



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-111999- -00000-0000

Fecha: 2014-05-23 17:21:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO DERIVADOS DE AMIDA DE AMINOÁCIDOS SUSTITUIDOS CON N-UREA COMO
MODULADORES DE RECEPTOR DE TIPO PÉPTIDO RECEPTOR DE FORMILO-1 (FPRL-1)

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE ALLERGAN, INC

DOMICILIO 2525 Dupont Drive Irvine, California 92612
Estados Unidos de America

74. APODERADO JERONIMO CASTILLO BONILLA

22. BOGOTA D.C.,



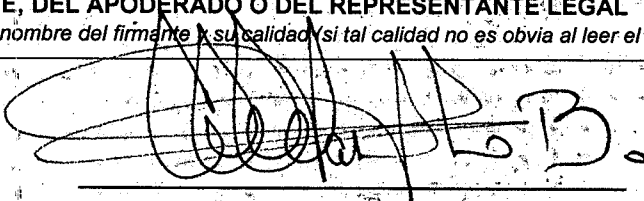
No. 14-111999- 00000-0000

Fecha: 2014-05-23 17:21:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

ón

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD DE FASE NACIONAL - PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/ US2012/061448	Fecha Octubre 23,2012
Publicación Internacional No.		WQ /2013/062947 A1	Fecha Mayo 2, 2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
DERIVADOS DE AMIDA DE AMINOÁCIDOS SUSTITUIDOS CON N-UREA COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE TIPO PÉPTIDO RECEPTOR DE FORMILO-1 (FPRL-1)			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
AG1K 31/17(2006.01); AG1P 27/02(2006.01); CO7 275/28(2006.1)			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
1.	ALLERGAN,INC		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		2525 Dupont Drive	No. TELÉFONO
CIUDAD		IRVINE	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO		CALIFORNIA 92612	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	BEARD	- Richard L	- Estadounidense
2.	DUONG	- Tien T	- Estadounidense
3.	DONELLO	- John E	- Estadounidense
4.	VISWANATH	- Veena	- Estadounidense
5.	GARST	- Michael E.	- Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Estados Unidos	- California	- New Port Beach	- 2341 Azure Avenue
2. Estados Unidos	- California	- Rancho Sta. Margarita	- 10 Mistletoe
3. Estados Unidos	- California	- Dana Point	- 34041 Pequito Drive
4. Estados Unidos	- California	- Irvine	- 3 Pollena
5. Estados Unidos	- California	- New Port Beach	- 2627 Raqueta Drive
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CASTILLO BONILLA		JERONIMO	C.C. 79.462.057 T.P. 104167
DIRECCIÓN	Calle 93ª No. 14 – 17 Oficina 311		No. TELÉFONO 236 34 93 / 236 34 09
CIUDAD	Bogotá D.C.		CORREO ELECTRÓNICO info@pcastillopineda.com
PAÍS	Colombia		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN 1. Estados Unidos		CÓDIGO PAÍS - US	(31) NÚMERO 61/551.772	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2011/10/26
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 13 de anexos				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios:		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones:		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
Otro: Cambio solicitante e inventores para "todos los estados designados" para inventores solamente. - Allergan, Inc. Es el único solicitante de esta invención.		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		16. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10		

LAW OFFICES
PEDRO CASTILLO PINEDA &
ASSOCIATES
P.O. BOX 48362
Bogotá, Colombia / South America

IMPORTANT NOTE
The lodging of this GENERAL POWER with the Patent
Office obviates the need of presenting special powers
with each individual trade mark application.

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN
COLOMBIA

Poder General

General Power of Attorney

1 Applicant's (1)
name

ALLERGAN, INC.

2 Applicant's domiciliado en (2)
address

domiciled in (2) -1
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612 USA

3 Date
4 Applicant's
signature

nombra al Dr. JERONIMO CASTILLO hereby appoint, JERONMO CASTILLO
BONILLA y/o Dra. XIMENA BONILLA BONILLA and/or XIMENA BONILLA
PEREIRA, y/o Dr. ALVARO CASTILLO PEREIRA, and/or ALVARO CASTILLO GRAU,
GRAU, Calle 93A N° 14-17 Oficina 311 en Calle 93A N° 14-17 Office 311 en Bogotá,
Bogotá, Colombia, como sus representantes con Colombia, as our representatives with special,
poder especial, amplio y suficiente, para recabar de ample and sufficient power to obtain from the
las oficinas y autoridades Colombianas, offices and Colombian authorities, administrative,
administrativas, judiciales o de policía, en primera o judicial and police, in first or in second instance,
segunda instancia, la obtención de Patentes de Privileged Patents of invention, Registration of
Invención, Registro de Marcas, de Modelos y de Trade Marks, of Models and Industrial Drawings,
Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y of Commercial Names and ensigns, Commercial
Enseñas, Lemas Comerciales y Denominaciones slogans and Origin Denominations as well as
de Origen, lo mismo que traspasos, extensiones, assignments, extensions, renewals, changes of
renovaciones, cambios de nombre, registro de name, registration of license of exploitation and of
licencias de explotación y registro de licencias de license of use referred to said actions,
uso referentes a tales actuaciones, cancelación de Cancellation Actions against trademark
Registros de marca, a cuyo efecto les faculta para Registrations, who are empowered to take before
dar ante dichas autoridades todos los pasos said authorities all of the necessary steps for the
necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, purposes indicated, to file applications, to
formular descripciones, enmiendas, protestas, formulate descriptions, corrections, protests,
declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la declarations, appeals, and claims, apply for
aplicación de medidas cautelares; solicitar la precautionary measures; apply for the nullity of
nulidad de Patentes de Invención, modelos de Patent Inventions, Utility Models, Industrial
utilidad, diseños industriales, así como la de Designs, as well as for Trademark Registrations
registros de marcas ante la autoridad nacional before the competent national authority; to accept
competente; aceptar en nuestro nombre y on our behalf and representation the assignment of
representación la Cesión de derechos de invención rights of inventions and titles of invention that
y de patente de invención que se nos haga por may be done to us by any person, to pay all taxes,
cualquier persona, abonar todos los impuestos, quotas and payments prescribed by law, to receive
cuotas y pagos determinados por la ley, recibir all the documents and proceeds giving the
todos los documentos y valores dando el descargo respective acquittance or receipt, to fulfill any
respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, other requisites to desist and take in fact any other
desistir y tomar en fin todas las medidas que measures that may be deemed conducive to the
creyeren conducentes al resguardo de nuestros safeguard of our interests, and in case that
intereses y en caso de presentarse oposiciones y/o oppositions and/or observations are presented to
observaciones para que intervengan como intervene as complainant and defendant, with all
demandantes o como demandados, con todas las necessary legal faculties, as well as to file
demás facultades necesarias, así como iniciar jurisdictional processes related to disloyal
y tramitar procesos jurisdiccionales relativos a competition. This power of attorney includes the
competencia desleal. Este poder comprende faculties to receive, desist, compromise, transact
además las facultades de recibir, desistir, substitute it in all or in part, to revoke
transigir, comprometer, sustituir, revocar substitutions, to conciliate, to receive notifications
sustituciones, conciliar, recibir notificaciones and to appoint extra-judicial or judicial attorneys.
y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales.

Dado y firmado en (3).....

Given and signed in (3).....

Irvine, California

April 12, 2005

April 12, 2005

4) Signature (s)

Martin A. Voet
Assistant Secretary

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0054680

Bogotá D.C., Mayo 23 de 2014 - 16:15:19

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS

NI 860.046.502

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	636203411	22/05/2014	2.340.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	636203422	23/05/2014	8.152.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	636203444	23/05/2014	106.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			<u>\$515.000.00</u>

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-111999- 00000-0000

Fecha: 2014-05-23 17:21:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 139

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 23 de 2014 - 16:15:22

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0054682

Bogotá D.C., Mayo 23 de 2014 - 16:15:19

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS

NI 860.046.502

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	636203411	22/05/2014	2.340.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	636203422	23/05/2014	8.152.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	636203444	23/05/2014	106.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

5 50005-01-01 SOLICITUDES

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

31.000.00

155.000.00

\$155.000.00

SON: **CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 14-111999-00000-0000**

Fecha: 2014-05-23 17:21:41

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 139

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Mayo 23 de 2014 - 16:15:22

4

**DERIVADOS DE AMIDA DE AMINOÁCIDOS SUSTITUIDOS CON N-UREA
COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE TIPO PÉPTIDO RECEPTOR DE
FORMILO-1 (FPRL-1)**

5 **REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS**

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional Estadounidense con Número de Serie 61/551,772 presentada el 26 de octubre de 2011, la cual se
10 incorpora en este documento mediante referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con derivados
15 novedosos de amida de amino ácidos sustituidos con N-urea, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como farmacéuticos como moduladores del receptor de tipo péptido receptor de N-formilo 1 (FPRL-1). La invención se relaciona
20 específicamente con el uso de estos compuestos y sus composiciones farmacéuticas para tratar trastornos asociados con la modulación del receptor de tipo péptido receptor de N-formilo 1 (FPRL-1).

25 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

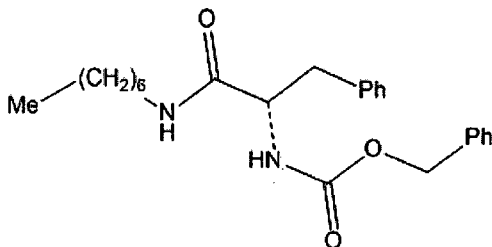
El receptor de tipo péptido receptor de N-formilo 1 (FPRL-1) es un receptor acoplado a proteína G que se
30 expresa en células inflamatorias tales como monocitos y neutrófilos, así como en células T y ha demostrado jugar un papel importante en el tráfico de los leucocitos durante la inflamación y la patología humana. FPRL-1 es un receptor excepcionalmente promiscuo que responde a una gran serie de

5

ligandos exógenos y endógenos, incluyendo Suero amiloide A (SAA), variante de quimiocina xDC β 8-1, el péptido neuroprotector humano, la lipoxina eicosanoide anti-inflamatoria A4 (LXA4) y la anexina proteínica modulada por glucocorticoides A1. El FPRL-1 traduce los efectos anti-inflamatorios de LXA4 en muchos sistema, pero también puede mediar la cascada de señalización pro-inflamatoria de los péptidos tales como SAA. La capacidad del receptor para mediar dos efectos opuestos se propone como el resultado de diferentes dominios de receptores usados por diferentes agonistas (Parmentier, Marc et al., *Cytokine & Growth Factor Reviews* 17 (2006) 501-519).

La activación de FPRL-1 por LXA4 o sus análogos y por la proteína Anexina I ha demostrado resultar en la actividad anti-inflamatoria al promover la resolución activa de la inflamación, la cual implica la inhibición del neutrófilo polimorfonuclear (PMN) y la migración de eosinofila y también estimula la migración de monocitos permitiendo la depuración de células apoptóticas del sitio de inflamación de una manera no inflamatoria. Además, el FPRL-1 ha demostrado inhibir la citotoxicidad de células asesinas naturales (NK) y promover la activación de las células T la cual contribuye, además, a la regulación a la baja de señales inflamatorias que dañan al tejido. La interacción de FPRL-1/LXA4 ha demostrado ser beneficios en modelos experimentales de reperfusión isquémica, angiogénesis, inflamación dérmica, alopecia inducida por quimioterapia, inflamación ocular tal como uveítis inducida por endotoxina, cicatrización de lesión corneal, re-epitelialización, etc. El FPRL-1, por lo tanto, representa un importante objetivo molecular pro-resoluciones novedoso para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos en enfermedades con respuestas inflamatorias excesivas.

de fenilalanina de la fórmula general:

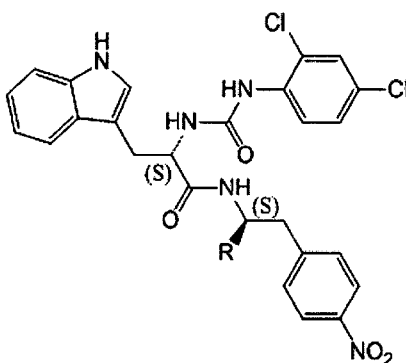


5

como inhibidores de derivados de acil-coenzima A:aciltransferasa de colesterol útiles para el tratamiento de varias enfermedades relacionadas con la arterioesclerosis tales como angina de pecho, infarto cardíaco, espasmo isquémico temporal, trombosis u obstrucción periférica.

El *Journal of Combinatorial Chemistry* (2007), 9(3), 370-385 enseña una biblioteca de urea de dipéptido de timidinilo con similitud estructural a la clase de péptido de nucleósido de antibióticos:

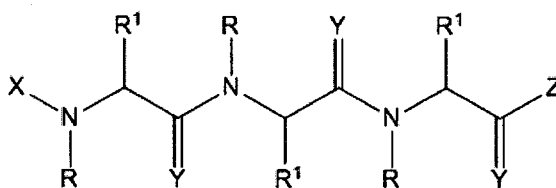
15



20

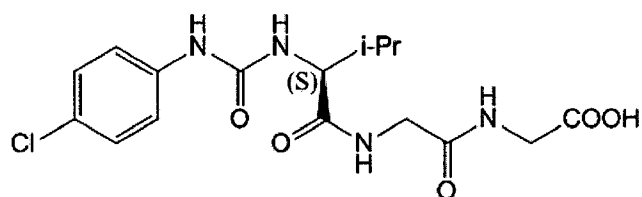
WO 9965932 divulga tetrapéptidos o análogos o peptidomiméticos que enlazan selectivamente los receptores opioides mamíferos:

25

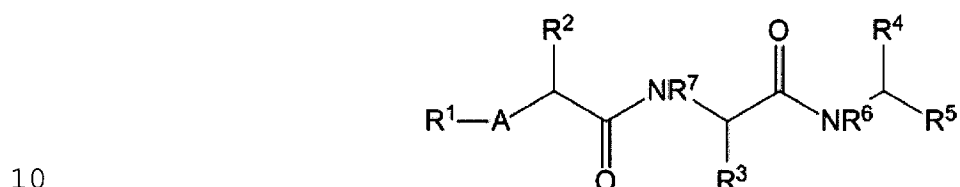


30

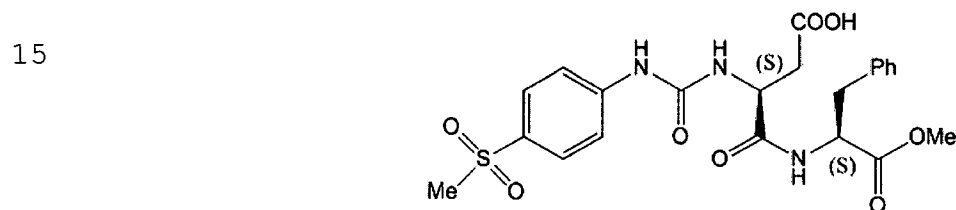
La *Helvetica Chimica Acta* (1988) 81(7), 1254-1263 enseña la síntesis y caracterización espectroscópica de aductos de 4-clorofenil isocianato (1-cloro-4-isocianatobenceno) con aminoácidos como dosímetros potenciales para el biomonitorio de la exposición al isocianato:



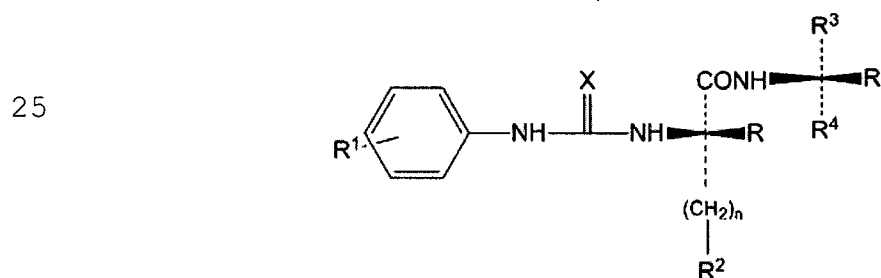
EP 457195 divulga la preparación de péptidos que
 5 tienen actividad de antagonistas de endotelina y
 composiciones farmacéuticas que las comprenden:



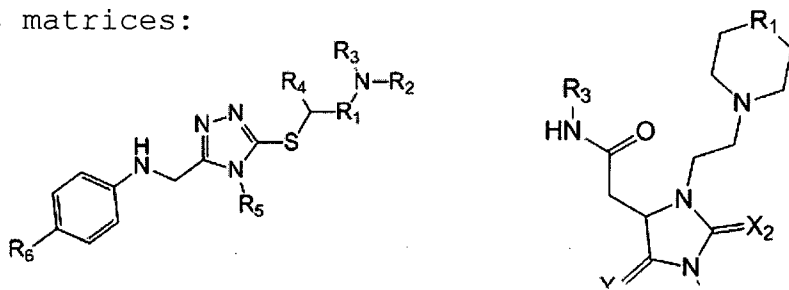
Yingyong Huaxue (1990), 7(1), 1-9 divulga las
 relaciones de actividad estructural de edulcorantes de di-
 y tripéptidos y de derivados de analina de L-fenilo:

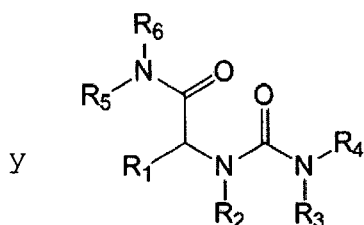


FR 2533210 divulga derivados de analina de L-
 20 fenilo como edulcorantes sintéticos:



WO 2005047899 divulga compuestos que activan
 30 selectivamente el receptor de FPRL-1 representado por las
 siguientes matrices:





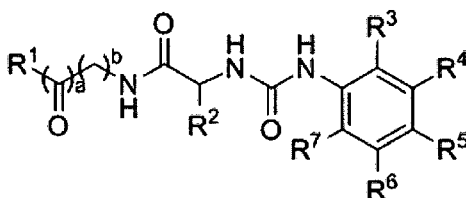
5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Un grupo de derivados de amida de aminoácidos
 10 sustituidos con N-urea, que son moduladores potentes y
 selectivos de FPRL-1, se ha descubierto. Como tal, los
 compuestos aquí descritos son útiles para el tratamiento de
 una amplia variedad de trastornos asociados con la
 modulación del receptor de FPRL-1. El término "modulador"
 15 como se usa aquí, incluye, pero no está limitado a:
 agonista de receptor, antagonista, agonista inverso,
 antagonista inverso, agonista parcial, y antagonista
 parcial.

Esta invención describe los compuestos de la
 20 **Fórmula I**, que tienen actividad biológica de receptor de
 FPRL-1. Los compuestos de conformidad con la presente
 invención y por lo tanto su uso en la medicina, por ejemplo
 en el tratamiento de humanos con enfermedades y condiciones
 que son aliviadas por la modulación de FPRL-1.

25 En un aspecto, la invención proporciona un
 compuesto representado por la **Fórmula I** o sus isómeros
 geométricos individuales, enantiómeros individuales,
 diastereoisómeros individuales, tautómeros individuales,
 zwitteriones individuales o sus sales farmacéuticamente
 30 aceptables:



Fórmula I

en donde:

a es 0 o 1;

b es 0, 1, 2, 3 o 4;

R¹ es C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈
 5 cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo
 opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente
 sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈
 cicloalquenilo opcionalmente sustituido, -NH₂, -OH, -O(C₁₋₈
 alquilo),

10 R² es C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀
 arilo opcionalmente sustituido,

R³ es H, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido,
 halógeno, -COOH, -OH, -NH₂, NO₂, heterociclo opcionalmente
 sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀
 15 arilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquenilo
 opcionalmente sustituido;

R⁴ es H, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido,
 halógeno, -COOH, -OH, -NH₂, -NO₂, heterociclo opcionalmente
 sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀
 20 arilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquenilo
 opcionalmente sustituido;

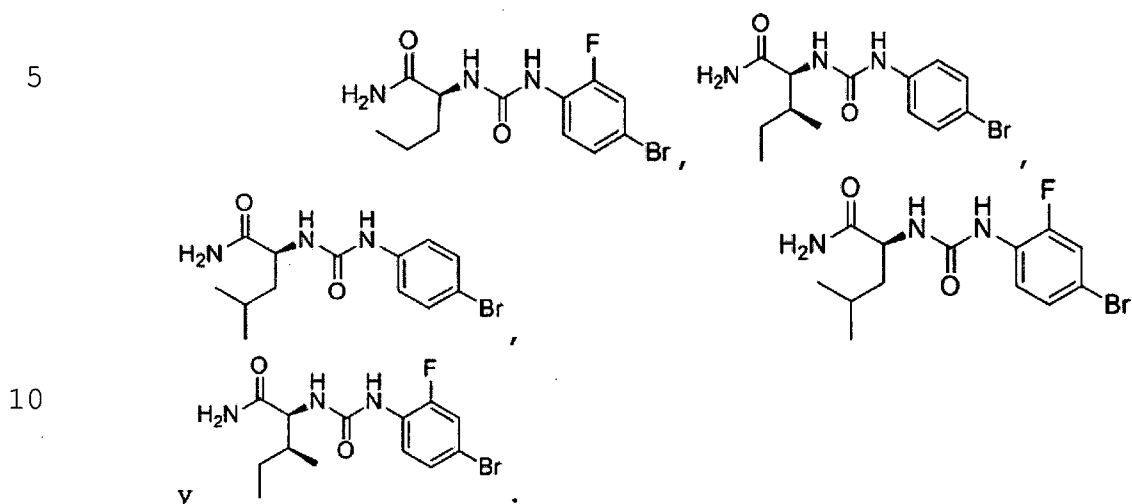
R⁵ es C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido,
 halógeno, -COOH, -OH, -NH₂, -NO₂, heterociclo opcionalmente
 sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀
 25 arilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquenilo
 opcionalmente sustituido;

R⁶ es H, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido,
 halógeno, -COOH, -OH, -NH₂, -NO₂, heterociclo opcionalmente
 sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀
 30 arilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquenilo
 opcionalmente sustituido;

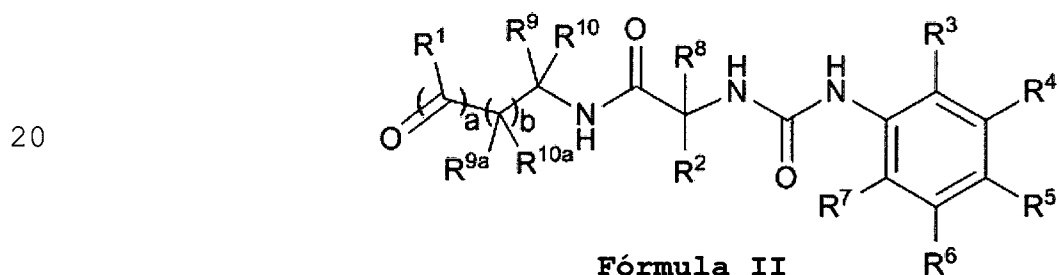
R⁷ es H, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido,
 halógeno, -COOH, -OH, -NH₂, -NO₂, heterociclo opcionalmente
 sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀

arilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquenido
opcionalmente sustituido;

y los compuestos:



En otro aspecto, la invención proporciona un
compuesto representado por la **Fórmula II** o sus isómeros
geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros,
15 zwitteriones, hidratos, formas cristalinas, solvatos o su
sal farmacéuticamente aceptable:



en donde:

a es 1 y b es 0;

25 a es 0 y b es 1;

a es 1 y b es 1;

30 R¹ es C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈
cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo
opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente
sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈
cicloalquenido opcionalmente sustituido, -NR¹¹R¹² o -OR¹³;

R² es C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀
arilo opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente

sustituido, halógeno, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

5 R^4 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

10 R^5 es halógeno, $-\text{CF}_3$ o $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{14}$;
 n es 0, 1 ó 2;

R^6 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo
 15 opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R^7 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo
 20 opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

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

R^9 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

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

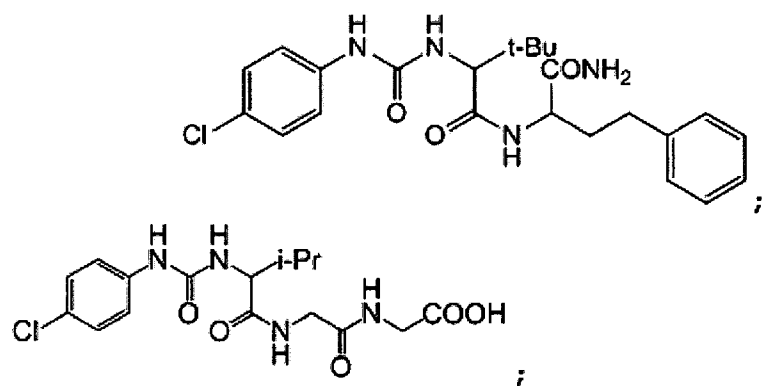
R^{9a} es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

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

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

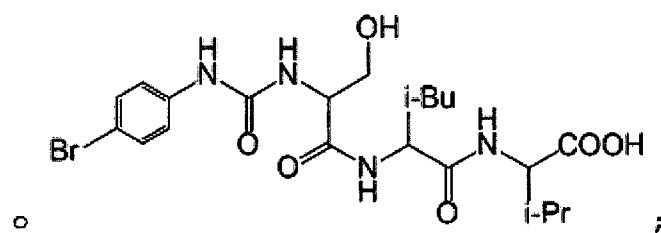
R^{12} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente

5

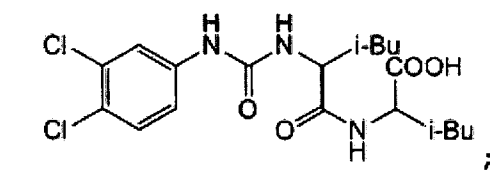


10

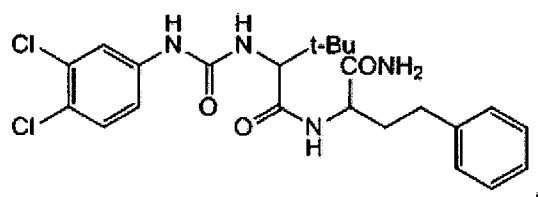
15



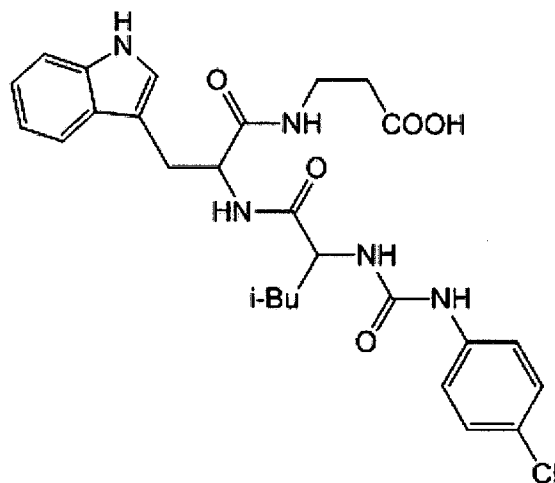
20



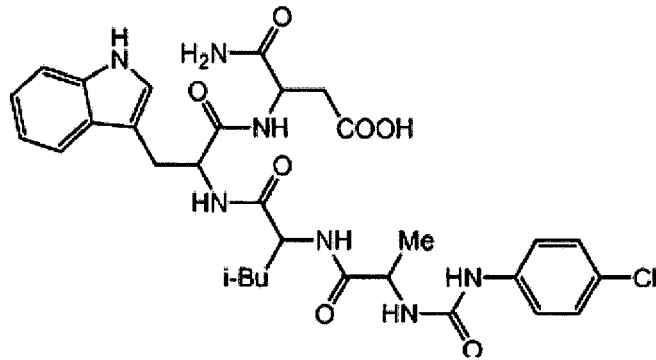
25



30

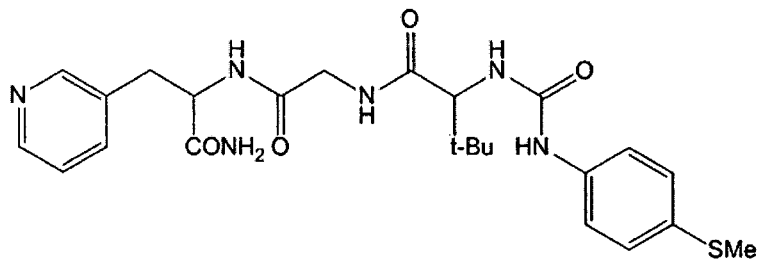


5



o

10



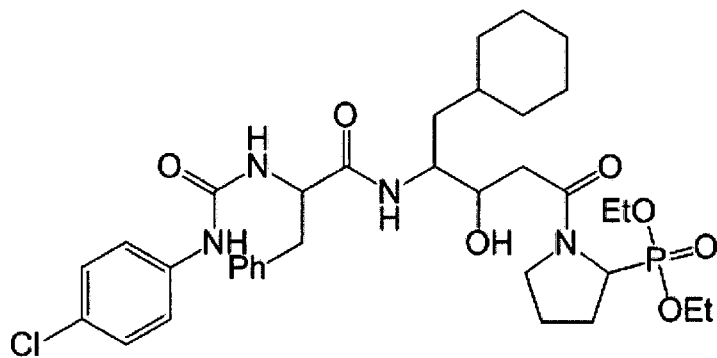
; y

15

b). cuando $a=0$ y $b=1$ entonces: R^1 es OR^{13} ; y

el compuesto de la Fórmula II no es de estructura:

20

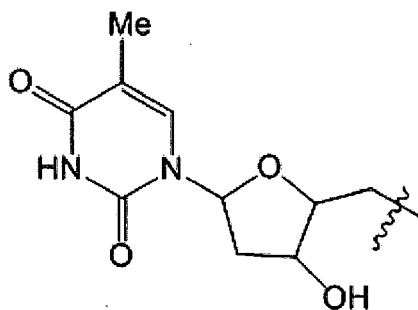


; y

25

c). cuando $a=1$ y $b=1$ entonces: R^{11} no es:

30



En otro aspecto, la invención proporciona un

compuesto representado por la Fórmula **II**,

en donde:

a es 1 y b es 0;

5 R^1 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido, $-NR^{11}R^{12}$ o $-OR^{13}$;

10 R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

15 R^3 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

20 R^4 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R^5 es halógeno, $-CF_3$ o $-S(O)_nR^{14}$;

n es 0, 1 ó 2;

25 R^6 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

30 R^7 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

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

R^9 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

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

5 R^{11} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

R^{12} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

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

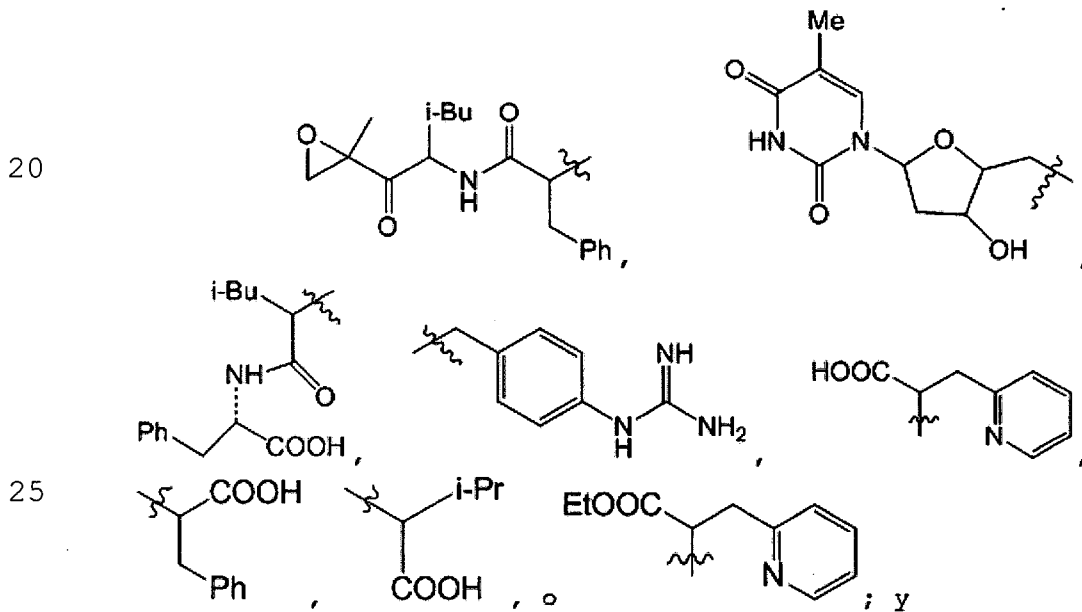
R^{14} es hidrógeno, CF_3 o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

R^{15} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

15 siempre y cuando:

R^9 es bencilo no opcionalmente sustituido; y

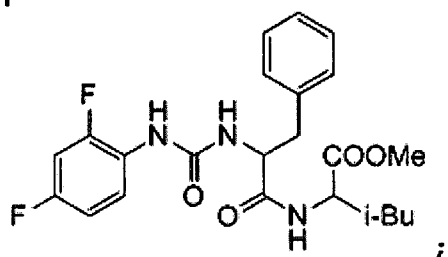
R^{11} no es:



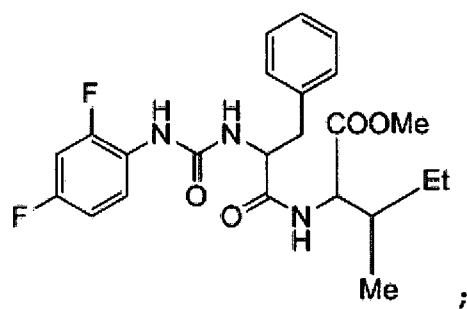
30 el compuesto de la Fórmula II no es de estructuras:

I

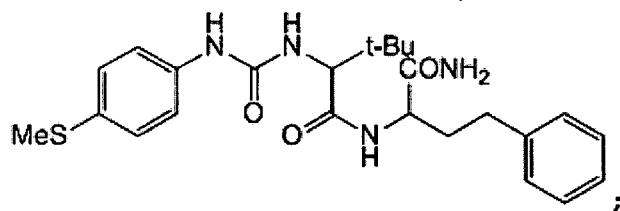
5



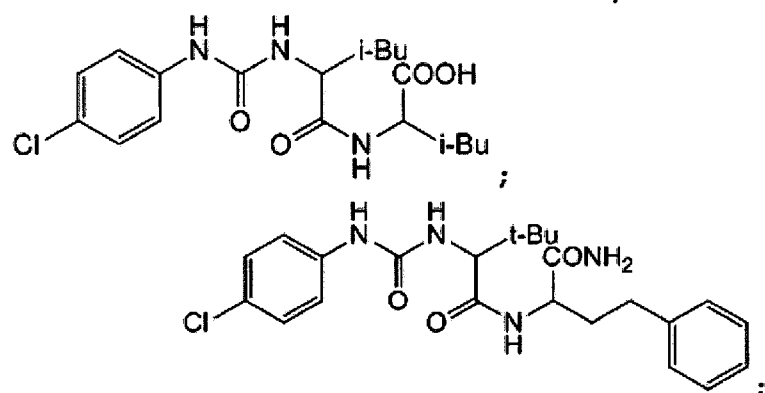
10



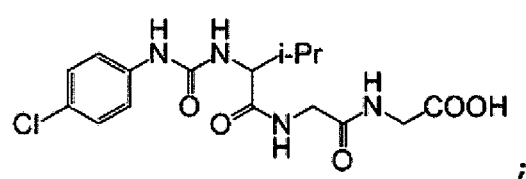
15



20



25



30

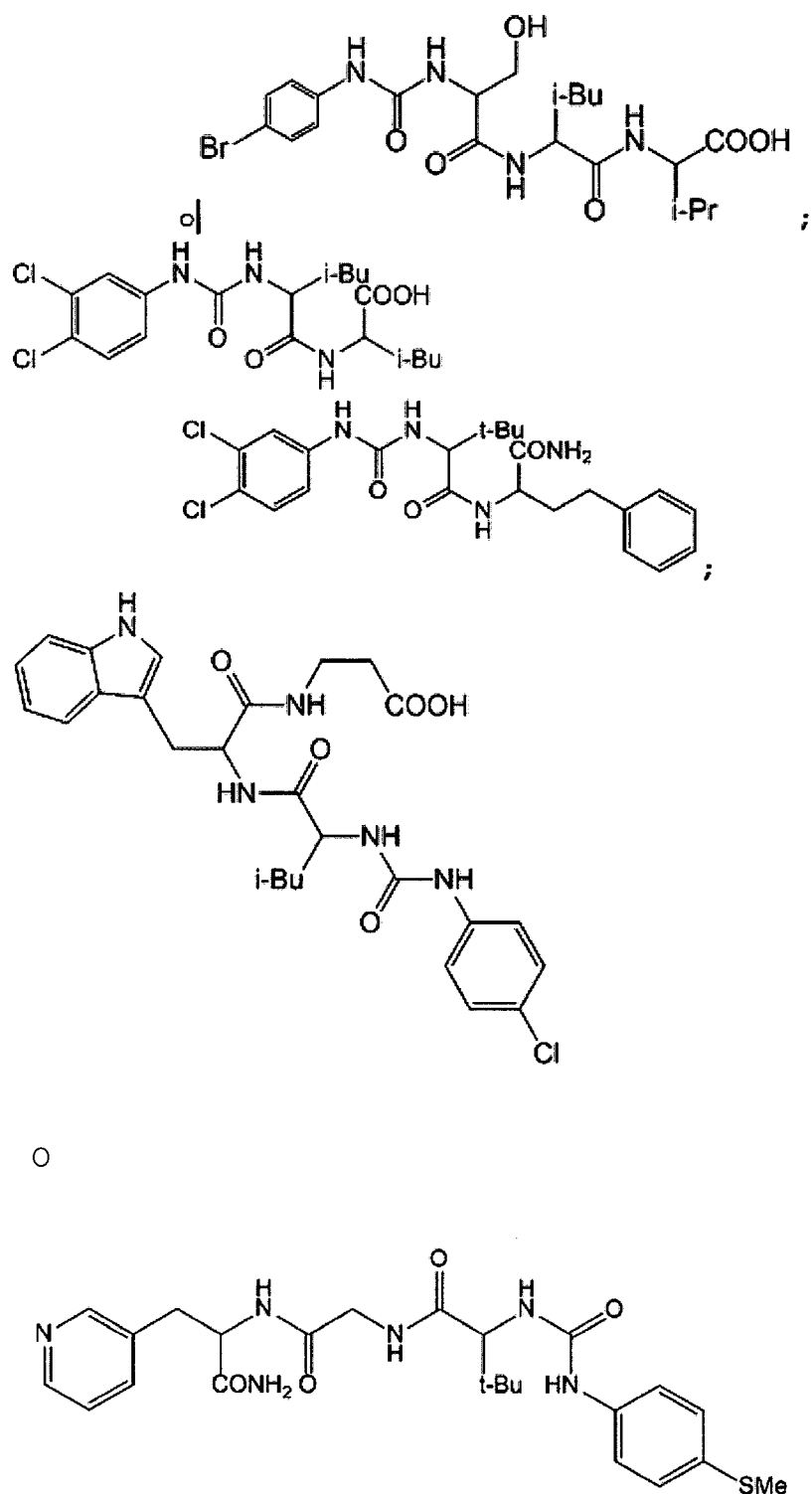
5

10

15

20

25



30

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula II,

en donde:

a es 1 y b es 0;

R¹ es C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo

opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquenilo opcionalmente sustituido, -NR¹¹R¹² o -OR¹³;

R² es C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

R³ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, -COOR¹⁵, - OR¹³, - NR¹¹R¹², NO₂, heterociclo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido o C₃₋₈ cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, - COOR¹⁵, - OR¹³, - NR¹¹R¹², NO₂, heterociclo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido o C₃₋₈ cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R⁵ es -S(O)_nR¹⁴;

n es 0, 1 o 2;

R⁶ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, - COOR¹⁵, - OR¹³, - NR¹¹R¹², NO₂, heterociclo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido o C₃₋₈ cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R⁷ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, - COOR¹⁵, - OR¹³, - NR¹¹R¹², NO₂, heterociclo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido o C₃₋₈ cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R⁸ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

R⁹ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

R¹⁰ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

R¹¹ es hidrógeno o C₁₋₈ alquilo opcionalmente

sustituido;

R^{12} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

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

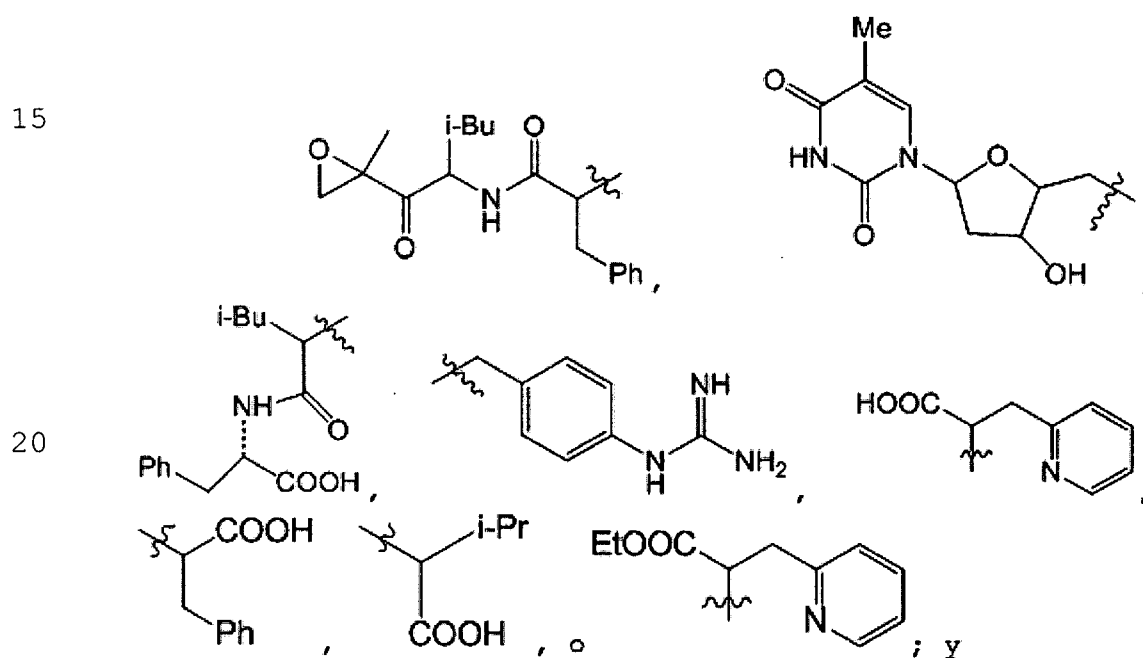
R^{14} es hidrógeno, CF_3 o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

R^{15} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

siempre y cuando:

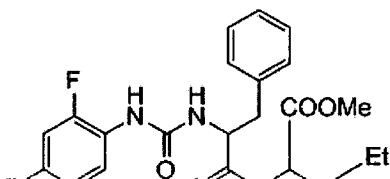
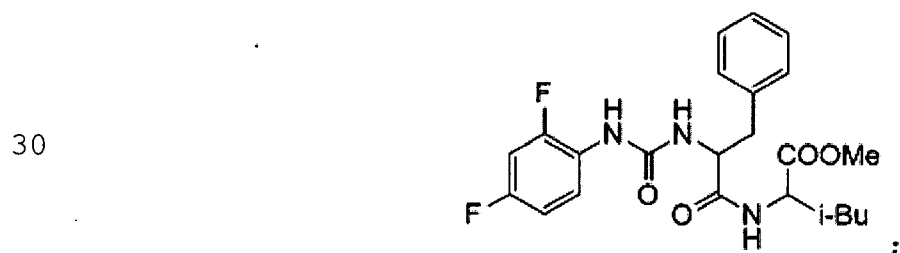
R^9 no es bencilo opcionalmente sustituido; y

R^{11} no es:

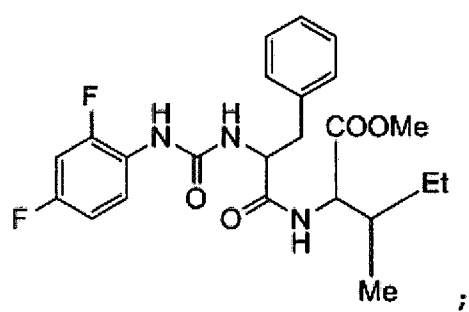


25

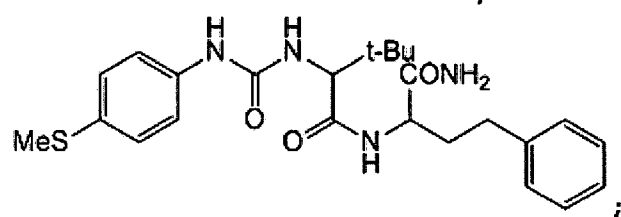
el compuesto de la Fórmula II no es de estructuras:



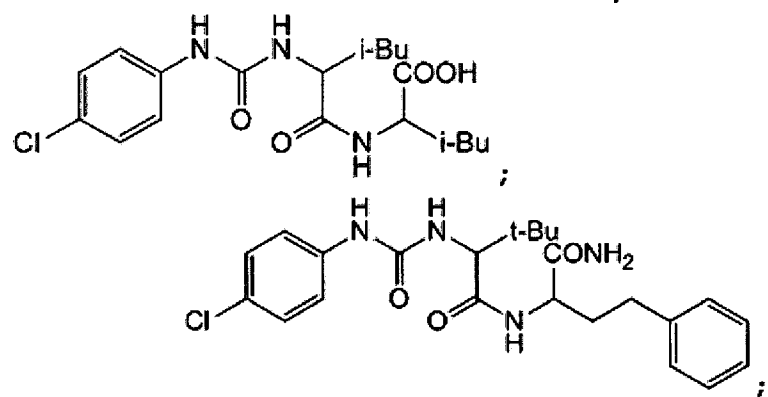
5



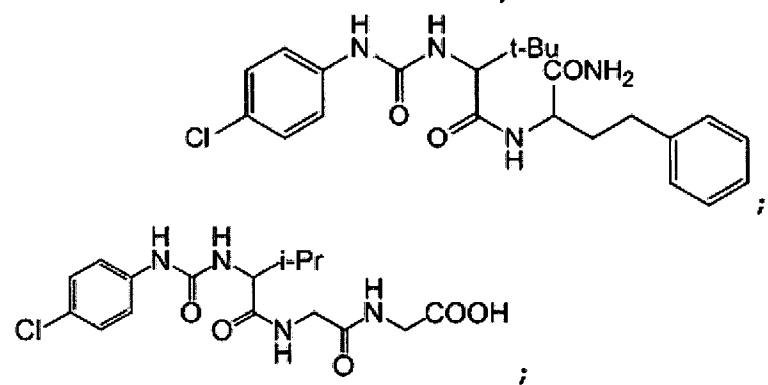
10



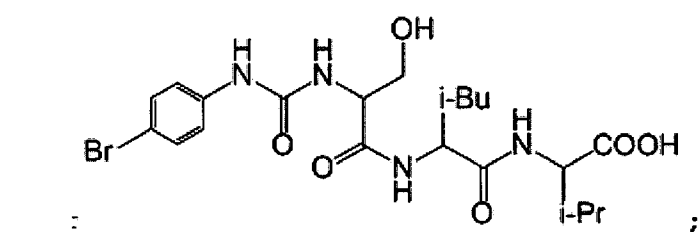
15



20



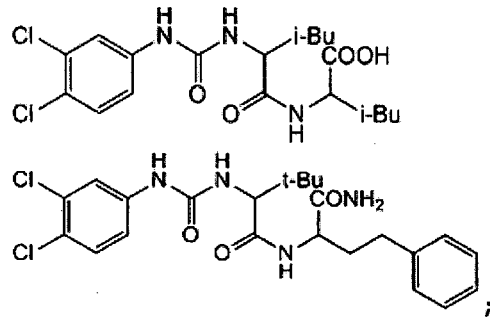
25



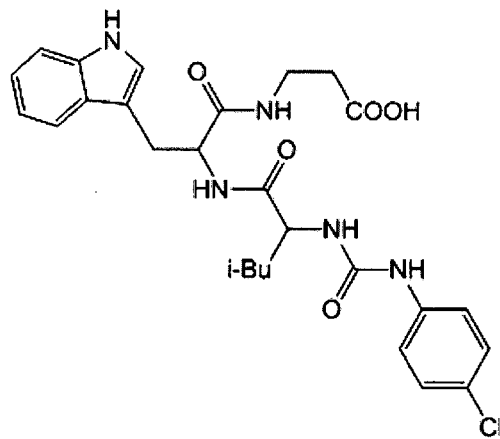
30

o;

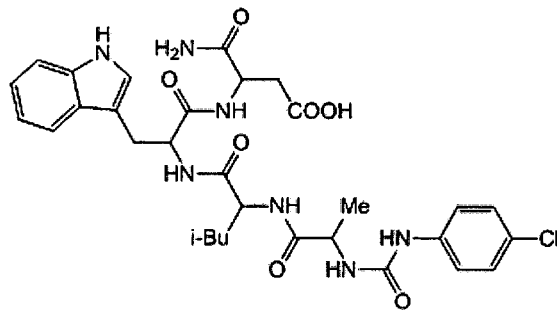
5



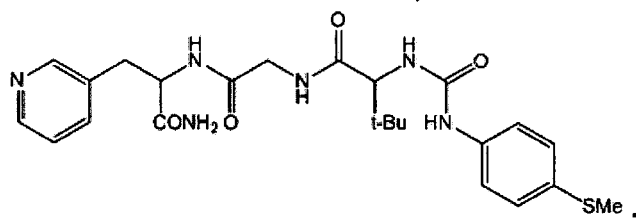
10



15



20



25

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula **II**,

en donde:

a es 1 y b es 0;

30

R^1 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalqueno opcionalmente sustituido, $-NR^{11}R^{12}$ o $-OR^{13}$;

R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$, NO_2 ,
5 heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$, NO_2 ,
10 heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R^5 es $-CF_3$;

R^6 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$, NO_2 ,
15 heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R^7 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$, NO_2 ,
20 heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

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

R^9 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

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

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

R^{12} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

R^{13} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente

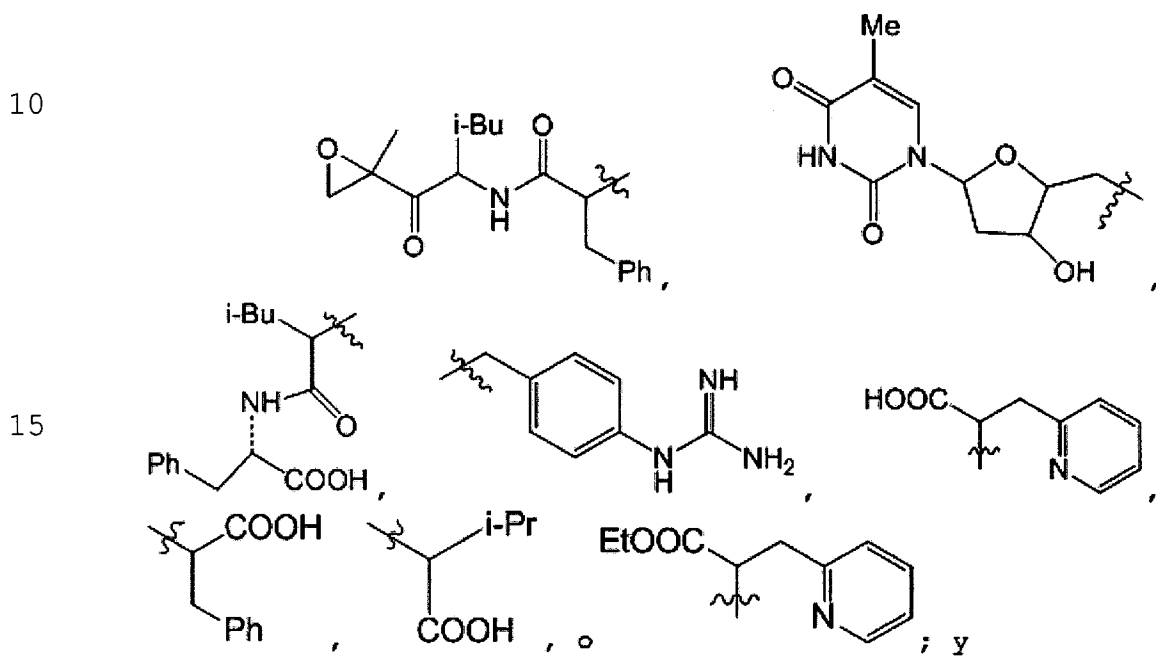
sustituido;

R^{15} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

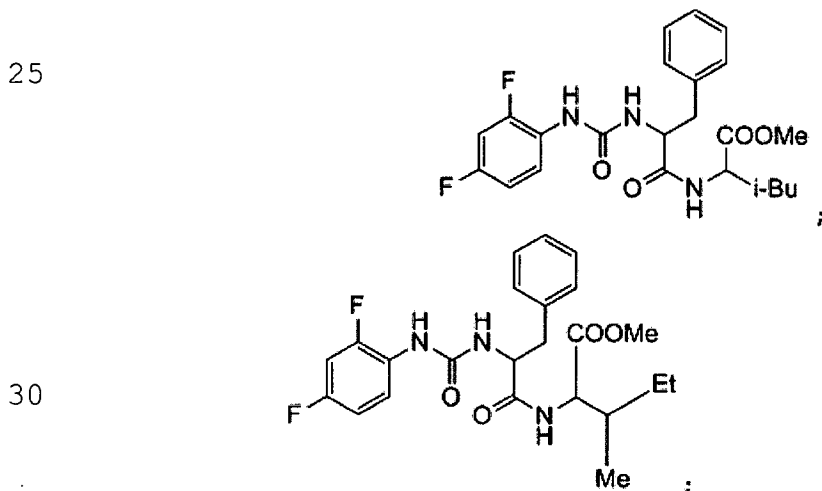
siempre y cuando:

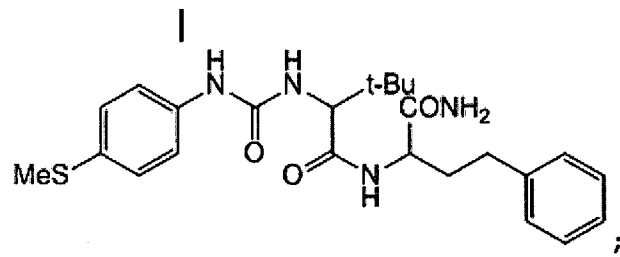
5 R^9 no es bencilo opcionalmente sustituido; y

R^{11} no es:

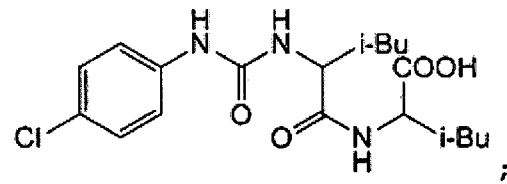


el compuesto de la Fórmula II no es de estructuras:

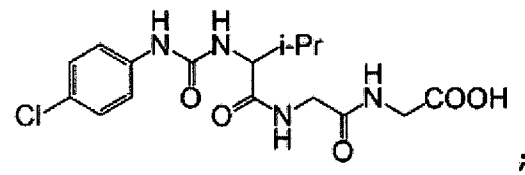
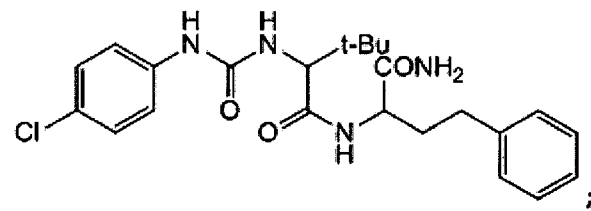




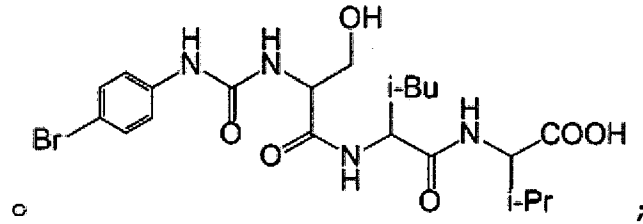
5



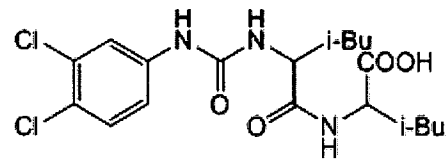
10



15

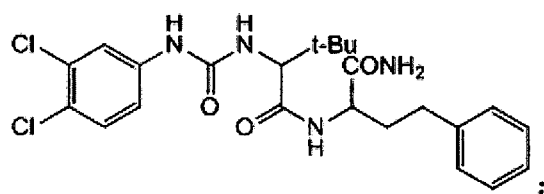


20

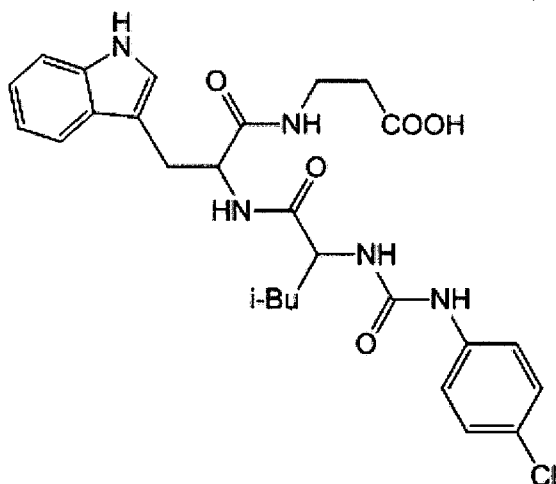


25

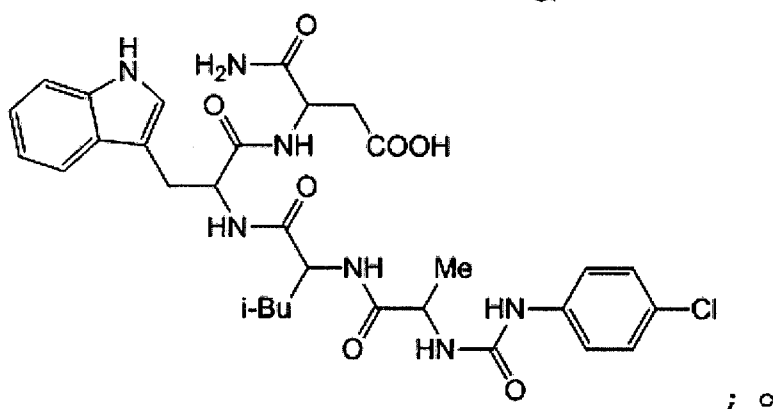
30



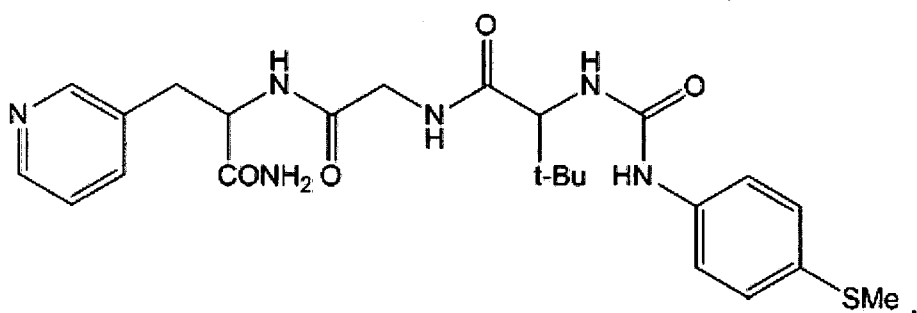
5



10



15



20

En otro aspecto, la invención proporciona un
 25 compuesto representado por la Fórmula **II**, en donde:

a es 1 y b es 0;

