2 em um mamífero, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor de FPR2.

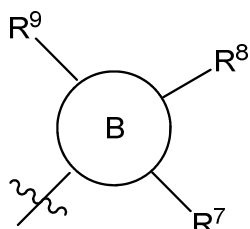
[36] Os compostos tal como descritos no pedido de patente US SN 13/370.472 são representados por **Fórmula VI**:



Fórmula VI

em que:

A é C₆₋₁₀ aril, heterociclo, C₃₋₈ cicloalquil ou C₃₋₈ cicloalquenil;



R¹⁷ é C₁₋₆ alquil ou ;

B é C₆₋₁₀ aril, heterociclo, C₃₋₈ cicloalquil ou C₃₋₈ cicloalquenil;

R¹ é H, halogênio, -S(O)R¹⁵, -S(O)₂R¹¹, nitro, ciano, -OC₁₋₆ alquil, -SC₁₋₆ alquil, -C₁₋₆ alquil, -C₂₋₆ alquenil, - C₂₋₆ alquinil, C(O)R¹², NR¹³R¹⁴, C₃₋₈ cicloalquil ou hidroxil;

R² é H, halogênio, -S(O)R¹⁵, -S(O)₂R¹¹, nitro, ciano, -OC₁₋₆ alquil, -SC₁₋₆ alquil, -C₁₋₆ alquil, -C₂₋₆ alquenil, - C₂₋₆ alquinil, C(O)R¹², NR¹³R¹⁴, C₃₋₈ cicloalquil ou hidroxil;

R^3 é H, C_{1-6} alquil ou C_{3-8} cicloalquil;

R^4 é H, C_{1-6} alquil ou C_{3-8} cicloalquil;

R^{5a} é H, halogênio, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{11}$, nitro, ciano, $-OC_{1-6}$ alquil, $-SC_{1-6}$ alquil, $-C_{1-6}$ alquil, $-C_{2-6}$ alquenil, $-C_{2-6}$ alquinil, $C(O)R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, C_{3-8} cicloalquil ou hidroxil;

R^{5b} é H, halogênio, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{11}$, nitro, ciano, $-OC_{1-6}$ alquil, $-SC_{1-6}$ alquil, $-C_{1-6}$ alquil, $-C_{2-6}$ alquenil, $-C_{2-6}$ alquinil, $C(O)R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, C_{3-8} cicloalquil ou hidroxil;

R^{5c} é H, halogênio, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{11}$, nitro, ciano, $-OC_{1-6}$ alquil, $-SC_{1-6}$ alquil, $-C_{1-6}$ alquil, $-C_{2-6}$ alquenil, $-C_{2-6}$ alquinil, $C(O)R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, C_{3-8} cicloalquil ou hidroxil;

R^{5d} é H, halogênio, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{11}$, nitro, ciano, $-OC_{1-6}$ alquil, $-SC_{1-6}$ alquil, $-C_{1-6}$ alquil, $-C_{2-6}$ alquenil, $-C_{2-6}$ alquinil, $C(O)R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, C_{3-8} cicloalquil ou hidroxil;

R^6 é H, $-S(O)_2R^{11}$, $-C_{1-6}$ alquil, $-(CH_2)_n$ $NR^{13}R^{14}$, $-(CH_2)_m$ heterociclo, $C(O)R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, C_{3-8} cicloalquil, C_{6-10} aril, ou heterociclo;

R^7 é H, halogênio, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{11}$, nitro, ciano, $-OC_{1-6}$ alquil, $-SC_{1-6}$ alquil, $-C_{1-6}$ alquil, $-C_{2-6}$ alquenil, $-C_{2-6}$ alquinil, $C(O)R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, C_{3-8} cicloalquil ou hidroxil;

R^8 é H, halogênio, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{11}$, nitro, ciano, $-OC_{1-6}$ alquil, $-SC_{1-6}$ alquil, $-C_{1-6}$ alquil, $-C_{2-6}$ alquenil, $-C_{2-6}$ alquinil, $C(O)R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, C_{3-8} cicloalquil ou hidroxil;

R^9 é H, halogênio, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{11}$, nitro, ciano, $-OC_{1-6}$ alquil, $-SC_{1-6}$ alquil, $-C_{1-6}$ alquil, $-C_{2-6}$ alquenil, $-C_{2-6}$ alquinil, $C(O)R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, C_{3-8} cicloalquil ou hidroxil;

R^{10} é H, halogênio, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)_2R^{11}$, nitro, ciano, $-OC_{1-6}$ alquil, $-SC_{1-6}$ alquil, $-C_{1-6}$ alquil, $-C_{2-6}$ alquenil, $-C_{2-6}$ alquinil, $C(O)R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, C_{3-8} cicloalquil ou hidroxil;

X é O ou S;

Y é O ou S;

R^{11} é H, hidroxil, $-C_{1-6}$ alquil, C_{3-8} cicloalquil ou $NR^{13}R^{14}$;

R^{12} é H, hidroxil, $-C_{1-6}$ alquil, hidroxil, C_{3-8} cicloalquil, $NR^{13}R^{14}$ ou $-OC_{1-6}$ alquil;

R^{13} é H, $-C_{1-6}$ alquil, C_{3-8} cicloalquil, SO_2R^{11} ou $C(O)R^{16}$;

R^{14} é H, $-C_{1-6}$ alquil ou C_{3-8} cicloalquil;

R^{15} é $-C_{1-6}$ alquil, ou C_{3-8} cicloalquil;

R^{16} é H, $-C_{1-6}$ alquil ou C_{3-8} cicloalquil;

n é 1-4; e

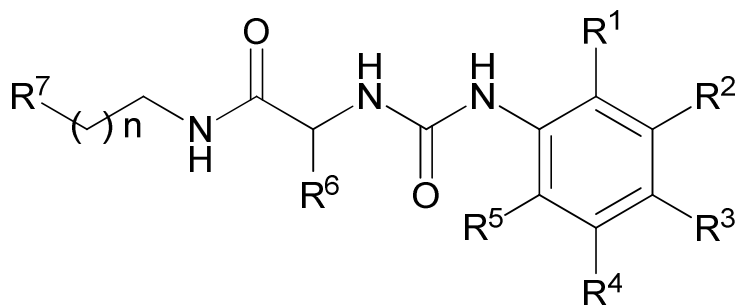
m é 1-4.

[37] Em outro aspecto, a invenção proporciona um método para o tratamento de doenças inflamatórias oculares, que compreende a administração de uma composição farmacêutica, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agonista de FPR2 como divulgado em pedido de patente US SN 13/863.934, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor FPR2.

[38] Em outro aspecto, a invenção proporciona a utilização de pelo menos um composto tal como divulgado no pedido de patente US SN 13/863.934 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ocular ou condição mediada por FPR2 em um mamífero, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor de FPR2.

[39] Em outro aspecto, a invenção proporciona a utilização de pelo menos um composto tal como divulgado no pedido de patente US SN 13/863.934 para o tratamento de uma doença ocular ou condição mediada por FPR2 em um mamífero, contanto que os compostos tenham atividade de ligação ao receptor de FPR2.

[40] Os compostos como divulgado no pedido de patente US SN 13/863.934 são representados por **Fórmula VII**:



Fórmula VII

em que:

n é 0 ou 1;

R¹ é hidrogênio, substituído ou não substituído C₁₋₈ alquil, halogênio, -NR⁸R⁹, -NC(O)R²⁰, -OR¹⁰, -OC(O)R²¹, -SR¹¹, -C(O)R¹², CN ou NO₂;

R² é hidrogênio, substituído ou não substituído C₁₋₈ alquil, halogênio, -NR⁸R⁹, -NC(O)R²⁰, -OR¹⁰, -OC(O)R²¹, -SR¹¹, -C(O)R¹², CN ou NO₂;

R³ é hidrogênio, substituído ou não substituído C₁₋₈ alquil, halogênio, -NR⁸R⁹, -NC(O)R²⁰, -OR¹⁰, -OC(O)R²¹, -SR¹¹, -C(O)R¹², CN, NO₂, CF₃, S(O)R¹⁵ ou S(O)₂R¹⁶;

R⁴ é hidrogênio, substituído ou não substituído C₁₋₈ alquil, halogênio, -NR⁸R⁹, -NC(O)R²⁰, -OR¹⁰, -OC(O)R²¹, -SR¹¹, -C(O)R¹², CN ou NO₂;

R⁵ é hidrogênio, substituído ou não substituído C₁₋₈ alquil, halogênio, -NR⁸R⁹, -NC(O)R²⁰, -OR¹⁰, -OC(O)R²¹, SR¹¹, -C(O)R¹², CN ou NO₂;

R⁶ é hidrogênio, substituído ou não substituído C₁₋₈ alquil, substituído ou não substituído heterociclo, substituído ou não substituído C₃₋₈ cicloalquil, substituído ou não substituído C₆₋₁₀ aril, substituído ou não substituído C₃₋₈ cicloalquenil ou -CH₂R¹⁹;

R⁷ é substituído ou não substituído heterociclo, -SR¹¹, -NR⁸R⁹, -N(H)C(O)N(H)S(O)₂R¹⁹, -BR¹³R¹⁴, -S(O)R¹⁵, -C(O)N(H)(CN), -C(O)N(H)S(O)₂R¹⁹, -S(O)(N)(PO₃H₂)-, -S(O)₂R¹⁶ ou -P(O)R¹⁷R¹⁸;

R⁸ é hidrogênio, substituído ou não substituído C₁₋₈ alquil substituído ou não substituído C₃₋₈ cicloalquil, substituído ou não substituído heterociclo, ou substituído ou não substituído C₆₋₁₀ aril;

R⁹ é hidrogênio, substituído ou não substituído C₁₋₈ alquil substituído ou não substituído C₃₋₈ cicloalquil, substituído

ou não substituído heterociclo, ou substituído ou não substituído C₆₋₁₀ aril;

R¹⁰ é hidrogênio ou substituído ou não substituído C₁₋₈ alquil;

R¹¹ é hidrogênio, substituído ou não substituído C₁₋₈ alquil ou -CF₃;

R¹² é hidrogênio, substituído ou não substituído C₁₋₈ alquil, hidroxil, -OR²⁴ ou -NR⁸R⁹;

R¹³ é -OR²²;

R¹⁴ é -OR²³;

R¹⁵ é substituído ou não substituído C₁₋₈ alquil;

R¹⁶ é substituído ou não substituído C₁₋₈ alquil, -NR⁸R⁹, -NHS(O)₂R¹⁹ ou hidroxil;

R¹⁷ é OR¹⁰ ou NR⁸R⁹;

R¹⁸ é OR¹⁰ ou NR⁸R⁹;

R¹⁹ é substituído ou não substituído heterociclo, substituído ou não substituído C₃₋₈ cicloalquil, substituído ou não substituído C₆₋₁₀ aril ou substituído ou não substituído C₃₋₈ cicloalquenil;

R²⁰ é hidrogênio, substituído ou não substituído C₁₋₈ alquil substituído ou não substituído C₃₋₈ cicloalquil, substituído ou não substituído heterociclo, ou substituído ou não substituído C₆₋₁₀ aril;

R²¹ é hidrogênio, substituído ou não substituído C₁₋₈ alquil substituído ou não substituído C₃₋₈ cicloalquil, substituído ou não substituído heterociclo, ou substituído ou não substituído C₆₋₁₀ aril;

R²² é hidrogênio, substituído ou não substituído C₁₋₈ alquil, ou juntos com R²³ podem formar um ciclo;

R²³ é hidrogênio, substituído ou não substituído C₁₋₈ alquil, ou juntos com R²² podem formar um ciclo;

R²⁴ é hidrogênio, substituído ou não substituído C₁₋₈ alquil substituído ou não substituído C₃₋₈ cicloalquil, substituído

ou não substituído heterociclo, ou substituído ou não substituído C₆₋₁₀ aril.

[41] O termo "alquil", tal como aqui utilizado, refere-se a radicais hidrocarbonetos saturados, monovalentes ou divalentes de que têm unidades ou combinações lineares ou ramificadas e contêm 1 a 8 átomos de carbono. Um grupo metileno (-CH₂-), do grupo alquil pode ser substituído por oxigênio, enxofre, sulfóxido, nitrogênio, carbonil, carboxil, sulfonil, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, por um divalente C_{8/3} cicloalquil, por um heterociclo divalente, ou por um grupo aril divalente. Os grupos alquil podem ter um ou mais centros quirais. Os grupos alquil podem ser substituídos, independentemente, por átomos de halogênio, grupos hidroxil, grupos cicloalquil, grupos amino, grupos heterocíclicos, grupos aril, grupos de ácidos carboxílicos, grupos de ácidos fosfônicos, grupos de ácido sulfônico, grupos ácido fosfórico, grupos nitro, grupos de amida, grupos de sulfonamida.

[42] O termo "cicloalquil", tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo monovalente ou divalente de 3-8 átomos de carbono derivado de um hidrocarboneto cíclico saturado. Os grupos cicloalquil podem ser monocíclicos ou policíclicos. Cicloalquil pode ser substituído, independentemente, por átomos de halogênio, grupos sulfonil C₁₋₈ alquil, grupos sulfóxido C₁₋₈ alquil, grupos sulfonamida, grupos nitro, grupos ciano, grupos -OC₁₋₈ alquil, grupos -SC₁₋₈ alquil, grupos -C₁₋₈ alquil, grupos -C₂₋₆ alquenil, grupos -C₂₋₆ alquinil, grupos cetona, grupos alquilamino' grupos amino, grupos aril, grupos C₃₋₈ cicloalquil ou grupos hidroxil.

[43] O termo "cicloalquenil", tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo monovalente ou divalente de 3-8 átomos de carbono derivado de um cicloalquil saturado possuindo

pelo menos uma ligação dupla. Os grupos cicloalquenil podem ser monocíclicos ou policíclicos. Os grupos cicloalquenil podem ser substituídos, independentemente, por átomos de halogênio, grupos sulfonil, grupos sulfóxidos, grupos nitro, grupos ciano, grupos $-OC_{1-6}$ alquil, grupos $-SC_{1-6}$ alquil, grupos $-C_{1-6}$ alquil, grupos $-C_{2-6}$ alquenil, grupos $-C_{2-6}$ alquinil, grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos aril, grupos C_{3-8} cicloalquil ou grupos hidroxil.

[44] O termo "halogênio", tal como aqui utilizado, refere-se a um átomo de cloro, bromo, flúor, iodo.

[45] O termo "alquenil", tal como aqui utilizado, refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente ou divalente contendo 2 a 6 átomos de carbono, derivados de um grupo alquil saturado, tendo pelo menos uma ligação dupla. Um grupo metileno ($-CH_2-$), do alquenil pode ser substituído por oxigênio, enxofre, sulfóxido, nitrogênio, carbonil, carboxil, sulfonil, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, por um divalente C_{3-8} cicloalquil, por um heterociclo divalente, ou por um grupo aril divalente. C_{2-6} alquenil pode estar na configuração E ou Z. Os grupos alquenil podem ser substituídos por grupos alquil, como definido acima ou por átomos de halogênio.

[46] O termo "alquinil", tal como aqui utilizado, refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente ou divalente contendo 2 a 6 átomos de carbono, derivados de um grupo alquil saturado, tendo pelo menos uma ligação tripla. Um grupo metileno ($-CH_2-$), da alquinil pode ser substituído por oxigênio, enxofre, sulfóxido, nitrogênio, carbonil, carboxil, sulfonil, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, por um divalente C_{3-8} cicloalquil, por um heterociclo divalente, ou por um grupo aril divalente. Os grupos alquinil podem ser substituídos por grupos alquil, como definido acima, ou por átomos de halogênio.

[47] O termo "heterociclo" tal como aqui utilizado, refere-se a um anel de 3 a 10 membros, o qual pode ser aromático ou não aromático, saturado ou insaturado, contendo pelo menos um heteroátomo selecionado forma oxigênio, nitrogênio, enxofre, ou combinações de pelo menos dois do mesmo, interrompe a estrutura de anel carbocíclico. O anel heterocíclico pode ser interrompido por um grupo C=O; os heteroátomos N e S podem ser oxidados. Os heterociclos podem ser monocíclicos ou policíclicos. As porções de anel heterocíclico podem estar substituídas por átomos de halogênio, grupos sulfonil, grupos sulfóxido, grupos nitro, grupos ciano, grupos -OC₁₋₆ alquil, grupos -SC₁₋₆ alquil, grupos -C₁₋₈ alquil, grupos -C₂₋₆ alquenil, grupos -C₂₋₆ alquinil, grupos cetona, grupos alquilamino, grupos amino, grupos aril, grupos C₃₋₈ cicloalquil grupos ou grupos hidroxil.

[48] O termo "aril" tal como aqui utilizado, refere-se a um radical orgânico derivado de um hidrocarboneto aromático que consiste em um anel contendo 6 a 10 átomos de carbono, por remoção de um átomo de hidrogênio. Aril pode ser substituído por átomos de halogênio, grupos sulfonil C₁₋₆ alquil, grupos C₁₋₆ alquil, grupos sulfonamida, grupos ácido carboxcíclico sulfóxido, grupos C₁₋₆ carboxilatos de alquil (éster), grupos amida, grupos nitro, grupos ciano, grupos -OC₁₋₆ alquil, grupos -SC₁₋₆ alquil, grupos -C₁₋₆ alquil, grupos -C₂₋₆ alquenil, grupos -C₂₋₆ alquinil, grupos cetona, aldeídos, grupos alquilamino, grupos amino, grupos aril, grupos C₃₋₈ cicloalquil ou grupos hidroxil. Grupos aril podem ser monocíclicos ou policíclicos.

[49] O termo "hidroxil", tal como aqui utilizado, representa um grupo de fórmula "-OH".

[50] O termo "carbonil", tal como aqui utilizado, representa um grupo de fórmula "-C(O)-".

[51] O termo "cetona" tal como aqui utilizado, representa um composto orgânico tendo um grupo carbonil ligado a um átomo de carbono, tais como $-(CO)R^x$ em que R^x pode ser alquil, aril, cicloalquil, cicloalquenil, heterociclo, tal como definido acima.

[52] O termo "amina", tal como aqui utilizado, representa um grupo de fórmula $-NR^xR^y$, em que R^x e R^y pode ser o mesmo ou, independentemente, H, alquil, aril, cicloalquil, cicloalquenil, heterociclo, tal como definido acima.

[53] O termo "carboxil" como aqui utilizado, representa um grupo de fórmula $-C(O)O-$.

[54] O termo "sulfonil", tal como aqui utilizado, representa um grupo de fórmula $-SO_2-$.

[55] O termo "sulfato", tal como aqui utilizado, representa um grupo de fórmula $-OS(O)_2O-$.

[56] O termo "sulfonato" como aqui utilizado, representa um grupo de fórmula $S(O)_2O-$.

[57] O termo "ácido carboxílico", tal como aqui utilizado, representa um grupo de fórmula $-C(O)OH$.

[58] O termo "nitro", tal como aqui utilizado, representa um grupo de fórmula $-NO_2$.

[59] O termo "ciano", tal como aqui utilizado, representa um grupo de fórmula CN .

[60] O termo "amida" como aqui utilizado, representa um grupo de fórmula $-C(O)NR^xR^y$ no qual R^x e R^y podem ser os mesmos ou, independentemente, H, alquil, aril, cicloalquil, cicloalquenil, heterociclo, tal como definido acima.

[61] O termo "sulfonamida", tal como aqui utilizado, representa um grupo de fórmula $-S(O)_2NR^xR^y$ no qual R^x e R^y pode ser o mesmo ou, independentemente, H, alquil, aril, cicloalquil, cicloalquenil, heterociclo, tal como definido acima.

[62] O termo "sulfóxido", tal como aqui utilizado, representa um grupo de fórmula "S(O)-".

[63] O termo "ácido fosfônico", tal como aqui utilizado, representa um grupo de fórmula "-P(O)(OH)₂".

[64] O termo "ácido fosfórico", tal como aqui utilizado, representa um grupo de fórmula "OP(O)(OH)₂".

[65] O termo "ácido sulfônico", tal como aqui utilizado, representa um grupo de fórmula "S(O)₂OH".

[66] A fórmula "H", tal como aqui utilizado, representa um átomo de hidrogênio.

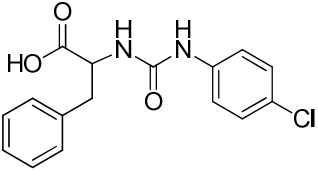
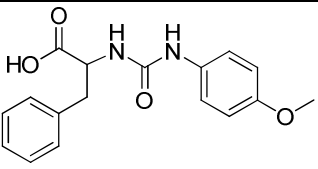
[67] A fórmula "O", como usado aqui, representa um átomo de oxigênio.

[68] A fórmula "N", como aqui usado, representa um átomo de nitrogênio.

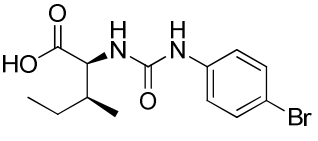
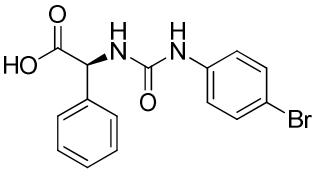
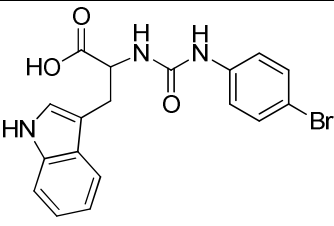
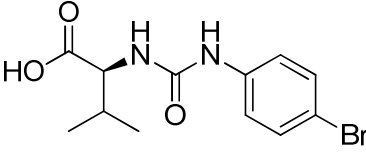
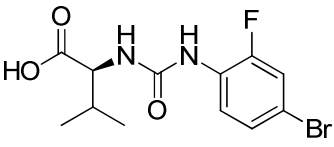
[69] A fórmula "S", como usado aqui, representa um átomo de enxofre.

[70] Em outro aspecto, os agonistas de FPR2 são compostos selecionados a partir de **Tabela 1**:

Tabela 1

1.1 Estrutura	Nome IUPAC	FPR2 Ga16-CHO EC ₅₀ (eficácia)
	Ácido 2-((4-clorofenil)amino)carbonyl)-3-fenilpropanoico	110 nM (1,0)
	Ácido (2S)-2-((4-metoxifenil)amino)carbonyl)-3-fenilpropanoico	1754 nM (0,90)

	Ácido (2S)-3-fenil-2-([(4-(trifluormetil)fenil]amino}carbonyl)amino]propanoico	120 nM (0,97)
	Ácido (2S)-2-([(3,4-diclorofenil)amino]carbonyl}amino)-3-fenilpropanoico	10 µM (0,57)
	Ácido (2S)-2-([(4-nitrofenil)amino]carbonyl}amino)-3-fenilpropanoico	574 nM (0,82)
	Ácido 3-fenil-2-([(4-(trifluormetoxi)fenil]amino}carbonyl)amino]propanoico	1572 nM (0,79)
	Ácido 2-([(3,4-dimetoxifenil)amino]carbonyl}amino)-3-fenilpropanoico	2793 nM (0,72)
	metil 2-([(4-iodofenil)amino]carbonyl}amino)-3-fenilpropanoato	14,3 nM (1,0)
	Ácido (2S)-2-([(4-bromofenil)amino]carbonyl}amino)-3-fenilpropanoico	31 nM (1,0)
	Ácido (2R)-2-([(4-bromofenil)amino]carbonyl}amino)-3-fenilpropanoico	1819 nM (0,99)
	Ácido 3-fenil-2-([(piridin-3-ilamino]carbonyl}amino]propanoico	>10000 nM
	Ácido (2S,3S)-2-([(4-bromofenil)amino]carbonyl}amino]	4,1 nM (0,89)

	no)-3-metilpentanoico	
	Ácido (2S)-2-((4-bromofenil)amino)carbonil}amino) (fenil)acético	25,8 nM (0,94)
	Ácido 2-((4-bromofenil)amino)carbonil}amino)-3-(1H-indol-3-il)propanoico	67,0 nM (0,89)
	Ácido (2S)-2-((4-bromofenil)amino)carbonil}amino)-3-metilbutanoico	72 nM (0,91)
	Ácido (2S)-2-((4-bromo-2-fluorofenil)amino)carbonil}amino)-3-metilbutanoico	152 nM (0,91)

[71] US 2005/0137230 A1 e US 7820673 revelam inibidores de fator de coagulação Xa e podem ser empregados para a profilaxia e/ou terapia de doenças tromboembólicas e ou o tratamento de tumores. Ácido 2-((4-clorofenil)amino)carbonil}amino)-3-fenilpropanoico, ácido (2S)-2-((4-metoxifenil)amino)carbonil}amino)-3-fenilpropanoico, ácido (2S)-3-fenil-2-((4-(trifluormetil)fenil)amino)carbonil}amino)propanoico, ácido metil 2-((4-iodofenil)amino)carbonil}amino)-3-fenilpropanoato, (2S)-2-((4-bromofenil)amino)carbonil}amino)-3-fenilpropanoico, ácido (2R)-2-((4-bromofenil)amino)carbonil}amino)-3-fenilpropanoico, são intermediários na síntese de derivados de ureia como inibidores de fator X de coagulação sanguínea ativado (FXa).

[72] JP 63232846 revela a resolução de derivados de ácido N-(p-bromofenilcarbamil) ((2S)-2-([(4-bromofenil) amino] carbonil} amino)-3-fenilpropanoico, ácido (2S,3S)-2-([(4-bromofenil) amino] carbonil} amino)-3-metilpentanoico, ácido 2-([(4-bromofenil) amino] carbonil} amino)-3-(1H-indol-3-il)propanoico, ácido (2S)-2-([(4-bromofenil) amino] carbonil} amino)-3-metilbutanoico) em coluna de HPLC com novas fases estacionárias quirais cromatográficas.

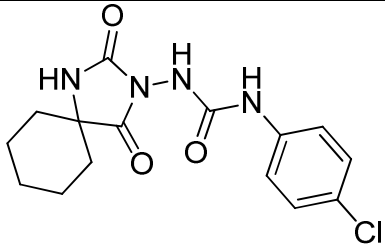
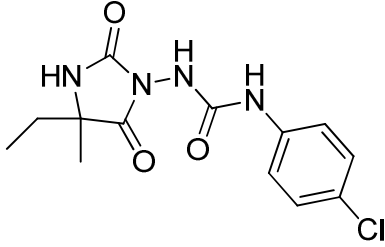
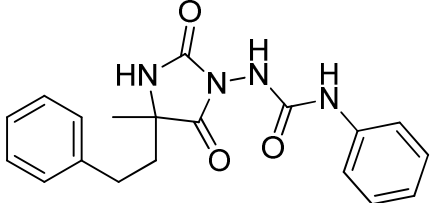
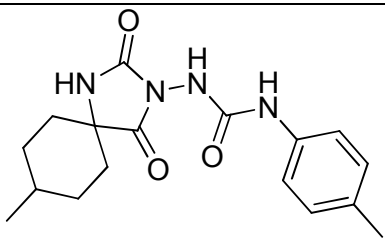
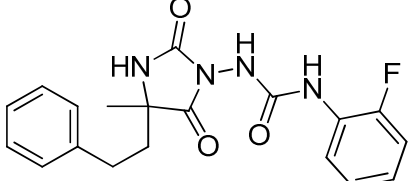
[73] Journal of Chromatography (1987), 404(1), 117-22 and Chromatographia (1987), 23(10), 727-30 descreve a resolução de derivados de p-Bromofenilcarbamil de aminoácidos de proteína enantiomérica ácido ((2R)-2-([(4-bromofenil) amino] carbonil} amino)-3-fenilpropanoico, ácido (2S)-2-([(4-bromofenil) amino] carbonil} amino)-3-fenilpropanoico), em nova fase estacionária quiral por eluição em fase móvel aquosa.