R^1 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8}
 cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo
 opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente
 30 sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-8}
 cicloalqueno opcionalmente sustituido, $-NR^{11}R^{12}$ o $-OR^{13}$;

R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10}
 arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente

21

- sustituido, halógeno, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;
- 5 R^4 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;
- 10 R^5 es halógeno;
- R^6 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;
- 15 R^7 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;
- 20 R^8 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;
- R^9 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;
- 25 R^{10} es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;
- R^{11} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;
- R^{12} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;
- 30 R^{13} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;
- R^{15} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

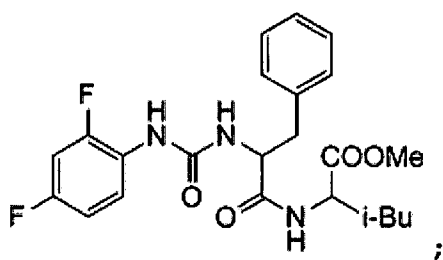
siempre y cuando:

R^9 no es opcionalmente bencilo sustituido;

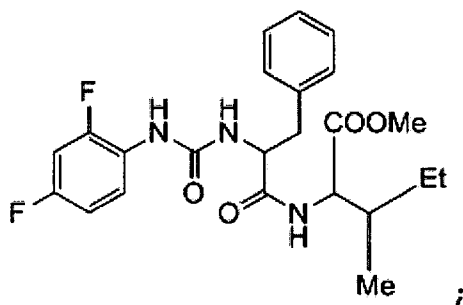
y el compuesto de la Fórmula II no es de estructuras:

5

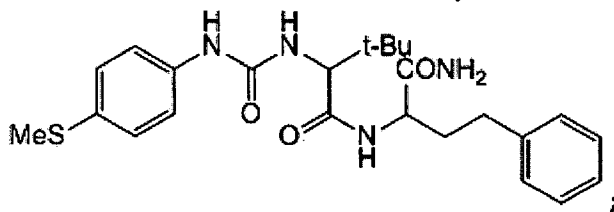
10



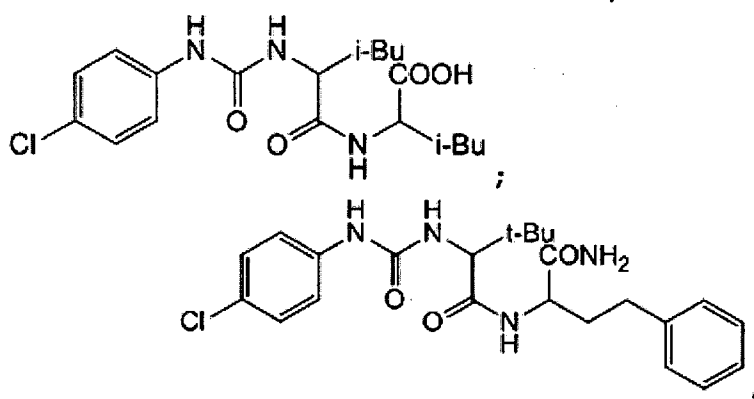
15



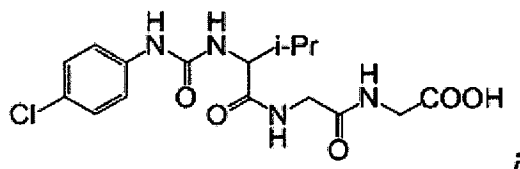
20

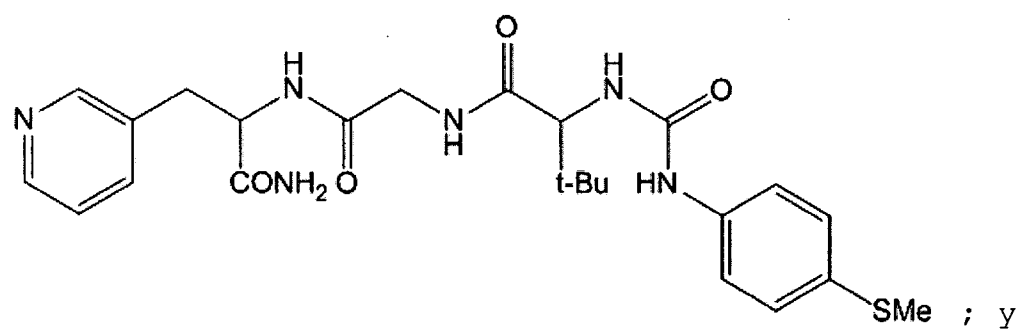
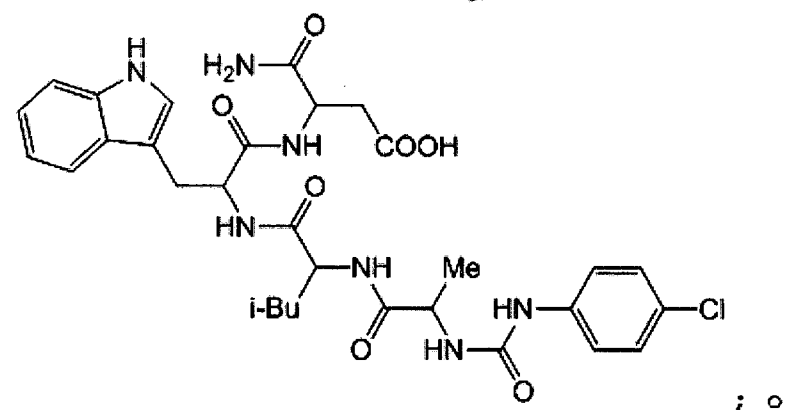
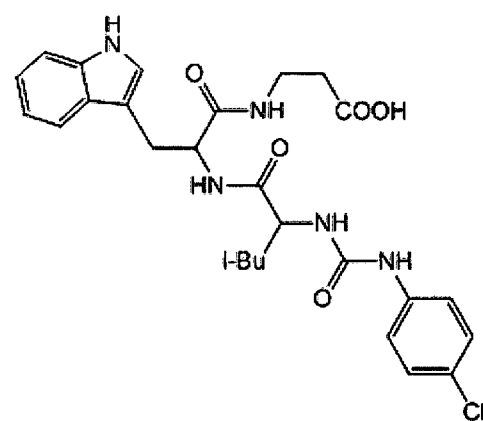
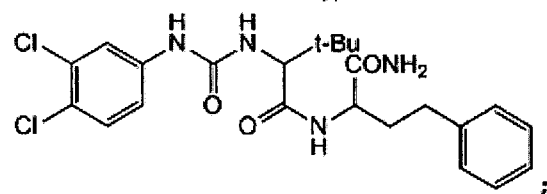
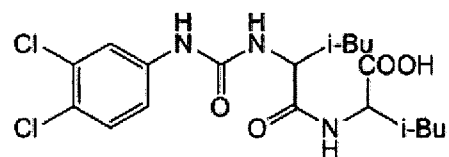
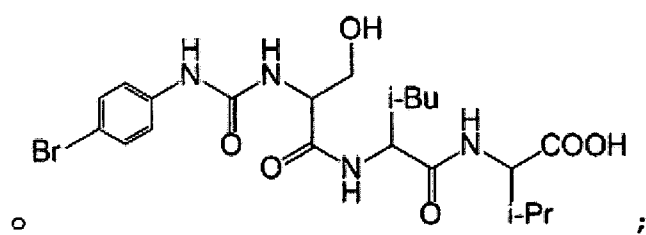


25

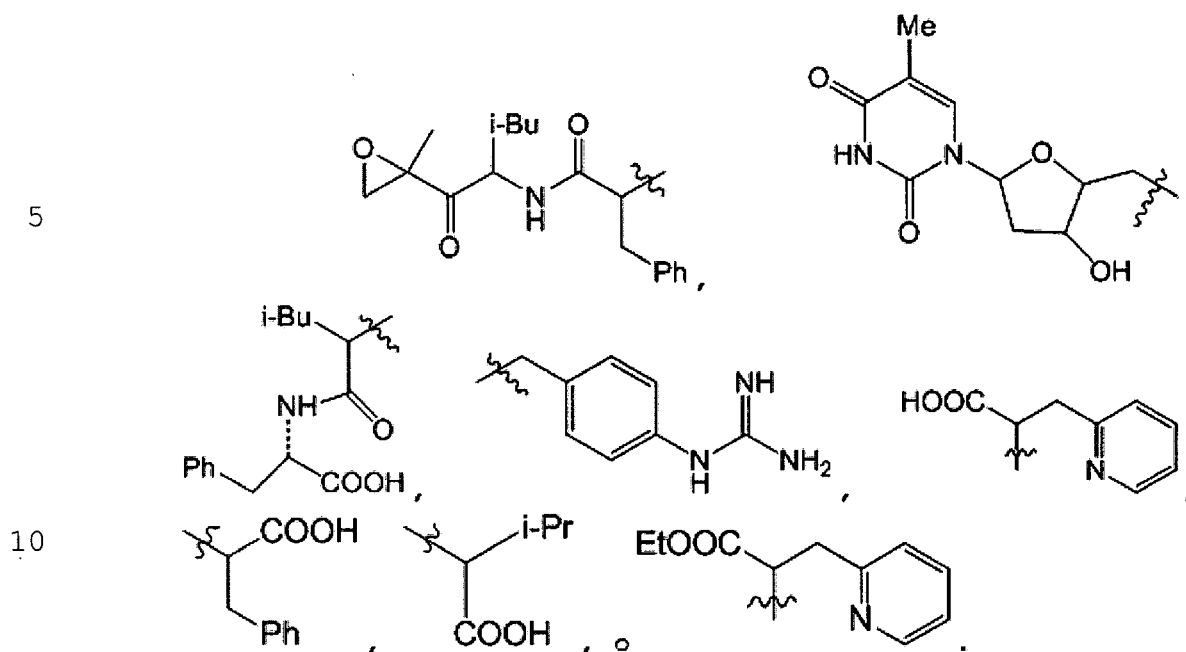


30





R^{11} no es:



En otro aspecto, la invención proporciona un
15 compuesto representado por la Fórmula **II**,

en donde

a es 1 y b es 0;

R^1 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, -
20 $NR^{11}R^{12}$ o $-OR^{13}$;

R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$;

R^4 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$;

25 R^5 es halógeno, $-CF_3$ o $-S(O)_nR^{14}$;

n es 0, 1 ó 2;

R^6 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$;

30 R^7 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$;

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

R^9 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

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

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

R^{12} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

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

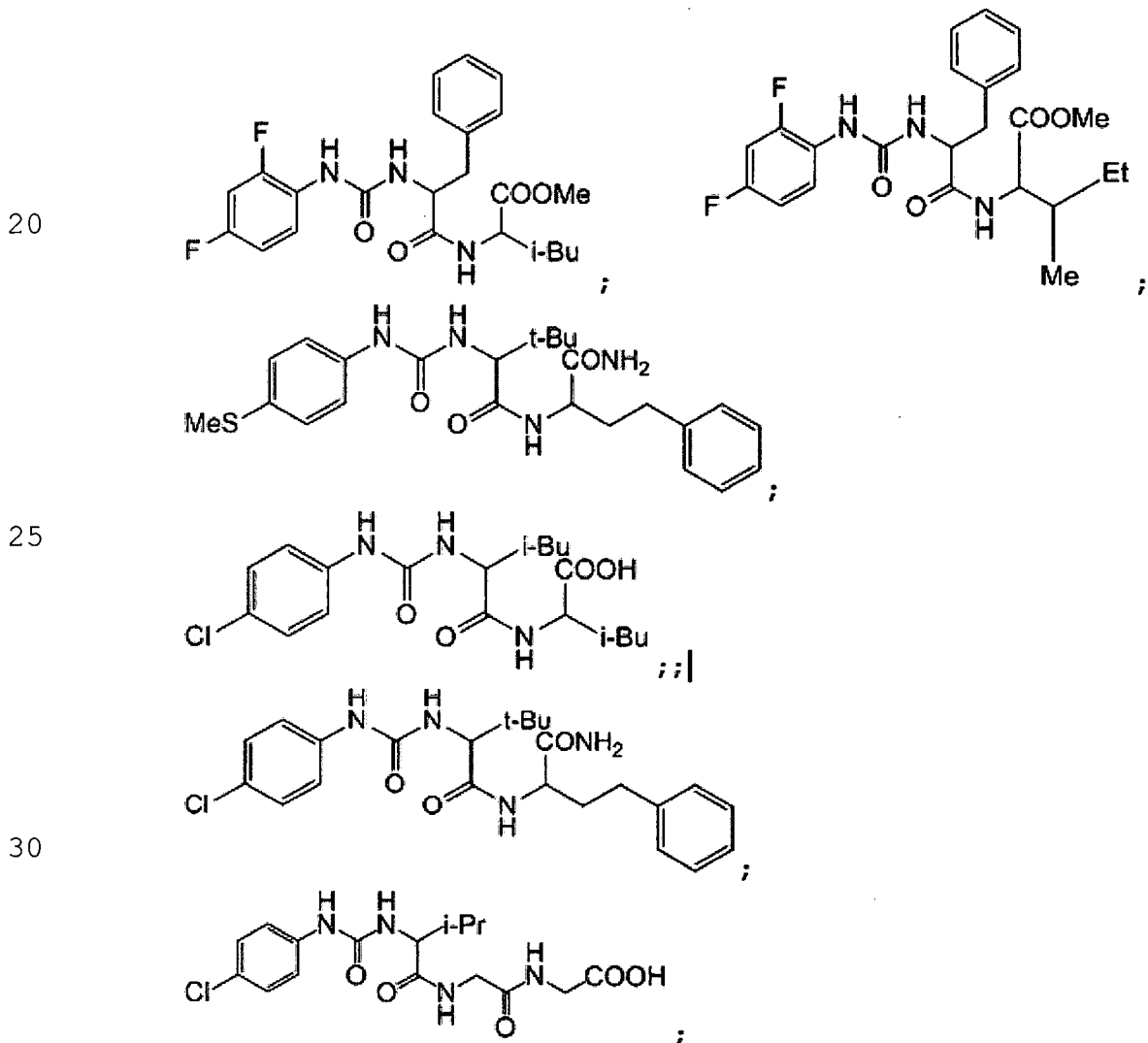
R^{14} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