[74] Biochimica et Biophysica Acta, Nucleic Acids and Protein Synthesis (1972), 272(4), 667-71 descreve composto ácido (2S)-2-([(4-nitrofenil) amino] carbonil} amino)-3-fenilpropanoico) em ligação dependente de poli(ácido uridílico) de para nitrofenil-carbamil-fenilalanil tRNA.

[75] Em outro aspecto, agonistas de FPR2 são compostos selecionados da **Tabela 2**:

Tabela 2

Estrutura	Nome IUPAC	FPR2 Ga16-CHO EC ₅₀ (eficácia)

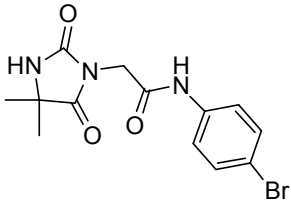
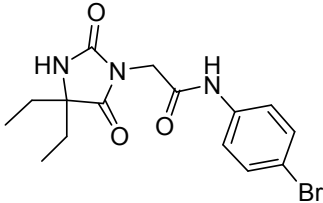
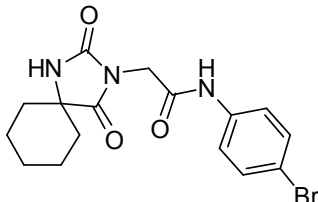
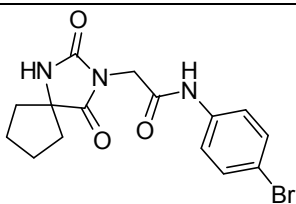
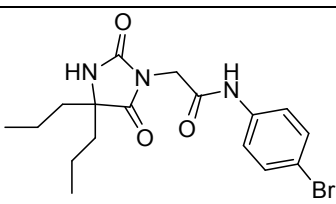
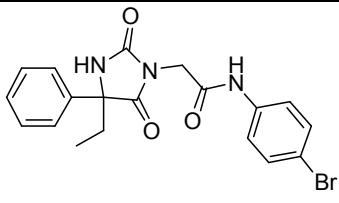
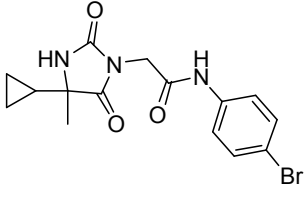
	1-(4-clorofenil)-3-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]decan-3-il) ureia	49 nM (0,98)
	1-(4-clorofenil)-3-(4-etil-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)ureia	157 nM (0,96)
	1-[4-metil-2,5-dioxo-4-(2-feniletil)imidazolidin-1-il]-3-fenilureia	223 nM (1,0)
	1-(8-metil-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]decan-3-il)-3-(p-tolil)ureia	363 nM (0,91)
	1-(2-fluorfenil)-3-[4-metil-2,5-dioxo-4-(2-feniletil)imidazolidin-1-il]ureia	258 nM (0,94)

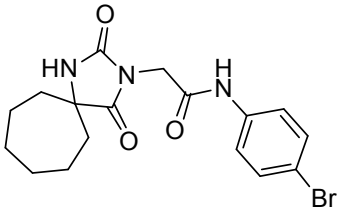
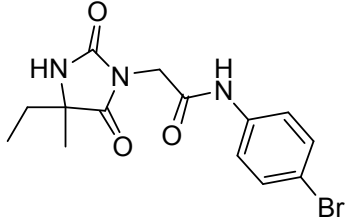
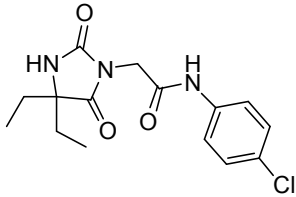
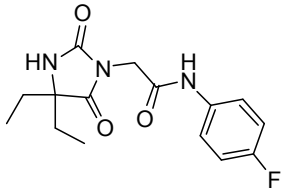
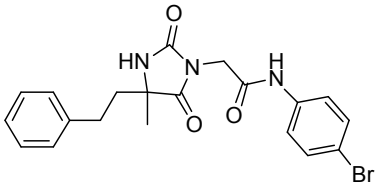
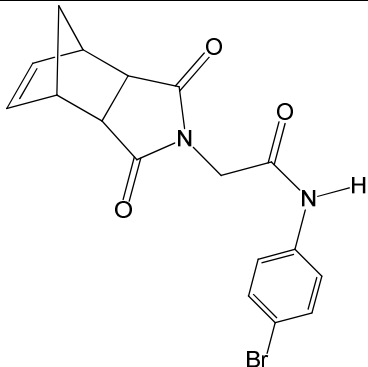
[76] Compostos da **Tabela 2** estão disponíveis a partir de Chemical Libraries como Aurora Fine Chemicals.

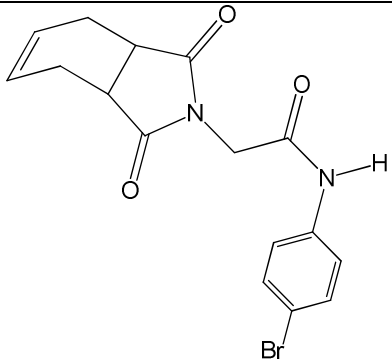
[77] Em outro aspecto, agonistas de FPR2 são compostos selecionados de **Tabela 3**:

Tabela 3

1.2 Estrutura	Nome IUPAC	FPR2 Ga16-CHO EC ₅₀ (eficácia)
---------------	------------	--

	N-(4-bromofenil)-2-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)acetamida	719 nM (0,94)
	N-(4-bromofenil)-2-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)acetamida	96 nM (0,98)
	N-(4-bromofenil)-2-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]dec-3-il)acetamida	738 nM (0,89)
	N-(4-bromofenil)-2-(2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4.4]non-3-il)acetamida	322 nM (0,96)
	N-(4-bromofenil)-2-(2,5-dioxo-4,4-dipropilimidazolidin-1-il)acetamida	645 nM (0,98)
	N-(4-bromofenil)-2-(4-etil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-1-il)acetamida	523 nM (0,83)
	N-(4-bromofenil)-2-(4-ciclopropil-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)acetamida	166 nM (0,84)

	N-(4-bromofenil)-2- (2,4-dioxo-1,3- diazaespiro[4,6]undec- 3-il)acetamida	679 nM (0,96)
	N-(4-bromofenil)-2-(4- etil-4-metil-2,5- dioxoimidazolidin-1- il)acetamida	485 nM (1,0)
	N-(4-clorofenil)-2- (4,4-dietil-2,5- dioxoimidazolidin-1- il)acetamida	314 nM (0,79)
	2-(4,4-dietil-2,5- dioxoimidazolidin-1- il)-N-(4- fluorfenil)acetamida	2771 nM (0,67)
	N-(4-bromofenil)-2-[4- metil-2,5-dioxo-4-(2- feniletil)imidazolidin- 1-il]acetamida	860 nM (0,88)
	N-(4-bromofenil)- 1,3,3a,4,7,7a-hexa- hidro-1,3-dioxo-4,7- metano-2H-isoindol-2- acetamida	575 (0,90)

	N-(4-bromofenil)- 1,3,3a,4,7,7a-hexa- hidro-1,3-dioxo-2H- isoindol-2-acetamida	395 (0,98)
---	---	---------------

[78] Os compostos da Tabela 3 estão disponíveis a partir de bibliotecas químicas, tais como Chemical Block Ltd.

[79] Em outra modalidade da invenção, são proporcionados métodos para tratamento de distúrbios associados com a modulação da FPR2.

[80] Tais métodos podem ser realizados, por exemplo, por administração a um sujeito em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da invenção.

[81] Utilidades terapêuticas da FPR2 são doenças inflamatórias oculares, incluindo, entre outras, degeneração macular relacionada com a idade úmida e seca (ARMD), uveíte, olho seco, queratite, doença alérgica ocular e as condições que afetam a parte posterior do olho, tais como a maculopatias e degeneração da retina, incluindo a degeneração macular relacionada com a idade não-exsudativa, degeneração macular relacionada à idade exsudativa, neovascularização de coroide, retinopatia diabética (proliferativa), retinopatia da prematuridade (ROP), neurorretinopatia macular aguda, coriorretinopatia serosa central, edema macular cistoide, e edema macular diabético; queratite infecciosa, queratite herpética, a angiogênese da córnea, linfangiogênese, uveíte, retinite, e coroidite como epiteliopatia de pigmento placoide

multifocal aguda, doença de Behcet, retinocoroidopatia infecciosa birdshot (sífilis, lyme, tuberculose, toxoplasmose), uveíte intermediária (pars planitis), coroidite multifocal, síndrome ponto branco evanescente múltiplo (mewds), sarcoidose ocular, esclerite posterior, coroidite serpiginosa, fibrose sub-retiniana e síndrome de uveíte, síndrome de Vogt-Koyanagi- e Harada; doenças vasculares/doenças exsudativas, como a doença arterial oclusiva da retina, oclusão da veia central da retina, edema macular cistoide, coagulação intravascular disseminada, oclusão do ramo da veia da retina, alterações de fundo de olho hipertensivas, síndrome isquêmica ocular, microaneurismas arteriais da retina, doença de Coat, telangiectasia parafoveal, hemi-oclusão da veia da retina, papiloflebite, oclusão da artéria central da retina, oclusão do ramo da artéria da retina, doença da artéria carótida (CAD), angeíte de ramos congelados, retinopatia falciforme e outras hemoglobinoopatias, estrias angioides, vitreoretinopatia exsudativa familiar e doença de Eales; condições traumáticas/cirúrgicas tais como oftalmia simpática, doenças da retina uveítico, descolamento da retina, trauma, cicatrização de feridas da córnea de pós-cirúrgico, condições causadas por laser, condições causadas por terapia fotodinâmica, fotocoagulação, hipoperfusão durante a cirurgia, retinopatia por radiação, e transplante de medula óssea retinopatia; distúrbios proliferativos tais como a retinopatia proliferativa do vítreo e membrana epirretiniana, e retinopatia diabética proliferativa; doenças infecciosas, como a histoplasmose ocular, toxocaríase ocular, síndrome de histoplasmose ocular presumida (POHS), endoftalmite, toxoplasmose, doenças da retina associadas à infecção por HIV, doença de coróide associada à infecção por HIV, doença uveítica associada à infecção por HIV, retinite viral, necrose aguda de retina,

necrose retiniana externa progressiva, doenças fúngicas da retina, a sífilis ocular, tuberculose ocular, neurorretinite subaguda difusa unilateral e miíase; doenças genéticas, como a retinite pigmentosa, doenças sistêmicas com distrofias de retina associadas, cegueira noturna congênita estacionária, distrofias de cone, doença de Stargardt e fundus flavimaculatus, doença de Best, distrofia do epitélio pigmentado da retina padrão, retinosquise ligada ao X, distrofia de fundo de Sorsby, maculopatia concêntrica benigna, distrofia cristalina do Bietti, e pseudoxantoma elástico; rasgos/orifícios da retina como descolamento de retina, orifício macular, e rotura gigante de retina; tumores, tais como a doença da retina associada com tumores, hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina, melanoma uveal posterior, hemangioma coroide, osteoma coroide, metástase de coroide, hamartoma combinado da retina e epitélio pigmentado da retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos do fundo ocular, astrocitoma da retina, tumores intra-oculares e linfoides; e diversas outras doenças que afetam a parte posterior do olho, como coroidopatia pontuada interior, epiteliopatia de pigmento placoide multifocal anterior aguda, degeneração da retina míope, e epitelite de pigmento de retina aguda, doenças inflamatórias sistêmicas, tais como acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana, doenças obstrutivas das vias respiratórias, infecções retrovirais mediadas por HIV, doenças cardiovasculares, incluindo doença da artéria coronária, distúrbios neurológicos neuroinflamatórios, dor e doenças imunológicas, asma, doenças alérgicas, inflamação, lúpus eritematoso sistêmico, psoríase, distúrbios do SNC, tais como a doença, artrite, sepse, doença inflamatória do intestino de Alzheimer, caquexia, angina de peito, inflamação, blefarite, MGD, cicatrização

dérmica de feridas pós-cirúrgico da córnea, queimaduras, rosácea, dermatite atópica, acne, psoríase, dermatite seborreica, queratoses actínicas, verrugas virais, fotoenvelhecimento da artrite reumatoide e doenças inflamatórias relacionadas, alopecia, glaucoma, oclusão do ramo da veia, degeneração macular viteliforme de Best, retinite pigmentosa, vitreorretinopatia proliferativa (PVR), e qualquer outra doença degenerativa dos fotorreceptores ou RPE (Perretti, Mauro et al. [parcial]Pharmacology & Therapeutics 127 (2010) 175-188.)

[82] Estes compostos são úteis para o tratamento de mamíferos, incluindo seres humanos, com uma gama de doenças e condições que são aliviadas pela modulação de FPR2: incluindo, entre outros, tratamento de degeneração macular relacionada com a idade úmida e seca (ARMD), a retinopatia diabética (proliferativa), retinopatia da prematuridade (ROP), edema macular, a uveíte, olho seco, a oclusão da veia da retina, edema macular cistoide, glaucoma, oclusão da veia ramo, Degeneração macular viteliforme de Best, retinite pigmentosa, vitreorretinopatia proliferativa (PVR), e de qualquer outra doença degenerativa dos fotorreceptores ou RPE.

[83] Em ainda uma outra modalidade da invenção, são fornecidos métodos para tratar distúrbios associados com a modulação do receptor FPRL-1. Tais métodos podem ser realizados, por exemplo, por administração a um sujeito em necessidade do mesmo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da invenção, ou qualquer combinação dos mesmos, ou de sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos, formas cristalinas e os isômeros individuais, enantiômeros, e diastereoisômeros destes.

[84] A quantidade real de composto a ser administrada em qualquer caso determinado será determinada por um médico tendo em conta as circunstâncias relevantes, tais como a gravidade da condição, da idade e peso do paciente, a condição física geral do paciente, a causa da condição, e a via de administração.

[85] O paciente será administrado com o composto por via oral em qualquer forma aceitável, tal como um comprimido, líquido, cápsula, pó e outros semelhantes, ou outras vias podem ser desejáveis ou necessárias, em particular se o paciente sofrer de náuseas. Tais outras vias podem incluir, sem exceção, transdérmica, parenteral, subcutânea, intranasal, por meio de um implante de stent, intratecal, intravítrea, tópica ocular, de volta para o olho, intramuscular, intravenosa, intrarretal e modos de liberação. Além disso, as formulações podem ser concebidas para retardar a libertação do composto ativo ao longo de um determinado período de tempo, ou para controlar cuidadosamente a quantidade de droga liberada a uma dada altura durante o curso da terapia.

[86] Em outra modalidade da invenção, são proporcionadas composições farmacêuticas incluindo pelo menos um composto da invenção em um transportador farmaceuticamente aceitável. A frase "farmaceuticamente aceitável" significa que o veículo, diluente ou excipiente deve ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não deletérios para o seu recipiente.

[87] As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser utilizadas sob a forma de um sólido, uma solução, uma emulsão, uma dispersão, uma mancha, uma micela, um lipossoma, e similares, em que a composição resultante contém um ou mais compostos da presente invenção, como ingrediente ativo, em mistura com um veículo orgânico ou inorgânico ou excipiente adequado para aplicações enterais

ou parenterais. Os compostos da invenção podem ser combinados, por exemplo, com os veículos usuais não tóxicos, farmacêuticamente aceitáveis para comprimidos, pastilhas, cápsulas, supositórios, soluções, emulsões, suspensões e qualquer outra forma adequada para uso. Os veículos que podem ser utilizados incluem glicose, lactose, goma de acácia, gelatina, manitol, pasta de amido, trissilicato de magnésio, talco, amido de milho, queratina, sílica coloidal, amido de batata, ureia, triglicerídeos de cadeia média, dextranos, e outros transportadores adequados para utilização na fabricação de preparações, na forma sólida, semissólida ou líquida. Além disso, agentes auxiliares, estabilizadores, espessantes e corantes e perfumes podem ser utilizados. Os compostos da invenção estão incluídos na composição farmacêutica numa quantidade suficiente para produzir o efeito desejado sobre o processo ou condição da doença.

[88] As composições farmacêuticas que contêm os compostos da invenção podem estar numa forma adequada para utilização oral, por exemplo, como comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós dispersíveis ou grânulos, emulsões, cápsulas duras ou moles, ou xaropes ou elixires. As composições destinadas a utilização oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados a partir do grupo que consiste em um agente edulcorante tal como sacarose, lactose, ou sacarina, aromatizantes agentes de ligação tais como hortelã-pimenta, óleo de gaultéria ou de cereja, agentes corantes e agentes conservantes a fim de proporcionar preparações farmacêuticamente elegantes e saborosas. Os comprimidos que contêm os compostos da invenção em mistura com excipientes não tóxicos e farmacêuticamente aceitáveis também podem ser

fabricadas por métodos conhecidos. Os excipientes utilizados podem ser, por exemplo, (1) diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, fosfato de cálcio lactose ou fosfato de sódio; (2) agentes de granulação e de desintegração como o amido de milho, amido de batata ou ácido algínico; (3) agentes ligantes tais como goma tragacanta, amido de milho, gelatina ou acácia, e (4) agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e assim proporcionar uma ação sustentada durante um período mais longo. Por exemplo, um material de retardamento no tempo tal como monoestearato de gliceril ou diestearato de gliceril podem ser empregados.

[89] Em alguns casos, formulações para utilização oral podem estar na forma de cápsulas de gelatina dura, em que os compostos da invenção são misturados com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino. Estes podem também estar na forma de cápsulas de gelatina mole, em que os compostos da invenção são misturados com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite.

[90] As composições farmacêuticas que contêm os compostos da invenção podem estar numa forma adequada para utilização tópica, por exemplo, como suspensões oleosas, como soluções ou suspensões em líquidos aquosos ou líquidos não aquosos, ou como emulsões líquidas de óleo-em-água ou água-em-óleo.

[91] As composições farmacêuticas podem ser preparadas combinando uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de acordo com a presente invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como um ingrediente ativo com os excipientes farmacêuticos oftalmicamente

aceitáveis convencionais e por uma preparação de dosagem unitária adequada para utilização ocular tópica. A quantidade terapeuticamente eficaz é tipicamente entre cerca de 0,001 e cerca de 5% (p/v), de preferência cerca de 0,001 a cerca de 2,0% (p/v), em formulações líquidas.

[92] Para aplicação oftálmica, de preferência, as soluções são preparadas utilizando uma solução salina fisiológica como veículo principal. O pH de tais soluções oftálmicas deverá preferencialmente ser mantido entre 4,5 e 8,0, com um sistema tampão apropriado, um pH neutro, sendo preferencial, mas não essencial. As formulações podem também conter conservantes convencionais aceitáveis, estabilizantes e surfactantes farmacêuticamente aceitáveis.

[93] Os conservantes preferidos que podem ser utilizados nas composições farmacêuticas da presente invenção incluem, entre outros, cloreto de benzalcônio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico e nitrato fenilmercúrico.

[94] Um surfactante preferencial é, por exemplo, Tween 80. Da mesma forma, vários veículos preferenciais podem ser utilizados nas preparações oftálmicas da presente invenção. Estes veículos incluem, entre outros, álcool polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulose, poloxâmeros, carboximetilcelulose, hidroxietilcelulose ciclodextrina e água purificada.

[95] Ajustadores de tonicidade podem ser adicionados conforme necessário ou conveniente. Eles incluem, entre outros, sais, particularmente, cloreto de sódio, cloreto de potássio, manitol e glicerina, ou qualquer outro regulador de tonicidade oftalmicamente aceitável adequado.

[96] Vários tampões e meios para ajustar o pH podem ser usados, desde que a preparação resultante seja oftalmicamente aceitável. Deste modo, os tampões incluem tampões acetato, tampões citrato, tampões fosfato e tampões

borato. Ácidos ou bases podem ser usados para ajustar o pH destas formulações, se necessário.

[97] De um modo semelhante um antioxidante oftalmicamente aceitável, para utilização na presente invenção inclui, entre outros, metabissulfito de sódio, tiosulfato de sódio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

[98] Outros componentes excipientes que podem ser incluídos nas preparações oftálmicas são os agentes quelantes. O agente quelante preferencial é o edentato dissódico, embora outros agentes quelantes também possam ser utilizados em vez de ou em conjunto com ele.

[99] Os ingredientes são normalmente utilizados nas seguintes quantidades:

Ingrediente	Quantidade (% p/v)
ingrediente ativo	cerca de 0,001-5
conservante	0-0,10
veículo	0-40
ajustador de tonicidade	0-10
tampão	0,01-10
ajustador de pH	q.s. pH 4,5-7,8
antioxidante	conforme necessário
surfactante	conforme necessário
água purificada	para preparar 100%

[100] A dose eficaz dos compostos ativos da presente invenção depende do composto específico e da condição a ser tratada; a seleção da dose adequada está dentro dos conhecimentos do especialista na técnica. As formulações oftálmicas da presente invenção são convenientemente embaladas em formas adequadas para uma aplicação doseada, tal como em recipientes equipados com um conta-gotas, para facilitar a aplicação no olho. Os recipientes adequados para a aplicação gota a gota são

normalmente feitos de material adequado inerte, plástico não tóxico, e, geralmente, contêm entre cerca de 0,5 e cerca de 15 ml de solução. Uma embalagem pode conter uma ou mais doses unitárias. Especialmente as soluções isentas de conservantes são muitas vezes formuladas em recipientes não re-vedáveis contendo até cerca de dez, de preferência até cerca de cinco unidades de doses, em que uma dose unitária típica é de uma a cerca de 8 gotas, de preferência uma a cerca de 3 gotas. O volume de uma gota é normalmente cerca de 20-35 µl.

[101] As composições farmacêuticas podem estar sob a forma de uma suspensão injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com métodos conhecidos usando agentes dispersantes ou molhantes e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução estéril injetável ou suspensão em um diluente parenteralmente aceitável não tóxico ou solvente, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Óleos estéreis, fixos são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este fim qualquer óleo fixo brando pode ser empregado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos, ácidos graxos (incluindo ácido oleico), óleos vegetais que ocorrem naturalmente como óleo de sésamo, óleo de coco, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, etc, ou veículos graxos sintéticos como o oleato de etila ou semelhantes. Tampões, conservantes, antioxidantes e semelhantes podem ser incorporados como necessário.

[102] Os compostos da invenção também podem ser administrados na forma de supositórios para administração retal da droga. Estas composições podem ser preparadas misturando os compostos da invenção com um excipiente não irritante adequado, tais como manteiga de cacau, ésteres de glicerídeos sintéticos de polietilenoglicóis, que são

sólidos a temperaturas normais, mas liquefazem e/ou dissolvem na cavidade retal para liberar a droga.

[103] Uma vez que os doentes podem apresentar uma grande variação da gravidade dos sintomas e cada droga tem as suas características terapêuticas únicas, o modo preciso de administração e dosagem empregados para cada sujeito é deixada ao critério do médico.

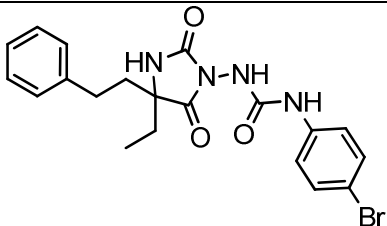
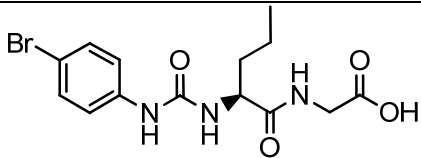
[104] Os compostos e as composições farmacêuticas aqui descritas são úteis como medicamentos em mamíferos, incluindo seres humanos, para o tratamento de doenças e/ou atenuações de condições que respondem ao tratamento por agonistas ou antagonistas funcionais de FPR2. Assim, em outras modalidades da invenção, são fornecidos métodos para tratar um distúrbio associado com modulação de FPR2. Tais métodos podem ser realizados, por exemplo, por administração a um sujeito em necessidade do mesmo de uma composição farmacêutica contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da invenção. Tal como aqui utilizado, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade da composição farmacêutica que irá desencadear a resposta biológica ou médica de um sujeito em necessidade do mesmo que está sendo procurada pelo investigador, veterinário, médico ou outro clínico. Em algumas modalidades, o sujeito em necessidade do mesmo é um mamífero. Em algumas modalidades, o mamífero é humano.

Materiais e métodos

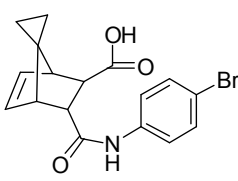
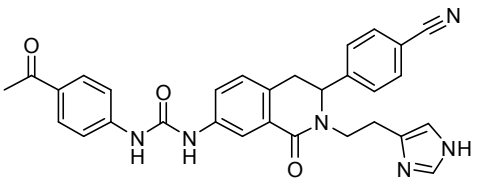
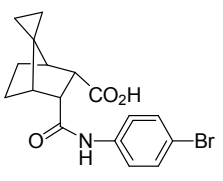
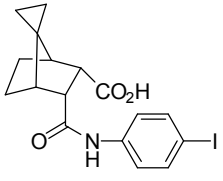
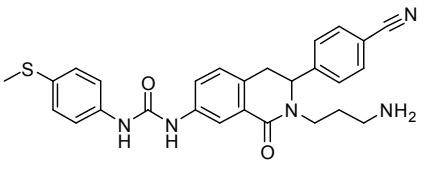
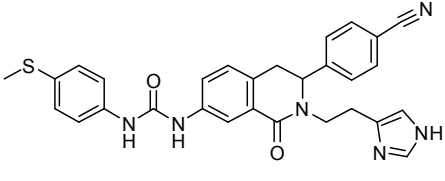
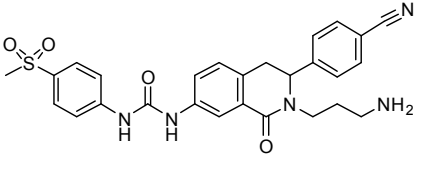
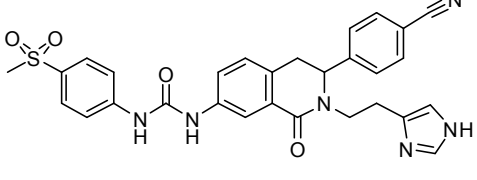
[105] Seria esperado que agonistas FPR2 têm um impacto significativo em muitos tipos diferentes de inflamação ocular, mas foram exemplificados, demonstrando atividade anti-inflamatória em uveíte induzida por endotoxina em ratos (Figuras 1 e 2). A atividade anti-inflamatória neste modelo foi exemplificada com os agonistas FPR2 descritos na **Tabela 4**.