R^{15} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

siempre y cuando:

R^9 no es bencilo opcionalmente sustituido;

y el compuesto de la Fórmula II no es de estructuras:



En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula **II**,

en donde

5 a es 1 y b es 0;

R^1 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, -
 $NR^{11}R^{12}$ o $-OR^{13}$;

R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno o halógeno;

10 R^4 es hidrógeno;

R^5 es halógeno, $-CF_3$ o $-S(O)_nR^{14}$;

n es 0, 1 ó 2;

R^6 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno;

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

R^9 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

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

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

R^{12} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido;

25 R^{13} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido;

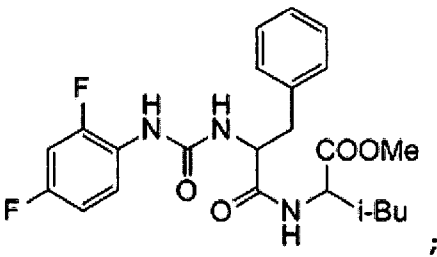
R^{14} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido;

siempre y cuando:

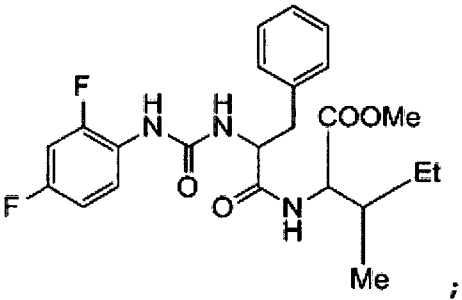
30 R^9 no es bencilo opcionalmente sustituido;

y el compuesto de la Fórmula II no es de
estructuras:

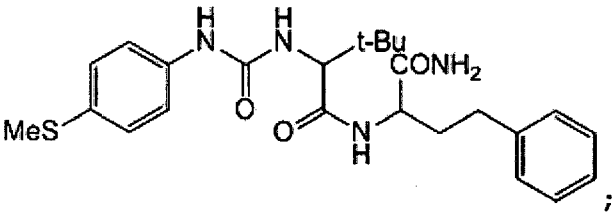
5



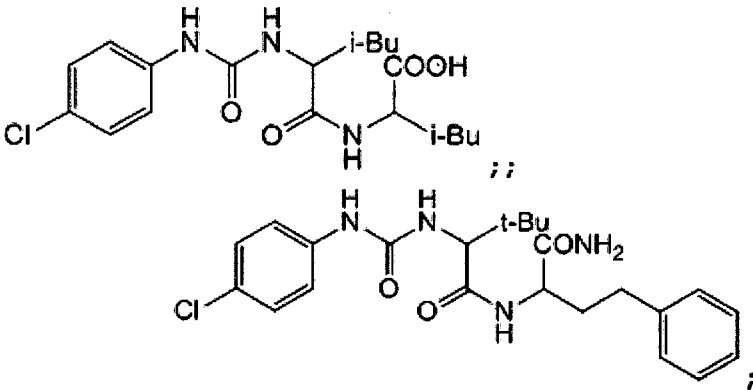
10



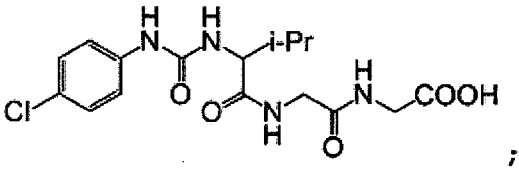
15



20

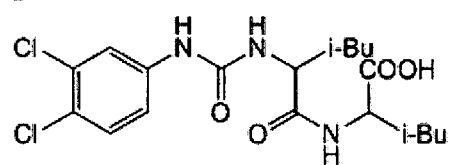
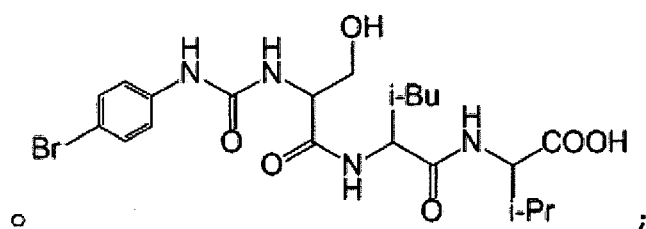


25

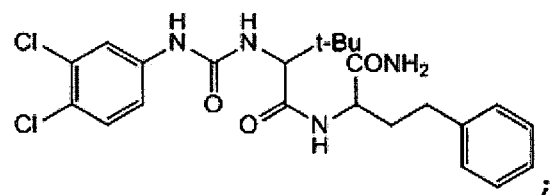
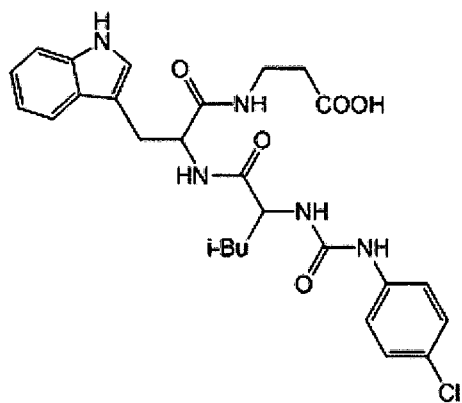


30

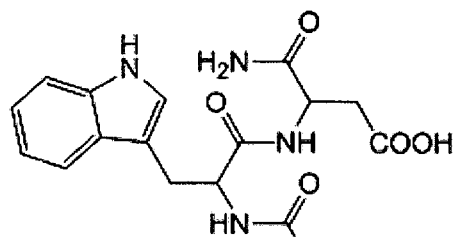
5



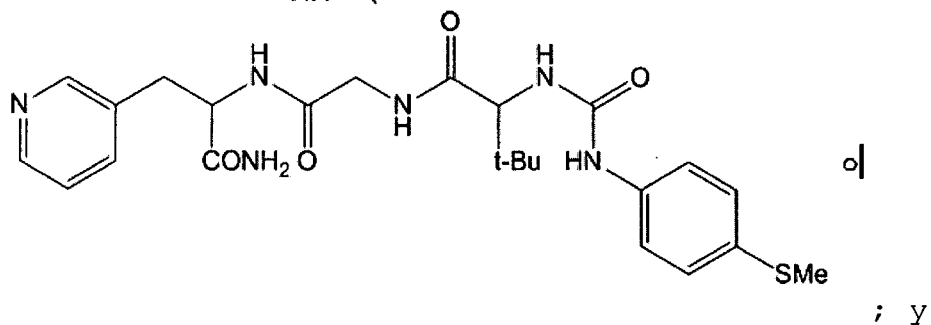
10



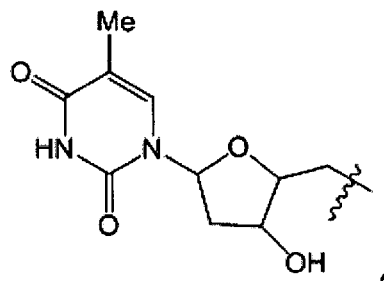
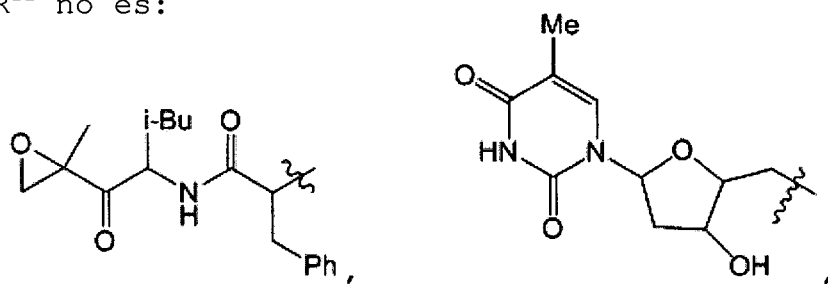
15



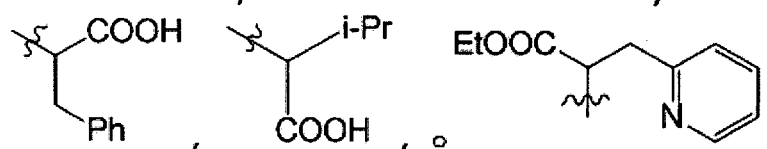
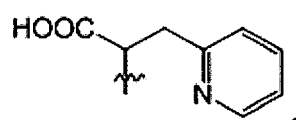
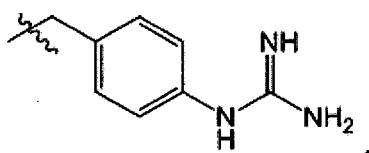
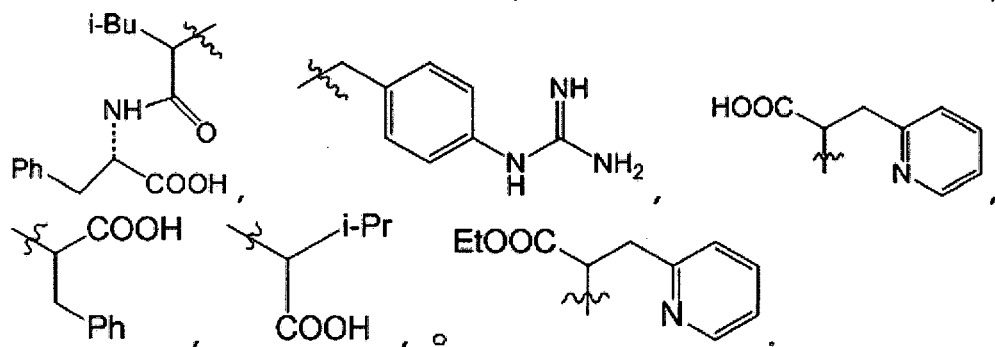
20

R¹¹ no es:

25



30



En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula **II**,

en donde

a es 0 y b es 1;

5 R^1 es $-OR^{13}$;

R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

10 R^3 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

15 R^4 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R^5 es halógeno, $-CF_3$ o $-S(O)_nR^{14}$;

n es 0, 1 ó 2;

20 R^6 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

25 R^7 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

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

R^9 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

R^{10} es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente

sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

R^{9a} es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

5 R^{10a} es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

R¹¹ es hidrógeno o C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido;

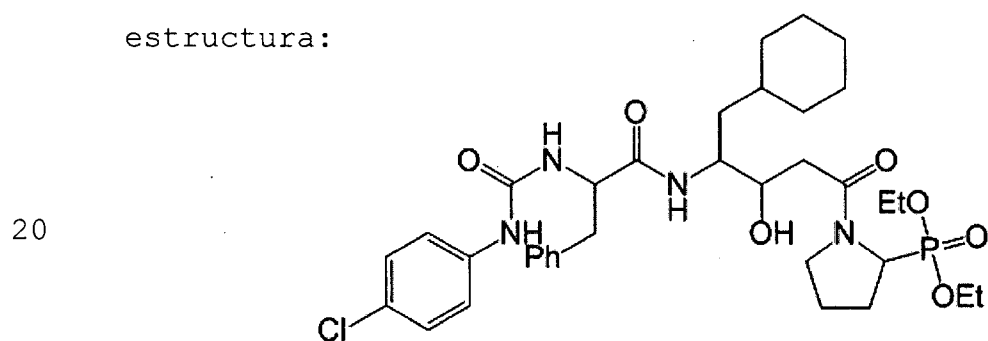
R¹² es hidrógeno o C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido;

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

R¹⁴ es hidrógeno, CF₃ o C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido;

15 R¹⁵ es hidrógeno o C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido; y

el compuesto de la Fórmula II no es de estructura:



En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula II,

25 en donde

a es 0 y b es 1;

R¹ es -OR¹³;

R² es C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

30 R³ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, -COOR¹⁵, - OR¹³, - NR¹¹R¹², NO₂, heterociclo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido o C₃₋₈ cicloalqueno opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, - $COOR^{15}$, - OR^{13} , - $NR^{11}R^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R^5 es halógeno;

R^6 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, - $COOR^{15}$, - OR^{13} , - $NR^{11}R^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R^7 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, - $COOR^{15}$, - OR^{13} , - $NR^{11}R^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

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

R^9 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

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

R^{9a} es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

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

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

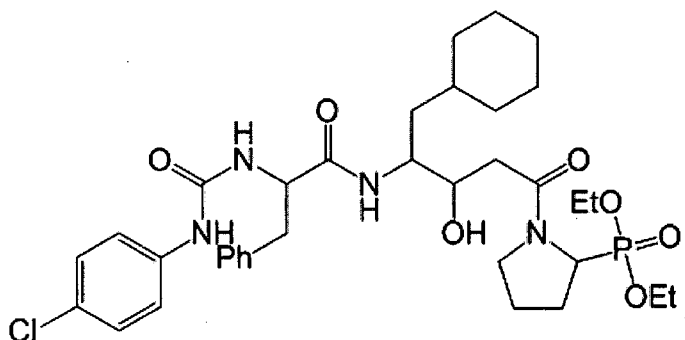
R^{12} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

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

R^{15} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido; y

el compuesto de la Fórmula II no es de estructura:

5



10

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula II,

en donde:

a es 0 y b es 1;

R^1 es $-OR^{13}$;

R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

15

R^3 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno;

R^4 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno;

R^5 es halógeno, $-CF_3$ o $-S(O)_nR^{14}$;

20

n es 0, 1 ó 2;

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

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

25

R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno;

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

30

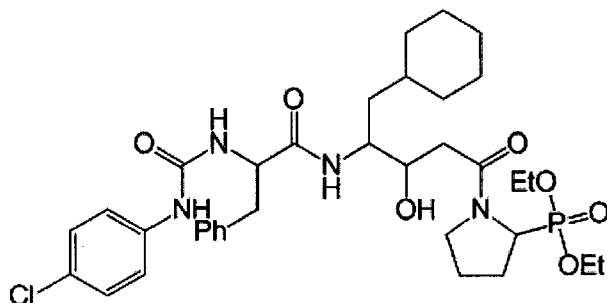
R^{9a} es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

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

R^{13} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido; y

R^{14} es hidrógeno, CF_3 o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido; y

el compuesto de la Fórmula II no es de estructura:



En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula II,

en donde:

a es 0 y b es 1;

R^1 es $-OR^{13}$;

R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno o halógeno;

R^4 es hidrógeno;

R^5 es halógeno;

R^6 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno;

R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno;

R^{10} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente

sustituido;

R^{9a} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente

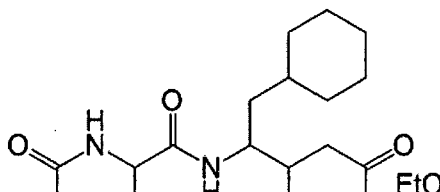
sustituido;

R^{10a} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente

sustituido; y

R^{13} es hidrógeno; y

el compuesto de la Fórmula II no es de estructura:



En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula **II**,

en donde:

a es 0 y b es 1;

5 R^1 es $-OR^{13}$;

R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno o halógeno;

R^4 es hidrógeno;

R^5 es halógeno;

10 R^6 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno;

R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno;

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

R^{9a} es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

R^{10a} es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido; y

R^{13} es hidrógeno.