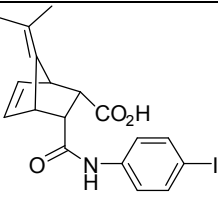
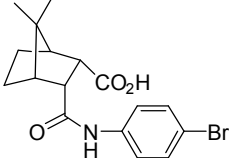
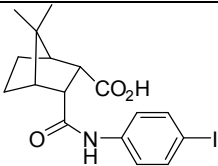
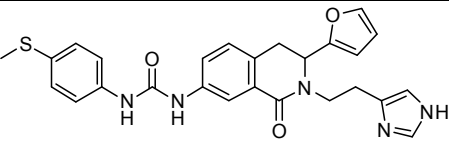
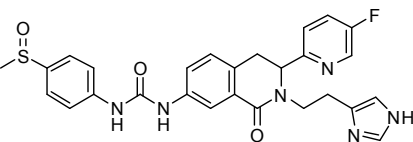
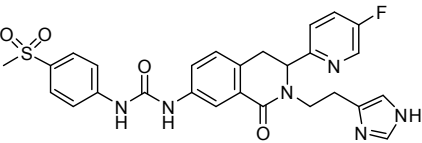
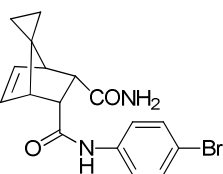
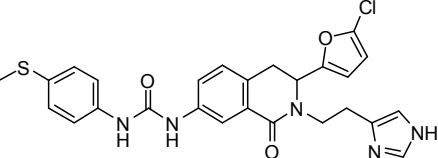
[106] FLIPR: Foram utilizadas células HEK-Gα16 estavelmente expressando o receptor humano FPR2. As células foram plaqueadas em placas revestidas com poli-D-lisina com 384 poços a uma densidade de 18.000 células por cavidade, um dia antes do uso. O meio de crescimento foi meio DMEM suplementado com 10% de soro fetal bovino (FBS), 1% de antibiótico-antimicótico, 50 µg/ml de higromicina e 400 µg/mL de geneticina. No dia do experimento, as células foram lavadas duas vezes com solução salina equilibrada de Hank suplementada com HEPES 20 mM (tampão HEPES/HBSS). As células foram então carregadas com 2µm de corante Fluo-4 diluído no tampão de HBSS/Hepes e incubadas a 37 ° C durante 40 minutos. Corante extracelular foi removido por lavagem das placas de células quatro vezes antes de colocar as placas no FLIPR (Leitor de Placa de imagem Fluorimétrica, Molecular Devices). Os ligantes foram diluídos em tampão HBSS/Hepes e preparados em microplacas de 384 poços. Dados para respostas Ca^{+2} foram obtidas em unidades de fluorescência relativa.

Tabela 4

Número composto	Estrutura	Nome IUPAC	FPR2 EC ₅₀ (eficácia)
1		1-(4-bromofenil)-3-[4-etil-2,5-dioxo-4-(2-feniletil)imidazolidin-1-il]ureia	3,0 (0,96)
2		Ácido 2-((2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil)amino)pentan-3-ol	2 (0,91)

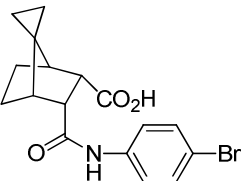
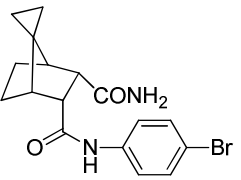
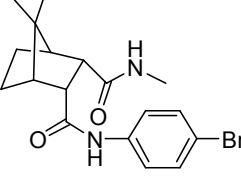
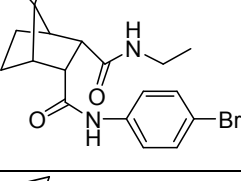
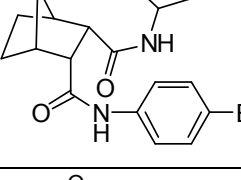
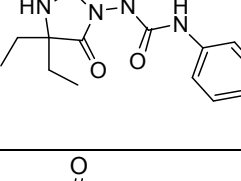
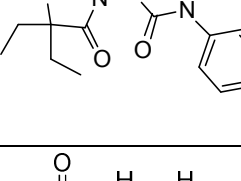
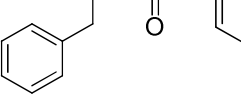
3		Ácido $\{[(2S,3S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino\}$ acético	1,98 (1,0)
4		1-(4-bromofenil)-3-[4-etil-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-1-il]ureia	6,7 (0,90)
5		Ácido $(2S,3S)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanoico$	31 (0,96)
6		Ácido $2-[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino-2-metilpropanoico$	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-oxoazepan-3-il)-3-fenilpropanamida	11 nM (0,89)
11		Ácido $3-[(4-iodofenil)carbamoil]spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-5-eno-2-carboxílico$	1,6 nM (1,00)

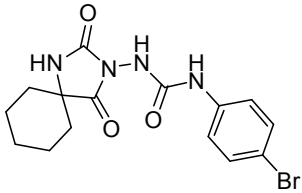
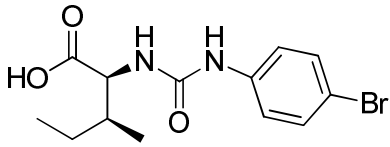
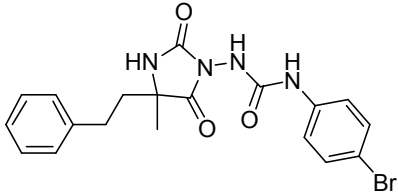
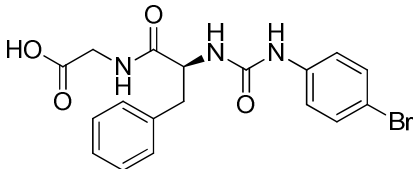
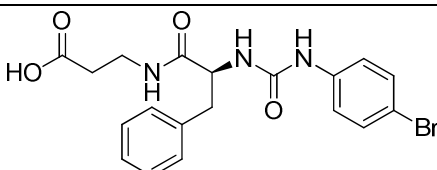
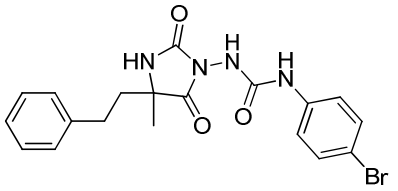
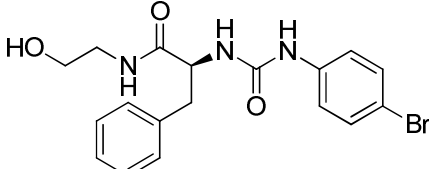
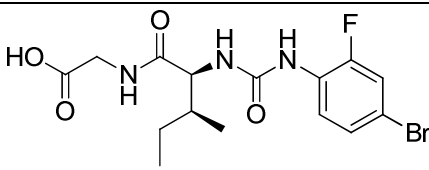
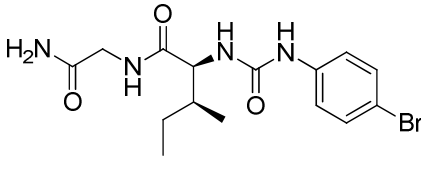
12		Ácido 3-[(4-bromofenil)carbamoil]spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-5-eno-2-carboxílico	4 nM (0,97)
13		1-(4-acetilfenil)-3-{3-(4-cianofenil)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il}ureia	11 nM (0,80)
14		Ácido rel-(2R,3S)-3-[(4-bromofenil)carbamoil]spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-2-carboxílico	4 nM (0,90)
15		Ácido 3-[(4-iodofenil)carbamoil]spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-2-carboxílico	0,60 nM (0,87)
16		1-[2-(3-aminopropil)-3-(4-cianofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]-3-[4-(metilsulfanil)fenil]ureia	2,5 nM (0,70)
17		1-{3-(4-cianofenil)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il}-3-[4-(metilsulfanil)fenil]ureia	5,5 nM (0,92)
18		1-[2-(3-aminopropil)-3-(4-cianofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]-3-[4-(metilsulfonil)fenil]ureia	10 nM (0,86)
19		1-{3-(4-cianofenil)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il}-3-[4-(metilsulfonil)fenil]ureia	20 nM (1,00)

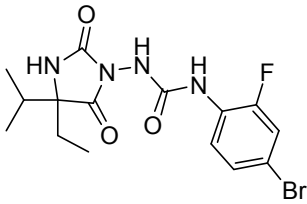
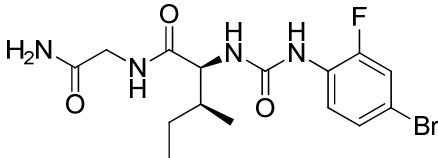
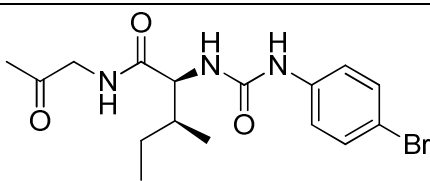
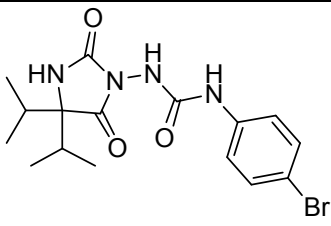
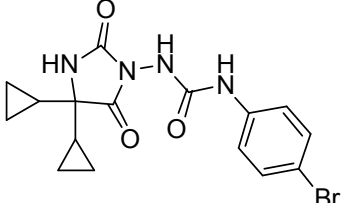
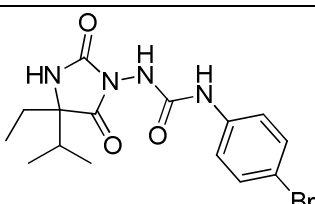
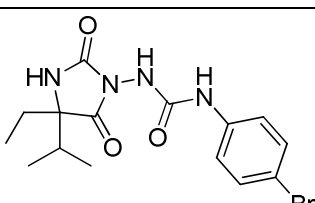
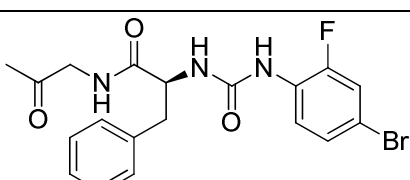
20		Ácido 3-[(4-iodofenil)carbamoil]-7-(propan-2-ilidene)biciclo[2.2,1]hept-5-eno-2-carboxílico	11 nM (0,94)
21		Ácido 3-[(4-bromofenil)carbamoil]-7,7-dimetilbiciclo[2.2,1]heptano-2-carboxílico	10 nM (0,85)
22		Ácido 3-[(4-iodofenil)carbamoil]-7,7-dimetilbiciclo[2.2,1]heptano-2-carboxílico	1,7 nM (0,97)
23		1-{3-[(furan-2-il)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il}-3-[4-(metilsulfanil)fenil]ureia	19 nM (0,83)
24		1-{3-[(5-fluorpiridin-2-il)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il}-3-[4-(metilsulfinil)fenil]ureia	11,8 nM (0,93)
25		1-{3-[(5-fluorpiridin-2-il)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il}-3-[4-(metilsulfonil)fenil]ureia	10,5 nM (1,0)
26		N-(4-bromofenil)espiro[biciclo[2.2,1]heptano-7,1'-ciclopropano]-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-tetra-hidroisoquinolin-7-il}-3-[4-(metilsulfanil)fenil]ureia	17 nM (0,81)

28		1-{3-(6-cloropiridin-3-il)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il}-3-[4-(metilsulfanil)fenil]ureia	6,3 nM (0,89)
29		Ácido 3-{[4-(metilsulfanil)fenil]carbamoil}spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-2-carboxílico	7 nM (0,96)
30		N-(4-bromofenil)spiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-2,3-dicarboxamida	2,5 nM (0,96)
31		Ácido 3-{[4-(metilsulfanil)fenil]carbamoil}espiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-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-tetra-hidroisoquinolin-7-il}-3-[4-(metilsulfanil)fenil]ureia	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-tetra-hidroisoquinolin-7-il}-3-[4-(metilsulfonil)fenil]ureia	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-iodofenil)-7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxamida	2,6 nM (0,81)

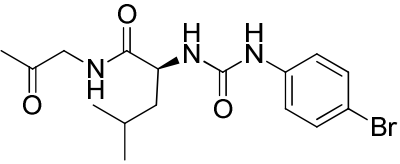
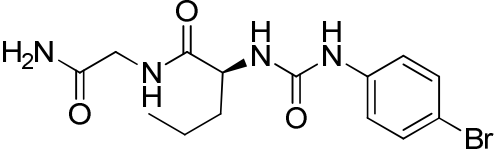
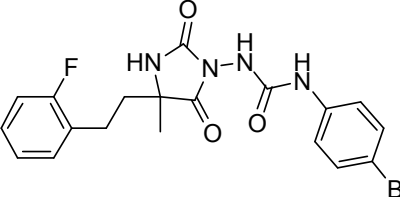
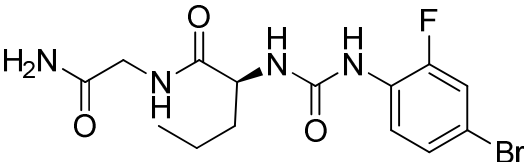
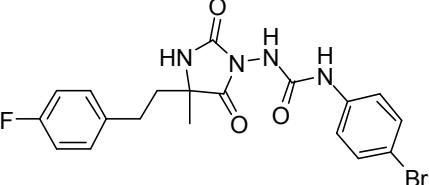
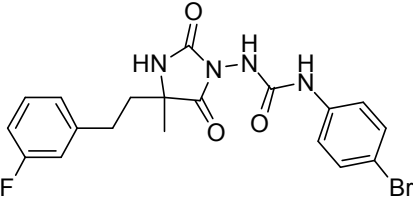
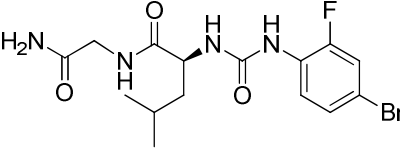
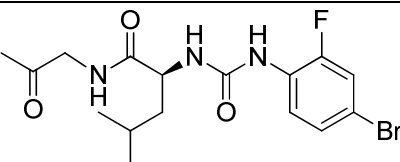
36		(+)-1-[(3R)-2-(3-aminopropil)-3-(4-cianofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]-3-[4-(metilsulfanil)fenil]ureia	3,3 nM (0,97)
37		7,7-dimetil-N-[4-(metilsulfanil)fenil]biciclo[2.2,1]heptano-2,3-dicarboxamida	17 nM (0,85)
38		N-(4-iodofenil)spiro[biciclo[2.2,1]heptano-7,1'-ciclopropano]-2,3-dicarboxamida	1,9 nM (0,95)
39		N-(4-iodofenil)espiro[biciclo[2.2.1]heptano-7,1'-ciclopropano]-5-eno-2,3-dicarboxamida	1,6 nM (0,90)
40		(+) tert-butil {3-[(3R)-3-(4-cianofenil)-7-({[4-(metilsulfinil)fenil]carbamoil}amino)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]propil}carbamato	103 nM (0,91)
41		(+) 1-[(3R)-2-(3-aminopropil)-3-(4-cianofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]-3-[4-(metilsulfinil)fenil]ureia	10,6 nM (0,94)
42		1-[2-(3-aminopropil)-3-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]-3-[4-(metilsulfanil)fenil]ureia	15 nM (1,00)
43		1-[2-(3-aminopropil)-3-(4-cianofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-il]-3-(4-iodofenil)ureia	13,7 nM (0,94)

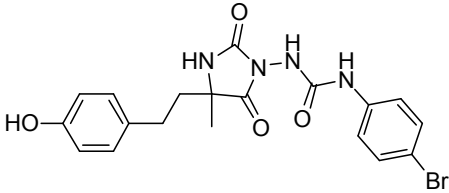
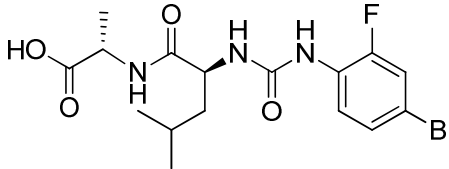
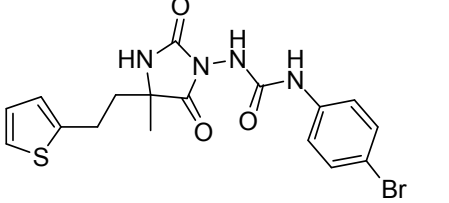
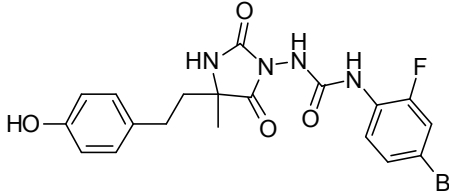
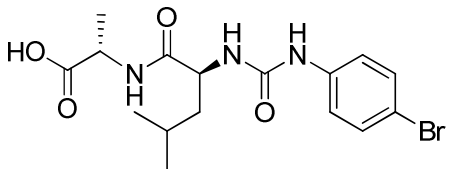
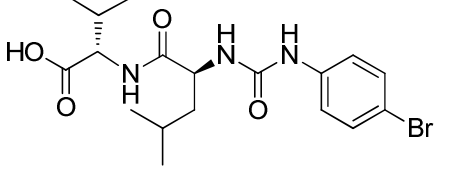
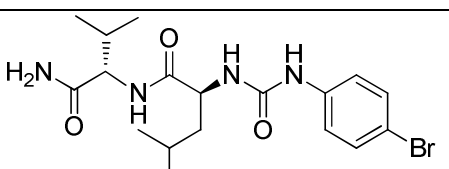
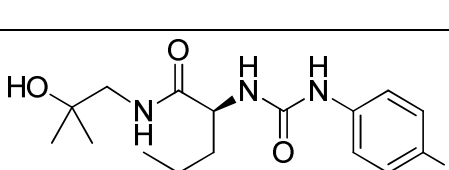
44		Ácido (+) (2S,3R)-3-[(4-bromofenil)carbamoil]spiro[biciclo[2.2,1]heptano-7,1'-ciclopropano]-2-carboxílico	<1 nM (0,98)
45		(-) N-(4-bromofenil)espiro[biciclo[2.2,1]heptano-7,1'-ciclopropano]-2,3-dicarboxamida	<1 nM (0,91)
46		N-(4-bromofenil)-N'-metilspiro[biciclo[2.2,1]heptano-7,1'-ciclopropano]-2,3-dicarboxamida	8,5 nM (1,0)
47		N-(4-bromofenil)-N'-etilspiro[biciclo[2.2,1]heptano-7,1'-ciclopropano]-2,3-dicarboxamida	9,3 nM (1,0)
48		N-(4-bromofenil)-N'-(propan-2-il)espiro[biciclo[2.2,1]heptano-7,1'-ciclopropano]-2,3-dicarboxamida	6,7 nM (1,0)
49		1-(4-bromofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)ureia	11,5 nM (0,98)
50		1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(4,4-dietil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)ureia	15,7 nM (1,0)
51		Ácido (2S)-2-[(4-iodofenil)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)ureia	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-feniletil)imidazolidin-1-il]ureia	5,1 nM (0,87)
55		Ácido {(2S)-2-([(4-bromofenil)carbamoil]amino)-3-fenilpropanoil]amino}acético	7,7 nM (0,99)
56		Ácido 3-([(2S)-2-([(4-bromofenil)carbamoil]amino)-3-fenilpropanoil]amino}propanoico	18 nM (0,98)
57		(+) 1-(4-bromofenil)-3-[4-metil-2,5-dioxo-4-(2-feniletil)imidazolidin-1-il]ureia	3,2 nM (0,93)
58		(2S)-2-([(4-bromofenil)carbamoil]amino)-N-(2-hidroxyetil)-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)

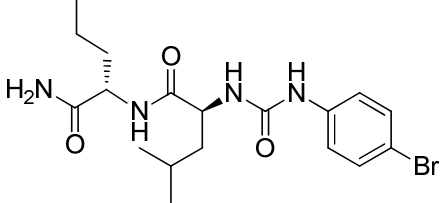
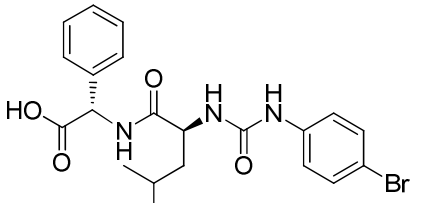
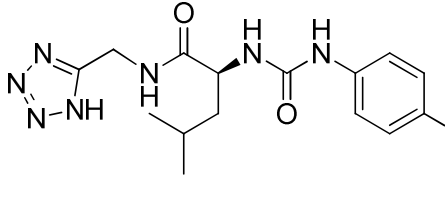
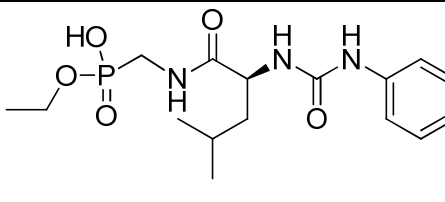
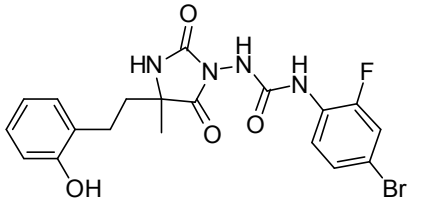
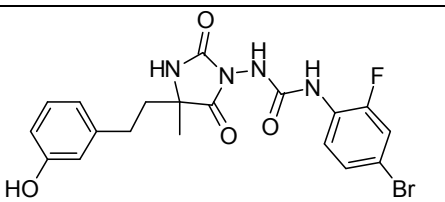
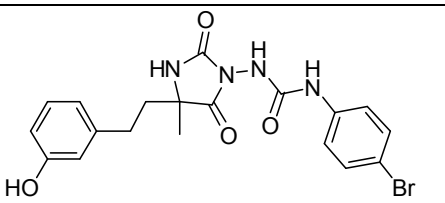
61		1-(4-bromo-2-fluorophenil)-3-[4-etil-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-1-il]ureia	9,2 nM (0,97)
62		(2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[4-(4-bromo-2-fluorophenil)carbamoil]amino]-3-metilpentanamida	10,3 nM (1,0)
63		(2S,3S)-2-[[4-(4-bromofenil)carbamoil]amino]-3-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida	10,5 nM (0,97)
64		1-(4-bromofenil)-3-[2,5-dioxo-4,4-di(propan-2-il)imidazolidin-1-il]ureia	3,8 nM (1,0)
65		1-(4-bromofenil)-3-(4,4-diciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)ureia	14,3 nM (1,0)
66		(+)-1-(4-bromofenil)-3-[4-etil-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-1-il]ureia	4,3 nM (0,96)
67		(-)-1-(4-bromofenil)-3-[4-etil-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-1-il]ureia	3,3 nM (1,0)
68		(2S)-2-[[4-(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-feniletil)imidazolidin-1-il]ureia	13,4 nM (0,91)
70		Ácido (2S)-2-[[4-(4-bromofenil)carbamoil]amino]pentanoico	7,1 nM (1,0)
71		(2S)-2-[[4-(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]-N-(2-hidroxi-etil)-3-fenilpropanamida	15,6 nM (0,98)
72		metil [[(2S)-2-[[4-(4-bromofenil)carbamoil]amino]pentanoil]amino]acetato	16,4 nM (0,86)
73		propan-2-il [[(2S)-2-[[4-(4-bromofenil)carbamoil]amino]pentanoil]amino]acetato	14,5 nM (1,0)
74		Ácido [[(2S)-2-[[4-(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino]pentanoil]amino]acético	4,1 nM (0,91)
75		(2S)-2-[[4-(4-bromofenil)carbamoil]amino]-N-(2-hidroxi-etil)-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}ureia	5,2 nM (0,99)
77		(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[4-(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanamida	1,1 nM (1,0)

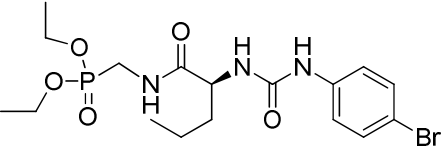
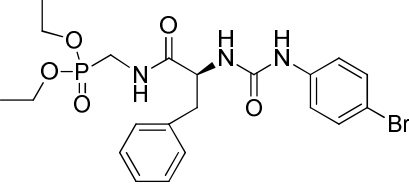
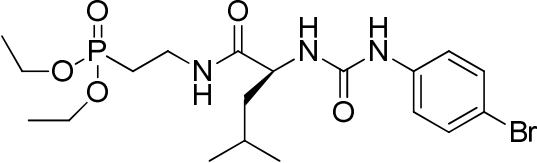
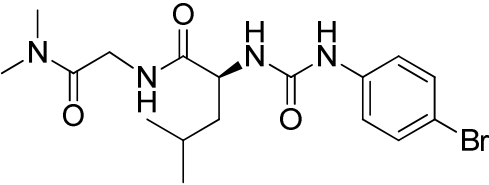
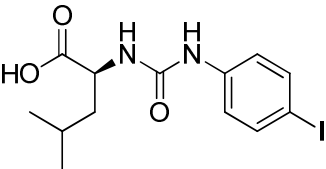
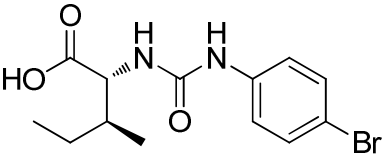
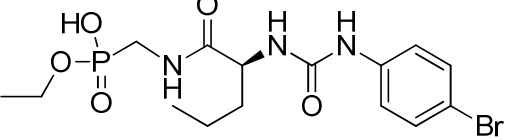
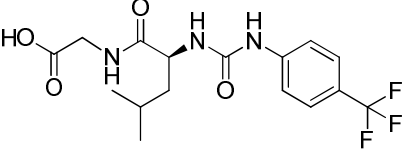
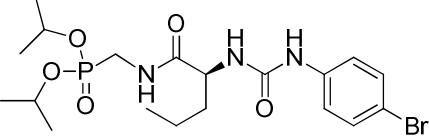
78		(2S)-2-([(4-bromofenil)carbamoil]amino)-4-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida	4,7 nM (0,82)
79		(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-([(4-bromofenil)carbamoil]amino)pentanamida	2,5 nM (0,97)
80		1-(4-bromofenil)-3-{4-[2-(2-fluorofenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}ureia	14,3 nM (99)
81		(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-([(4-bromo-2-fluorofenil)carbamoil]amino)pentanamida	5,2 nM (0,96)
82		1-(4-bromofenil)-3-{4-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}ureia	16,3 nM (1,0)
83		1-(4-bromofenil)-3-{4-[2-(3-fluorofenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}ureia	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)