20 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula **II**,

en donde

a es 1 y b es 1;

25 R^1 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalqueno opcionalmente sustituido, $-NR^{11}R^{12}$ o $-OR^{13}$;

30 R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente

42

sustituido o C₃₋₈ cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, - COOR¹⁵, - OR¹³, - NR¹¹R¹², NO₂, heterociclo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo
5 opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido o C₃₋₈ cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R⁵ es halógeno, -CF₃ o -S(O)_nR¹⁴;

n es 0, 1 ó 2;

R⁶ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente
10 sustituido, halógeno, - COOR¹⁵, - OR¹³, - NR¹¹R¹², NO₂, heterociclo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido o C₃₋₈ cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R⁷ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente
15 sustituido, halógeno, - COOR¹⁵, - OR¹³, - NR¹¹R¹², NO₂, heterociclo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido o C₃₋₈ cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R⁸ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente
20 sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

R⁹ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

R¹⁰ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

R^{9a} es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente
25 sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

R^{10a} es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

R¹¹ es hidrógeno o C₁₋₈ alquilo opcionalmente
30 sustituido;

R¹² es hidrógeno o C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido;

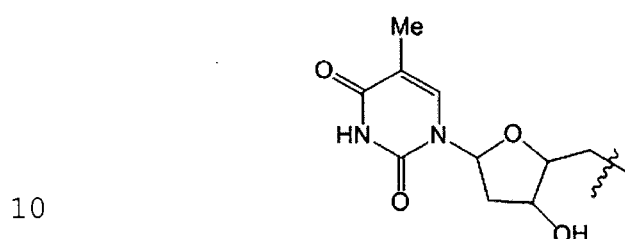
R¹³ es hidrógeno o C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido;

R^{14} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido; y

R^{15} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido; y

5 siempre y cuando:

que R^{11} no es:



En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula **II**,

en donde

15 a es 1 y b es 1;

R^1 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalqueno opcionalmente sustituido, $-NR^{11}R^{12}$ o $-OR^{13}$;

20

R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalqueno opcionalmente sustituido;

25

R^4 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalqueno opcionalmente sustituido;

30

R^5 es halógeno;

R^6 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente

sustituido, halógeno, - COOR¹⁵, - OR¹³, - NR¹¹R¹², NO₂, heterociclo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido o C₃₋₈ cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

5 R⁷ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, - COOR¹⁵, - OR¹³, - NR¹¹R¹², NO₂, heterociclo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido o C₃₋₈ cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

10 R⁸ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

 R⁹ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

15 R¹⁰ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

 R^{9a} es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

 R^{10a} es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

20 R¹¹ es hidrógeno o C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido;

 R¹² es hidrógeno o C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido;

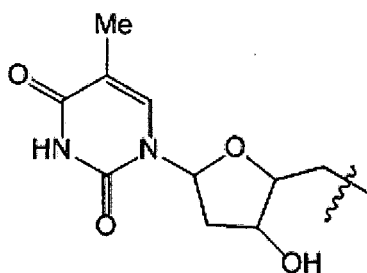
25 R¹³ es hidrógeno o C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido;

 R¹⁵ es hidrógeno o C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido; y

 siempre y cuando:

 que R¹¹ no es:

30



En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula **II**,

en donde

5 a es 1 y b es 1;

R^1 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, -
 $NR^{11}R^{12}$ o $-OR^{13}$;

R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10}
 arilo opcionalmente sustituido;

10 R^3 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
 sustituido, halógeno;

R^4 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
 sustituido, halógeno;

R^5 es halógeno, $-CF_3$ o $-S(O)_nR^{14}$;

15 n es 0, 1 ó 2;

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

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

20 R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
 sustituido;

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

25 R^{9a} es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
 sustituido;

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

30 R^{11} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente
 sustituido;

R^{12} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente
 sustituido;

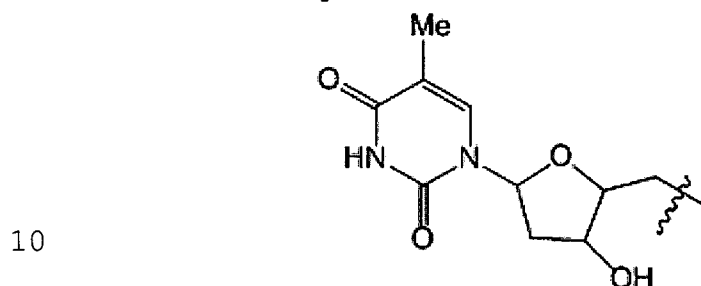
R^{13} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente
 sustituido;

R^{14} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido; y

R^{15} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

5 siempre y cuando:

que R^{11} no es:



En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula **II**,

en donde

15 a es 1 y b es 1;

R^1 es $-OR^{13}$;

R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno;

20 R^4 es hidrógeno;

R^5 es halógeno;

R^6 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno;

R^8 es hidrógeno;

25 R^9 es hidrógeno;

R^{10} es hidrógeno;

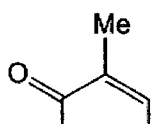
R^{9a} es hidrógeno;

R^{10a} es hidrógeno; y

30 R^{13} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido; y

siempre y cuando:

que R^{11} no es:



El término "alquilo", como se usa aquí, se refiere a, fracciones hidrocarbonadas saturadas monovalentes o divalentes que tienen fracciones lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas y que contienen de 1 a 8 átomos de carbono. Un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$), del grupo alquilo puede ser sustituido por oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, por un C_{3-8} cicloalquilo divalente, por un heterociclo divalente, o por un grupo arilo divalente. Los grupos alquilo pueden tener uno o más centros quirales. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos independientemente por átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos cicloalquilo, grupos amino, grupos heterocíclicos, grupos arilo, grupos ácido carboxílico, grupos ácido fosfónico, grupos ácido sulfónico, grupos ácido fosfórico, grupos nitro, grupos amida, grupos sulfonamida.

El término "cicloalquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo monovalente o divalente de 3 a 8 átomos de carbono derivado de un hidrocarburo cíclico saturado. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o policíclicos. El cicloalquilo puede estar independientemente sustituido con átomos de halógeno, grupos sulfonilo C_{1-8} alquilo, grupos sulfóxido C_{1-8} alquilo, grupos sulfonamida, grupos nitro, grupos ciano, grupos $-\text{OC}_{1-8}$ alquilo, grupos $-\text{SC}_{1-8}$ alquilo, grupos $-\text{C}_{1-8}$ alquilo, grupos $-\text{C}_{2-6}$ alquenoilo, grupos $-\text{C}_{2-6}$ alquiniilo, grupos cetona, grupos alquiloamino, grupos amino, grupos arilo, grupos C_{3-8} cicloalquilo o grupos hidroxilo.

El término "cicloalquenoilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo monovalente o divalente de 3 a 8 átomos de carbono derivados de un cicloalquilo saturado que tiene al menos un doble enlace. Los grupos cicloalquenoilo pueden

ser monocíclicos o policíclicos. Los grupos cicloalquenilo pueden estar sustituidos independientemente por átomos de halógeno, grupos sulfonilo, grupos sulfóxido, grupos nitro, grupos ciano, grupos $-OC_{1-6}$ alquilo, grupos $-SC_{1-6}$ alquilo, grupos $-C_{1-6}$ alquilo, grupos $-C_{2-6}$ alquenilo, grupos $-C_{2-6}$ alquinilo, grupos cetona, grupos alquiloamino, grupos amino, grupos arilo, grupos C_{3-8} cicloalquilo o grupos hidroxilo.

El término "halógeno", como se usa aquí, se refiere a un átomo de cloro, bromo, flúor, yodo.

El término "alquenilo", como se usa aquí, se refiere a un radical divalente de hidrocarburo monovalente o radical que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, derivados de un alquilo saturado, que tiene al menos un doble enlace. Un grupo metileno ($-CH_2-$), del alquenilo puede ser sustituido por oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, por un C_{3-8} cicloalquilo divalente, por un heterociclo divalente, o por un grupo arilo divalente. C_{2-6} alquenilo puede estar en la configuración E o Z. Los grupos alquenilo pueden ser sustituidos por grupos alquilo, tal como se define anteriormente o por átomos de halógeno.

El término "alquinilo", como se usa aquí, se refiere a un radical divalente de hidrocarburo monovalente o radical que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, derivados de un alquilo saturado, que tiene al menos un triple enlace. Un grupo metileno ($-CH_2-$), del alquenilo puede ser sustituido por oxígeno, azufre, sulfóxido, nitrógeno, carbonilo, carboxilo, sulfonilo, sulfato, sulfonato, amida, sulfonamida, por un C_{3-8} cicloalquilo divalente, por un heterociclo divalente, o por un grupo arilo divalente. Los grupos alquinilo pueden ser sustituidos por grupos alquilo, como se define anteriormente, o por átomos de halógeno.

El término "heterociclo", como se usa en el

presente documento, se refiere a un anillo de 3 a 10 miembros, que puede ser aromático o no aromático, saturado o insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno, azufre, o combinaciones de al menos dos de los mismos, interrumpiendo la estructura del anillo carbocíclico. El anillo heterocíclico puede estar interrumpido por un C = O; los heteroátomos S y N se pueden oxidar. Los heterociclos pueden ser monocíclicos o policíclicos. Fracciones de anillos heterocíclicos pueden ser sustituidas con átomos de halógeno, grupos sulfonilo, grupos sulfóxido, grupos nitro, grupos ciano, grupos -OC₁₋₆ alquilo, grupos -SC₁₋₆ alquilo, grupos -C₁₋₈ alquilo, grupos -C₂₋₆ alquenilo, grupos -C₂₋₆ alquinilo, grupos cetona, grupos alquiloamino, grupos amino, grupos arilo, grupos C₃₋₈ cicloalquilo o grupos hidroxilo.

El término "arilo" tal como se utiliza aquí, se refiere a una fracción orgánica derivada de un hidrocarburo aromático que consiste en un anillo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, por eliminación de un átomo de Hidrógeno. Arilo puede ser sustituido con átomos de halógeno, grupos sulfonilo C₁₋₆ alquilo, grupos sulfóxido C₁₋₆ alquilo, grupos sulfonamida, grupos de ácido carboxílico, grupos carboxilatos C₁₋₆ alquilo (éster), grupos amida, grupos nitro, grupos ciano, grupos -OC₁₋₆ alquilo, grupos -SC₁₋₆ alquilo, grupos -C₁₋₆ alquilo, grupos -C₂₋₆ alquenilo, grupos -C₂₋₆ alquinilo, grupos de cetonas, aldehídos, grupos alquiloamino, grupos amino, grupos arilo, grupos C₃₋₈ cicloalquilo o grupos hidroxilo. Los arilos pueden ser monocíclicos o policíclicos.

El término "hidroxilo" como se usa aquí, representa un grupo de la fórmula "-OH".

El término "carbonilo" como se usa aquí, representa un grupo de la fórmula "-C(O)-".

El término "cetona" como se usa aquí, representa

un compuesto orgánico que tiene un grupo carbonilo vinculado a un átomo de carbono tal como $-(CO)R^x$ en donde R^x puede ser alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo como se define anteriormente.

5 El término "amina" como se usa aquí, representa un grupo de la fórmula $-NR^xR^y$, en donde R^x y R^y puede ser el mismo o independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo como se define anteriormente.

10 El término "carboxilo" como se usa aquí, representa un grupo de la fórmula $-C(O)O-$.

El término "sulfonilo" como se usa aquí, representa un grupo de la fórmula $-SO_2-$.

15 El término "sulfato" como se usa aquí, representa un grupo de la fórmula $-O-S(O)_2-O-$.

El término "sulfonate" como se usa aquí, representa un grupo de la fórmula $-S(O)_2-O-$.

El término "ácido carboxílico" como se usa aquí, representa un grupo de la fórmula $-C(O)OH$.

20 El término "nitro" como se usa aquí, representa un grupo de la fórmula $-NO_2$.

El término "ciano" como se usa aquí, representa un grupo de la fórmula $-CN$.

25 El término "amida" como se usa aquí, representa un grupo de la fórmula $-C(O)NR^xR^y$, en donde R^x y R^y puede ser el mismo o independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo como se define anteriormente.

30 El término "sulfonamida" como se usa aquí, representa un grupo de la fórmula $-S(O)_2NR^xR^y$ en donde R^x y R^y puede ser el mismo o independientemente H, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo como se define anteriormente.

El término "sulfóxido" como se usa aquí,

representa un grupo de la fórmula "-S(O)-".

El término "ácido fosfónico" como se usa aquí, representa un grupo de la fórmula "-P(O)(OH)₂".

El término "ácido fosfórico" como se usa aquí,
5 representa un grupo de la fórmula "-OP(O)(OH)₂".

El término "ácido sulfónico" como se usa aquí, representa un grupo de la fórmula "-S(O)₂OH".

La fórmula "H ", como se usa aquí, representa un átomo de hidrógeno.

10 La fórmula "O", como se usa aquí, representa un átomo de oxígeno.

La fórmula "N", como se usa aquí, representa un átomo de nitrógeno.

La fórmula "S", como se usa aquí, representa un
15 átomo de azufre.