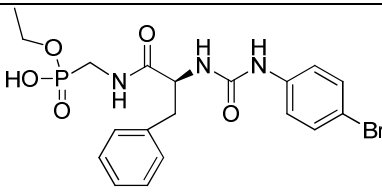
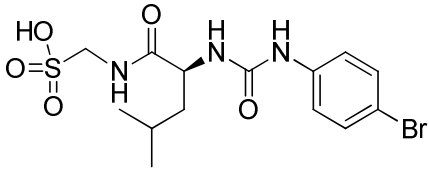
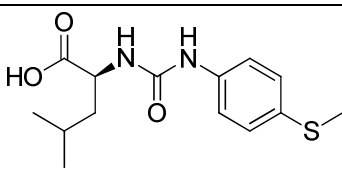
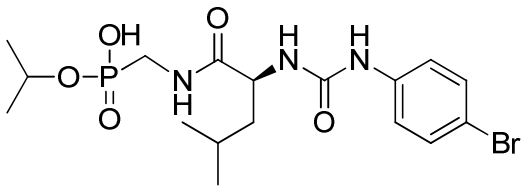
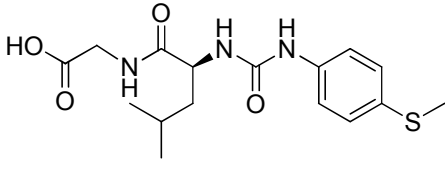
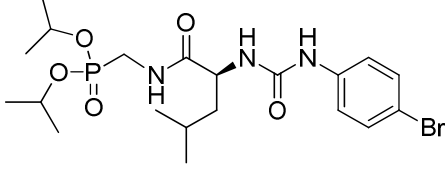
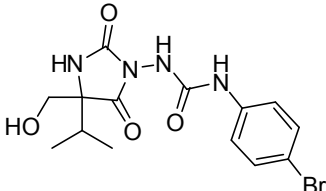
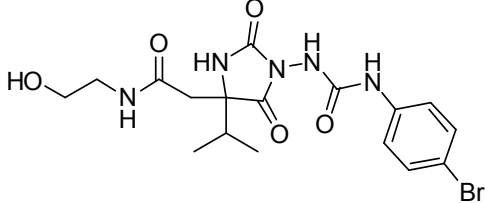
86		1-(4-bromofenil)-3-{4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}ureia	13,3 nM (1,0)
87		Ácido (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorfenil]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]propanoico	12,1 nM (0,95)
88		1-(4-bromofenil)-3-{4-metil-2,5-dioxo-4-[2-(thiophen-2-il)etil]imidazolidin-1-il}ureia	7,9 nM (0,94)
89		1-(4-bromo-2-fluorfenil)-3-{4-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}ureia	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-[[[4-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)

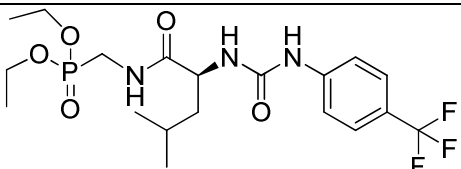
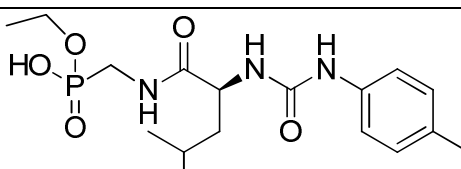
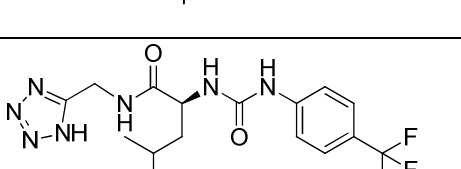
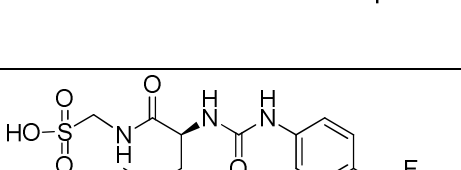
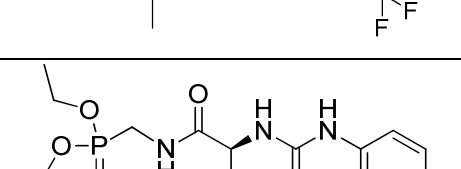
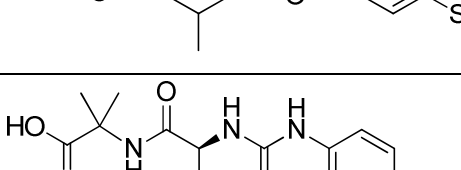
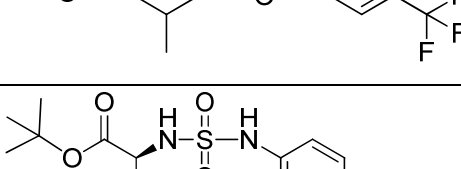
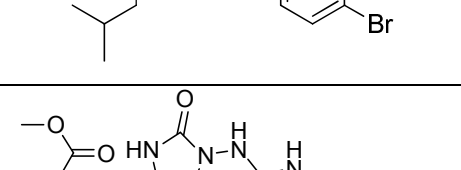
94		(2S)-2-([(4-bromofenil)carbamoil]amino)-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-4-metilpentanamida	7,4 nM (0,96)
95		(2S)-2-([(4-bromofenil)carbamoil]amino)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-metilpentanamida	5,1 nM (0,98)
96		(2S)-2-([(4-bromofenil)carbamoil]amino)-N-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]-4-metilpentanamida	3,0 nM (1,0)
97		1-(4-bromofenil)-3-{4-metil-4-[2-(5-metilfuran-2-il)etil]-2,5-dioximidazolidin-1-il}ureia	3,5 nM (0,95)
98		1-(4-bromo-2-fluorfenil)-3-{4-[2-(3-fluor-4-hidroxiifenil)etil]-4-metil-2,5-dioximidazolidin-1-il}ureia	7,4 nM (0,91)
99		1-(4-bromofenil)-3-{4-[2-(3-fluor-4-hidroxiifenil)etil]-4-metil-2,5-dioximidazolidin-1-il}ureia	8,0 nM (1,0)
100		tert-butil (2S)-2-([(2S)-2-([(4-bromofenil)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino)pentanoato	13,0 nM (1,0)
101		Ácido (2S)-2-([(2S)-2-([(4-bromofenil)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino)pentanoico	1,0 nM (0,95)

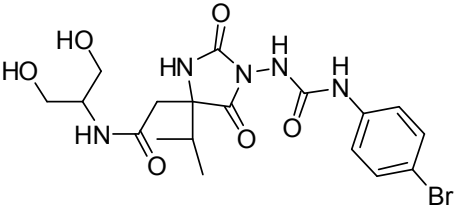
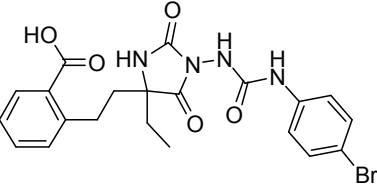
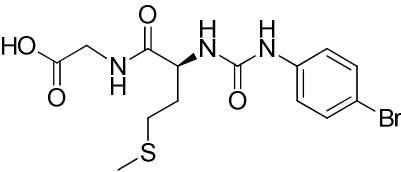
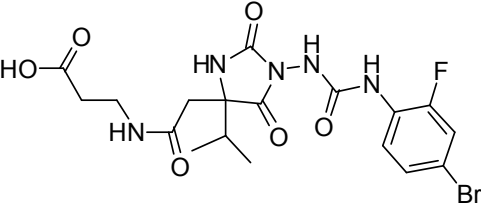
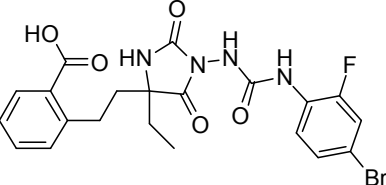
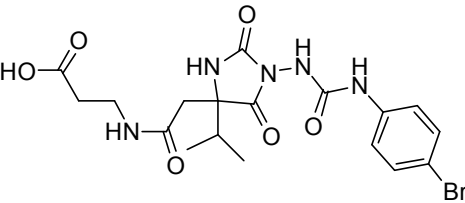
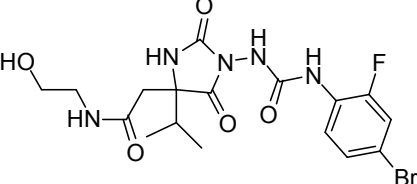
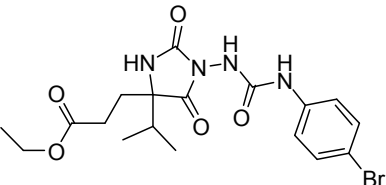
102		(2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopentan-2-yl]-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino-4-metilpentanamida	7,3 nM (0,99)
103		Ácido (2S)-{[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino-4-metilpentanoil]amino}(fenil)etanoico	9,1 nM (1,0)
104		(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino-4-metil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)pentanamida	2,3 nM (0,81)
105		etil hidrogênio ({[(2S)-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino-4-metilpentanoil]amino}metil)fosfonato	0,95 nM (0,88)
106		1-(4-bromo-2-fluorfenil)-3-{4-[2-(2-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioximidazolidin-1-il}ureia	4,0 nM (0,91)
107		1-(4-bromo-2-fluorfenil)-3-{4-[2-(3-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioximidazolidin-1-il}ureia	2,2 nM (0,79)
108		1-(4-bromofenil)-3-{4-[2-(3-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioximidazolidin-1-il}ureia	2,1 nM (1,0)

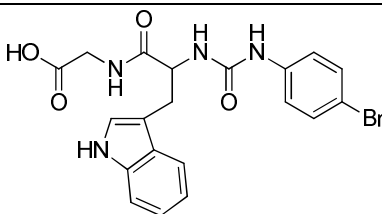
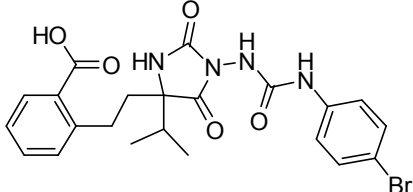
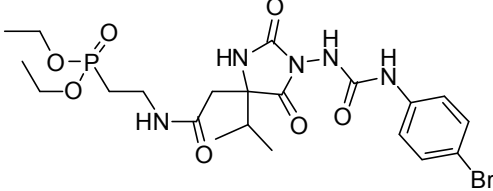
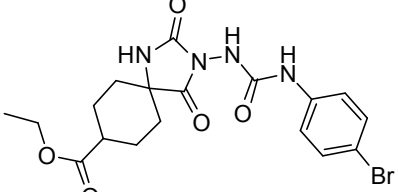
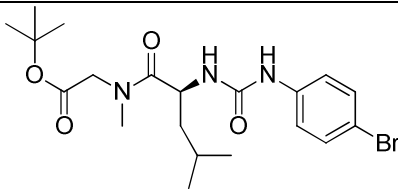
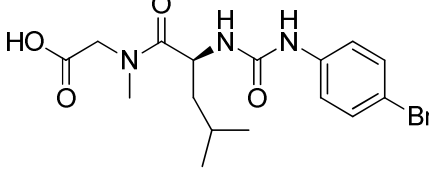
109		1-(4-bromofenil)-3-{4-[2-(2-hidroxifenil)etil]-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}ureia	0,97 nM (0,93)
110		Ácido 2-{[(4-bromofenil)carbamoil]amino}-2,4-dimetilpentanoico	19,4 nM (0,98)
111		Ácido [(2-{[(4-bromofenil)carbamoil]amino}-2,4-dimetilpentanoil)amino]acético	19,1 nM (0,99)
112		dietil (([(2S)-2-{[(4-bromofenil)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}metil)fosfonato	0,48 nM (0,95)
113		Ácido (2-{[(4-bromofenil)carbamoil]amino}-2-etilbutanoil)amino]acético	18,7 nM (1,0)
114		dietil (([(2S,3S)-2-{[(4-bromofenil)carbamoil]amino}-3-metilpentanoil]amino}metil)fosfonato	2,9 nM (1,0)
115		etil hidrogênio (([(2S,3S)-2-{[(4-bromofenil)carbamoil]amino}-3-metilpentanoil]amino}metil)fosfonato	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		diethyl ((2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino}pentanoil]amino}metil)fosfonato	0,27 nM (1,0)
118		diethyl ((2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino}-3-fenilpropanoil]amino}metil)fosfonato	16,1 nM (0,93)
119		diethyl (2-((2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}etil)fosfonato	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-iodofenil)carbamoil]amino}-4-metilpentanoico	4,0 nM (0,93)
122		ácido (2R,3R)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino}-3-metilpentanoico	10 M (0,59)
123		etil hidrogênio (((2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino}pentanoil]amino}metil)fosfonato	1 nM (0,96)
124		Ácido (((2S)-4-metil-2-((4-(trifluormetil)fenil]carbamoil]amino}pentanoil]amino}acético	1,8 nM (1,0)
125		dipropan-2-il (((2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino}pentanoil]amino}metil)fosfonato	1,2 nM (1,0)

126		etil hidrogênio (((2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino)-3-fenilpropanoil]amino)metil)fosfonato	16,0 nM (1,0)
127		Ácido (((2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino)metanossulfônico	2,0 nM (0,91)
128		Ácido (2S)-4-metil-2-((4-(metilsulfanil)fenil]carbamoil]amino)pentanoico	16,8 nM (0,92)
129		propan-2-il hidrogênio (((2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino)pentanoil]amino)metil)fosfonato	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		dipropan-2-il (((2S)-2-((4-bromofenil)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino)metil)fosfonato	4,0 nM (1,0)
132		1-(4-bromofenil)-3-[4-(hidroximetil)-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-1-il]ureia	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		dietil {{{(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluormetil)fenil]carbamoil}amino)p entanoil]amino}metil)fosfonato	5,5 nM (0,97)
135		etil hidrogênio {{{(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluormetil)fenil]carbamoil}amino)p entanoil]amino}metil)fosfonato	1,9 nM (0,91)
136		(2S)-4-metil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-2-({[4-(trifluormetil)fenil]carbamoil}amino)p entanamida	3,7 nM (0,96)
237		Ácido {{{(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluormetil)fenil]carbamoil}amino)p entanoil]amino}metanossulfônico	1,9 nM (0,99)
138		dietil {{{(2S)-4-metil-2-({[4-(metilsulfanil)fenil]carbamoil}amino)p entanoil]amino}metil)fosfonato	3,5 nM (0,91)
139		Ácido 2-metil-2-{{{(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluormetil)fenil]carbamoil}amino)p entanoil]amino}propanoico	2,5 nM (0,92)
140		tert-butil (2S)-2-{{{[4-bromofenil]sulfamoil]amino}-4-metilpentanoato	NA
141		metil 2-[2-(1-{{{[4-bromofenil]carbamoil}amino]-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il}etil]benzoato	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-fluorfenil)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-fluorfenil)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-fluorfenil)carbamoil]amino]-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]-N-(2-hidroxi-etil)acetamida	6,9 nM (0,98)
149		etil 3-[1-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]acetil]amino}propanoico	6,6 nM (0,94)

		il]propanoato	
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		dietil [2-([1-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-2,5-dioxo-4-(propan-2-il)imidazolidin-4-il]acetil}amino}etil]fosfonato	11 nM (1,0)
153		etil 3-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-2,4-dioxo-1,3-diazaespiro[4,5]decane-8-carboxilato	12 nM (0,99)
154		tert-butil {[2S]-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil](metil)amino}acetato	12 nM (0,85)
155		Ácido {[2S]-2-[(4-bromofenil)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil](metil)amino}acético	1,0 nM (1,0)

[107] Imuno-histoquímica: Imuno-histoquímica de DAB cromogênico com anticorpos específicos para FPR2 foi usada para determinar a localização nos olhos normais humano, de primatas, e de rato. O anticorpo anti-FPR2 (Abcam) foi utilizado a uma diluição de 1: 200 para detectar a proteína FPR2 em todas as espécies.

[108] Uveíte induzida pela endotoxina em ratos: A uveíte é uma doença inflamatória ocular prejudicial nos seres humanos. Uveíte anterior é uma doença inflamatória recorrente e pode potencialmente conduzir à cegueira. A patogênese da doença é pouco compreendida, e na terapia de anti-inflamatório utilizado é não específica e está associada com complicações significativas. Os modelos animais são a chave para a compreensão da doença e testar novas terapias. Uma dose baixa única de lipopolissacarídeo (LPS) na almofada da pata induz uveíte anterior em ratos. Este modelo conhecido como uveíte induzida por endotoxina serve como um paradigma útil de uveíte anterior humana. Ratos Lewis machos (260 ± 25 gramas) foram adquiridos de Charles River Laboratory. Os ratos foram injetados com almofada da pata (traseira esquerda) com $100 \mu\text{l}$ de 1 mg/ml de solução LPS (List Biological Labs) (em solução salina estéril a 0,9%). Os compostos de teste foram formulados no veículo que consiste em fosfato de sódio, dibásico heptahidratado, sais, CMC e água esterilizada. Os compostos foram doseados topicamente (0,1-1%) ou por via subcutânea (10 mg/kg) 2 horas depois de LPS. Os animais foram sacrificados às 24 horas após a injeção de LPS. O humor aquoso foi coletado e analisado para determinar as contagens de células inflamatórias e as concentrações de proteína total.

[109] Queimadura álcali em coelhos: Epitélio da córnea desempenha um papel importante na manutenção da função e integridade da córnea. Defeitos epiteliais da córnea prolongados provocam opacidade da córnea, neovascularização, infecção bacteriana e perda visual. Cicatrização do epitélio da córnea é um processo complexo que envolve resposta inflamatória a uma lesão, a proliferação e migração celular. Os modelos animais de lesão da córnea são úteis para testar novas terapias anti-

inflamatórias e pró-cicatrização de feridas. Coelhos brancos New Zealand com um peso compreendido entre 2,1 e 2,5 kg, foram anestesiados sistemicamente com cetamina/xilazina (35/5 mg/kg) por via subcutânea e por via tópica com proparacaína (0,5%). A ferida do epitélio da córnea de um olho foi induzida com um papel de filtro saturado NaOH contendo NaOH 1,0 N durante 30 segundos. Os olhos foram lavados com PBS estéril. A ferida de córnea foi confirmada por coloração com fluoresceína com 10% fluoresceína de sódio (Science Lab Com) e fotografia lâmpada de fenda. Os compostos de teste foram formulados no veículo descrito anteriormente. Para os estudos iniciais compostos foram doseados topicamente três vezes por dia. Quantificação de áreas de feridas da córnea foi feito usando o software Image J onde parte verde da mancha fluorescente foi rastreada e convertida para o total de pixels.

[110] Seria esperado que os compostos abaixo tivessem um impacto significativo em muitos tipos diferentes de inflamação ocular, mas foram exemplificados, demonstrando atividade anti-inflamatória em uveíte induzida por endotoxina em ratos (Figuras 1 e 2). A atividade anti-inflamatória neste modelo foi exemplificada com os seguintes agonistas FPR2:

[111] Neste modelo, os compostos apresentam uma atividade anti-inflamatória forte no bloqueio da infiltração de neutrófilos e de proteína na câmara anterior. Além disso, agonistas FPR2 mostram a cura e a re-epitelização em modelos de camundongos de ferida na córnea acelerado tal como exemplificado pelo composto ácido {[(2S,3S)-2- {[(4-bromofenil) carbamoil] amino} -3- metilpentanoil] amino} acético na (Figura 3). Estes dados demonstram que os agonistas de FPR2 são agentes potentes e

eficazes anti-inflamatórios adequados para uso ocular em diferentes modelos de inflamação ocular.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agonista do receptor do peptídeo Formil 2 **caracterizado por** ser para preparar um medicamento para tratar uma doença inflamatória ocular em um sujeito em necessidade de tal tratamento, em que a doença inflamatória ocular é selecionada a partir de: uveíte, olho seco, queratite, doença alérgica ocular, queratite infecciosa, queratite herpética, angiogênese da córnea, linfangiogênese, retinite, coroidite, epiteliopatia pigmento placóide multifocal aguda, doença de Behcet, a cicatrização de feridas da córnea no pós-cirúrgico, degeneração macular relacionada com a idade úmica e seca (ARMD),

em que o agonista de FPR2 é selecionado a partir de:

Ácido { [(2S)-2-{ [(4-bromofenil)carbamoil]amino}pentanoil]amino}acético;

Ácido { [(2S,3S)-2-{ [(4-bromofenil)carbamoil]amino}-3-metilpentanoil]amino}acético;

Ácido (2S,3S)-2-{ [(4-bromo-2-fluorfenil)carbamoil]amino}-3-metilpentanoico;

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

Ácido { [(2S)-2-{ [(4-bromo-2-fluorfenil)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}acético;

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

2-{ [(4-bromofenil)carbamoil]amino}-N-(2-oxoazepan-3-il)-3-fenilpropanamida;

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-hidroxietyl)-3-fenilpropanamida;

Ácido { [(2S,3S)-2-[[(4-bromo-2-fluorfenil) carbamoil] amino]-3-metilpentanoil] amino}acético;

(2S,3S)-N- (2-amino-2-oxoetyl)-2-[[(4-bromofenil) carbamoil] amino]-3-metilpentanamida;

(2S,3S)-N- (2-amino-2-oxoetyl)-2-[[(4-bromo-2-fluorfenil) carbamoil] amino]-3-metilpentanamida;

(2S,3S)-2-[[(4-bromofenil) carbamoil] amino]-3-metil-N- (2-oxopropil)pentanamida;

(2S)-2-[[(4-bromo-2-fluorfenil) carbamoil] amino]-N- (2-oxopropil)-3-fenilpropanamida;

(2S)-2-[[(4-bromo-2-fluorfenil) carbamoil] amino]-N- (2-hidroxietyl)-3-fenilpropanamida;

metil { [(2S)-2-[[(4-bromofenil) carbamoil] amino}pentanoil] amino}acetato;

propan-2-il { [(2S)-2-[[(4-bromofenil) carbamoil] amino}pentanoil] amino}acetato;

Ácido { [(2S)-2-[[(4-bromo-2-fluorfenil) carbamoil] amino}pentanoil] amino}acético;

(2S)-2-[[(4-bromofenil) carbamoil] amino]-N- (2-hidroxietyl)-4-metilpentanamida;

(2S)-N- (2-amino-2-oxoetyl)-2-[[(4-bromofenil) carbamoil] amino]-4-metilpentanamida;

(2S)-2-[[(4-bromofenil) carbamoil] amino]-4-metil-N- (2-oxopropil)pentanamida;

(2S)-N- (2-amino-2-oxoetyl)-2-[[(4-bromofenil) carbamoil] amino}pentanamida;

(2S)-N- (2-amino-2-oxoetyl)-2-[[(4-bromo-2-fluorfenil) carbamoil] amino}pentanamida;

(2S)-N- (2-amino-2-oxoetyl)-2-[[(4-bromo-2-fluorfenil) carbamoil] amino]-4-metilpentanamida;

(2S)-2-[[(4-bromo-2-fluorfenil) carbamoil] amino]-4-metil-N- (2-oxopropil)pentanamida;

Ácido (2S)-2-{{[(2S)-2-{{[(4-bromo-2-fluorfenil)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;

tert-butil (2S)-2-{{[(2S)-2-{{[(4-bromofenil)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}pentanoato;

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-(trifluormetil) 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-(trifluormetil) fenil] carbamoil} amino) pentanamida;

Ácido 2-metil-2-{[(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluormetil) 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;

tert-butil {[(2S)-2-{[(4-bromofenil) carbamoil] amino}-4-metilpentanoil] (metil) amino}acetato; e

Ácido {[(2S)-2-{[(4-bromofenil) carbamoil] amino}-4-metilpentanoil] (metil) amino}acético,

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e

em que a quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agonista de FPR2 está entre cerca de 0,001 e cerca de 5% (p/v) em uma formulação líquida.

2. Uso de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agonista do receptor do peptídeo Formil 2, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por o agonista do FPR2 ser o ácido {[(2S)-2-{[(4-bromofenil) carbamoil] amino} pentanoil]

amino}acético ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Uso de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agonista do receptor do peptídeo Formil 2, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por o agonista do FPR2 ser ácido $\{[(2S,3S)-2-\{[(4\text{-bromofenil})\text{carbamoil}]\text{amino}\}-3\text{-metilpentanoil}]\text{amino}\}$ acético ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Uso de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agonista do receptor do peptídeo Formil 2, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por o agonista de FPR2 ser ácido $2-\{[(2S)-2-\{[(4\text{-bromofenil})\text{carbamoil}]\text{amino}\}-4\text{-metilpentanoil}]\text{amino}\}-2\text{-metilpropanoico}$ ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Uso de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agonista do receptor do peptídeo Formil 2, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por o agonista de FPR2 ser ácido $\{[(2S)-2-\{[(4\text{-bromo-2-fluorfenil})\text{carbamoil}]\text{amino}\}-4\text{-metilpentanoil}]\text{amino}\}$ acético ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Uso de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agonista do receptor do peptídeo Formil 2, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por o agonista do FPR2 ser ácido $\{[(2S)-2-\{[(4\text{-bromofenil})\text{carbamoil}]\text{amino}\}-4\text{-metilpentanoil}]\text{amino}\}$ acético ou um sal farmaceuticamente do mesmo.

7. Uso de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agonista do receptor do peptídeo Formil 2, de acordo com a

reivindicação 1, **caracterizado** por a doença inflamatória ocular ser olho seco.

8. Uso de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um agonista do receptor do peptídeo Formil 2, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por o agonista de FPR2 ser ácido $\{[(2S)-2-\{[(4\text{-bromofenil})\text{carbamoil}]\text{amino}\}-4\text{-metilpentanoil}]\text{amino}\}$ acético ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

FIGURA 1



FIGURA 2

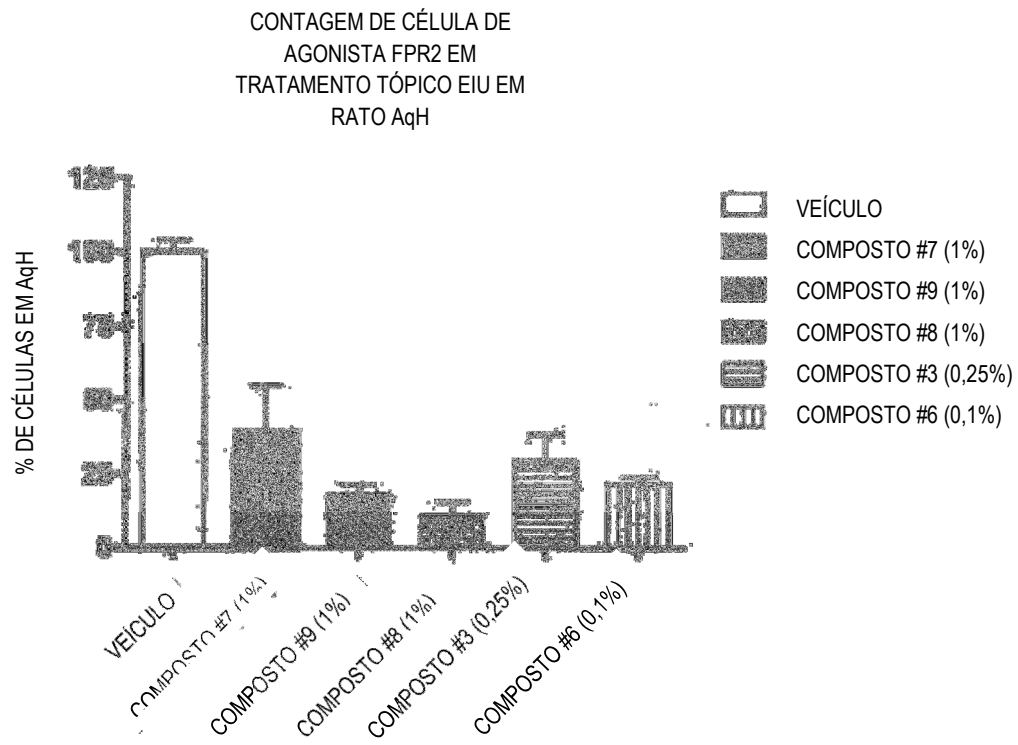


FIGURA 3

AGONISTA FPR2 NO MODELO DE
QUEIMADURA CORNEANA DE COLEHO