La invención divulga los compuestos:

{[2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-3-(1H-indol-3-il)propanoil]amino}ácido acético;

20 tert-butil {[2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-3-(1H-indol-3-il)propanoil]amino}acetato;

[(4-amino-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-oxobutanoil)amino]ácido acético;

tert-butil [(4-amino-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-oxobutanoil)amino]acetato;

2-{[(2R)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}-2-ácido metilpropanoico;

tert-butil 2-{[(2R)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}-2-
30 metilpropanato;

{[2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil]amino}ácido acético;

tert-butil {[2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil]amino}acetato;

{ [(2S)-2-([(4-bromofenilo) carbamoil] amino)-4-
 (metilsulfonilo)butanoil] amino} ácido acético;
 tert-butil { [(2S)-2-([(4-
 bromofenilo) carbamoil] amino)-4-
 5 (metilsulfonilo)butanoil] amino} acetato;
 { [(2S)-2-([(4-bromofenilo) carbamoil] amino)-4-
 (metilsulfonilo)butanoil] amino} ácido acético;
 tert-butil { [(2S)-2-([(4-
 bromofenilo) carbamoil] amino)-4-
 10 (metilsulfonilo)butanoil] amino} acetato;
 2-metil-2-([(2S)-4-metil-2-([(4-
 (trifluorometil) fenilo] carbamoil] amino) pentanoil] amino} ácido
 propanoico;
 tert-butil 2-metil-2-([(2S)-4-metil-2-([(4-
 15 (trifluorometil) fenilo] carbamoil] amino) pentanoil] amino} prop
 anato;
 { [(2S)-4-metil-2-([(4-
 (metilsulfonilo) fenilo] carbamoil] amino) pentanoil] amino} ácido
 acético;
 20 tert-butil { [(2S)-4-metil-2-([(4-
 (metilsulfonilo) fenilo] carbamoil] amino) pentanoil] amino} acet
 ato;
 { [(2S)-4-metil-2-([(4-
 (metilsulfonilo) fenilo] carbamoil] amino) pentanoil] amino} ácido
 25 o acético;
 tert-butil { [(2S)-4-metil-2-([(4-
 (metilsulfonilo) fenilo] carbamoil] amino) pentanoil] amino} acet
 ato;
 2-([(2S)-2-([(4-bromofenilo) carbamoil] amino)-4-
 30 metilpentanoil] amino)-2-ácido metilpropanoico;
 tert-butil 2-([(2S)-2-([(4-
 bromofenilo) carbamoil] amino)-4-metilpentanoil] amino)-2-
 metilpropanato;
 { [(2S)-4-metil-2-([(4-

[(trifluorometil)sulfanilo]fenilo}carbamoil)amino]pentanoil
 }amino)ácido acético;
 tert-butil ((2S)-4-metil-2-([4-
 [(trifluorometil)sulfanilo]fenilo}carbamoil)amino]pentanoil
 5 }amino)acetato;
 {[(2S)-4-metil-2-([4-
 (metilsulfanilo)fenilo]carbamoil)amino)pentanoil]amino}ácido
 acético;
 tert-butil {[(2S)-4-metil-2-([4-
 10 (metilsulfanilo)fenilo]carbamoil)amino)pentanoil]amino}acet
 ato;
 {[(2R)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-
 metilpentanoil]amino}ácido acético;
 tert-butil {[(2R)-2-{[(4-
 15 bromofenilo)carbamoil]amino}-4-
 metilpentanoil]amino}acetato;
 {[(2R,3R)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-3-
 metilpentanoil]amino}ácido acético;
 tert-butil {[(2R,3R)-2-{[(4-
 20 bromofenilo)carbamoil]amino}-3-
 metilpentanoil]amino}acetato;
 {[(2S)-4-metil-2-([4-
 (trifluorometil)fenilo]carbamoil)amino)pentanoil]amino}ácido
 acético;
 25 tert-butil {[(2S)-4-metil-2-([4-
 (trifluorometil)fenilo]carbamoil)amino)pentanoil]amino}acet
 ato;
 {[(2R)-2-{[(4-bromo-2-
 fluorofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}ácido
 30 acético;
 (2S)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-N-[2-
 (dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilpentanamida;
 [(2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-2-
 metilpropanoil)amino]ácido acético;

- tert-butyl [(2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino)-2-metilpropanoil)amino]acetato;
- [(2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino)-2-etilbutanoil)amino]ácido acético;
- 5 tert-butyl [(2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino)-2-etilbutanoil)amino]acetato;
- [(2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino)-2,4-dimetilpentanoil)amino]ácido acético;
- tert-butyl [(2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino)-2,4-dimetilpentanoil)amino]acetato;
- 10 (2S)-N-[(1S)-2-amino-2-oxo-1-feniloetil]-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino)-4-metilpentanamida;
- (2S)-{[(2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino}(fenilo)ácido etanoico;
- 15 tert-butyl (2S)-{[(2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino}(fenilo)etanoato;
- (2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopentan-2-il]-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino)-4-metilpentanamida;
- 20 (2S)-2-{[(2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino}ácido pentanoico;
- tert-butyl (2S)-2-{[(2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino}penatanato;
- 25 (2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino)-N-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]-4-metilpentanamida;
- (2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-metilpentanamida;
- 30 (2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino)-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-4-metilpentanamida;
- (2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilpentanamida;
- (2S)-N-[(2S)-1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-il]-2-

- { [(4-bromofenilo) carbamoil] amino} -4-metilpentanamida;
 (2S)-2-{ [(2S)-2-{ [(4-bromofenilo) carbamoil] amino} -4-metilpentanoil] amino} -3-ácido metilbutanoico;
- 5 tert-butil (2S)-2-{ [(2S)-2-{ [(4-bromofenilo) carbamoil] amino} -4-metilpentanoil] amino} -3-metilbutanato;
- (2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopropan-2-il]-2-{ [(4-bromofenilo) carbamoil] amino} -4-metilpentanamida;
- 10 (2S)-2-{ [(2S)-2-{ [(4-bromofenilo) carbamoil] amino} -4-metilpentanoil] amino} ácido propanoico;
- tert-butil (2S)-2-{ [(2S)-2-{ [(4-bromofenilo) carbamoil] amino} -4-metilpentanoil] amino} propanato;
- 15 (2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopropan-2-il]-2-{ [(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino} -4-metilpentanamida;
- (2S)-2-{ [(2S)-2-{ [(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino} -4-metilpentanoil] amino} ácido propanoico;
- 20 tert-butil (2S)-2-{ [(2S)-2-{ [(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino} -4-metilpentanoil] amino} propanato;
- (2S)-2-{ [(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino} -N-(2-hidroxietil)-4-metilpentanamida;
- 25 (2S)-2-{ [(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino} -4-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida;
- 30 (2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-{ [(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino} -4-metilpentanamida;
- { [(2S)-2-{ [(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino} -4-metilpentanoil] amino} ácido acético;

tert-butil { [(2S)-2-[(4-bromo-2-
 fluorofenilo)carbamoil]amino}-4-
 metilpentanoil]amino}acetato;
 (2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(4-bromo-2-
 5 fluorofenilo)carbamoil]amino}pentanamida;
 (2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(4-
 bromofenilo)carbamoil]amino}pentanamida;
 (2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metil-
 N-(2-oxopropil)pentanamida;
 10 (2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(4-
 bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanamida;
 { [(2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-
 metilpentanoil]amino}ácido acético;
 (2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-N-(2-
 15 hidroxietil)-4-metilpentanamida;
 tert-butil { [(2S)-2-[(4-
 bromofenilo)carbamoil]amino}-4-
 metilpentanoil]amino}acetato;
 { [(2S)-2-[(4-bromo-2-
 20 fluorofenilo)carbamoil]amino}pentanoil]amino}ácido acético;
 tert-butil { [(2S)-2-[(4-bromo-2-
 fluorofenilo)carbamoil]amino}pentanoil]amino}acetato;
 (2S)-2-[(4-bromo-2-
 fluorofenilo)carbamoil]amino}-N-(2-oxopropil)pentanamida;
 25 (2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-N-(2-
 oxopropil)pentanamida;
 propan-2-il { [(2S)-2-[(4-
 bromofenilo)carbamoil]amino}pentanoil]amino}acetato;
 etil { [(2S)-2-[(4-
 30 bromofenilo)carbamoil]amino}pentanoil]amino}acetato;
 metil { [(2S)-2-[(4-
 bromofenilo)carbamoil]amino}pentanoil]amino}acetato;
 (2S)-2-[(4-bromo-2-
 fluorofenilo)carbamoil]amino}-N-(2-hidroxietil)pentanamida;

- (2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-N-(2-hidroxietyl)pentanamida;
- (2S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino]-N-(2-hidroxietyl)-3-fenilopropanamida;
- 5 [[(2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]pentanoil] amino]ácido acético;
- tert-butil [[(2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]pentanoil] amino]acetato;
- 10 (2S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino]-N-(2-oxopropil)-3-fenilopropanamida;
- (2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-N-(2-oxopropil)-3-fenilopropanamida;
- 15 (2S, 3S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino]-N-(2-hidroxietyl)-3-metilpentanamida;
- (2S, 3S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-N-(2-hidroxietyl)-3-metilpentanamida;
- 20 (2S, 3S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino]-3-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida;
- (2S, 3S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-3-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida;
- 25 (2S, 3S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino]-3-metilpentanamida;
- (2S, 3S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-3-metilpentanamida
- [[(2S, 3S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-3-metilpentanoil] amino]ácido acético;
- 30 tert-butil [[(2S, 3S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-3-metilpentanoil] amino]acetato;
- [[(2S, 3S)-2-[[(4-bromo-2-

fluorofenilo) carbamoil] amino}-3-metilpentanoil] amino}ácido
acético;

```

tert-butyl      { [(2S,3S)-2-{ [(4-bromo-2-
fluorofenilo)carbamoyl]amino}-3-
5 metilpentanoil]amino}acetato;

```

(2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-N-(2-hidroxietyl)-3-fenilopropanamida;

3-[[(2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino}-3-fenilopropanoil] amino} ácido propanoico;

tert-butyl
bromophenilo) carbamoil] amino}-3-
fenilopropanoil] amino} propanato;

{ [(2S)-2-{ [(4-bromofenilo) carbamoil] amino }-3-fenilopropanoil] amino } ácido acético;

15 tert-butil { [(2S)-2-{ [(4-
bromofenilo) carbamoil] amino}-3-
fenilopropanoil] amino} acetato.

En otro aspecto la invención divulga los
20 compuestos:

{[2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil]amino}ácido acético;

tert-butyl {[2-[[4-bromofenilo)carbamoil]amino}-
3-(1H-imidazol-4-il)propanoil]amino}acetato;

25 {[(2S)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-(metilsulfonilo)butanoil]amino}ácido acético;

tert-butyl {[(2S)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-(metilsulfonilo)butanoil]amino}acetato;

30 {[(2S)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-(metilsulfanilo)butanoil]amino}ácido acético;

tert-butyl { [(2S)-2-{ [(4-bromofenilo) carbamoyl] amino}-4-(metilsulfanilo) butanoyl] amino} acetato;

2-metil-2-[[(2S)-4-metil-2-([4-(trifluorometil) fenilo]carbamoil)amino]pentanoil]amino)ácido propanoico;

tert-butil 2-metil-2-[[(2S)-4-metil-2-([4-(trifluorometil) fenilo]carbamoil)amino]pentanoil]amino)propanato;

5 [[(2S)-4-metil-2-([4-(metilsulfonilo) fenilo]carbamoil)amino]pentanoil]amino)ácido acético;

10 tert-butil [[(2S)-4-metil-2-([4-(metilsulfonilo) fenilo]carbamoil)amino]pentanoil]amino)acetato;

[[(2S)-4-metil-2-([4-(metilsulfonilo) fenilo]carbamoil)amino]pentanoil]amino)ácido acético;

15 tert-butil [[(2S)-4-metil-2-([4-(metilsulfonilo) fenilo]carbamoil)amino]pentanoil]amino)acetato;

2-[[(2S)-2-[[(4-bromofenilo)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]-2-ácido metilpropanoico;

20 tert-butil 2-[[(2S)-2-[[(4-bromofenilo)carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]-2-metilpropanato;

[[(2S)-4-metil-2-([4-(trifluorometil) sulfanilo]fenilo)carbamoil)amino]pentanoil]amino)ácido acético;

25 tert-butil [[(2S)-4-metil-2-([4-(trifluorometil) sulfanilo]fenilo)carbamoil)amino]pentanoil]amino)acetato;

30 [[(2S)-4-metil-2-([4-(metilsulfanilo) fenilo]carbamoil)amino]pentanoil]amino)ácido acético;

tert-butil [[(2S)-4-metil-2-([4-(metilsulfanilo) fenilo]carbamoil)amino]pentanoil]amino)acet

ato;

{[(2R)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}ácido acético;

5 tert-butil {[(2R)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}acetato;

{[(2R,3R)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-3-metilpentanoil]amino}ácido acético;

10 tert-butil {[(2R,3R)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-3-metilpentanoil]amino}acetato;

{[(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)fenilo]carbamoil}amino)pentanoil]amino}ácido acético;

15 tert-butil {[(2S)-4-metil-2-({[4-(trifluorometil)fenilo]carbamoil}amino)pentanoil]amino}acetato;

(2S)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilpentanamida;

20 [(2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-2-metilpropanoil)amino]ácido acético;

tert-butil [(2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-2-metilpropanoil)amino]acetato;

25 [(2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-2-etilbutanoil)amino]ácido acético;

tert-butil [(2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-2-etilbutanoil)amino]acetato;

[(2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-2,4-dimetilpentanoil)amino]ácido acético;

30 tert-butil [(2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-2,4-dimetilpentanoil)amino]acetato;

(2S)-N-[(1S)-2-amino-2-oxo-1-feniloetil]-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanamida;

(2S)-{[(2S)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-

- 4-metilpentanoil]amino}(fenilo)ácido etanoico;
 tert-butil (2S)-{[(2S)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}(fenilo)etanoato;
- 5 (2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopentan-2-il]-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanamida;
 (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}ácido pentanoico;
- 10 tert-butil (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}penatanato;
 (2S)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-N-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]-4-metilpentanamida;
- 15 (2S)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-metilpentanamida;
 (2S)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-4-metilpentanamida;
 (2S)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilpentanamida;
- 20 (2S)-N-[(2S)-1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-il]-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanamida;
 (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}-3-ácido metilbutanoico;
- 25 tert-butil (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}-3-metilbutanato;
 (2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopropan-2-il]-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanamida;
- 30 (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}ácido propanoico;
 tert-butil (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-

- bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}propanato;
- (2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopropan-2-il]-2-[[4-bromo-2-fluorofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanamida;
- 5 (2S)-2-[[[(2S)-2-[[4-bromo-2-fluorofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}ácido propanoico;
- tert-butyl (2S)-2-[[[(2S)-2-[[4-bromo-2-fluorofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}propanato;
- 10 (2S)-2-[[4-bromo-2-fluorofenilo)carbamoil]amino}-N-(2-hidroxietil)-4-metilpentanamida;
- (2S)-2-[[4-bromo-2-fluorofenilo)carbamoil]amino}-4-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida;
- 15 (2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[4-bromo-2-fluorofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanamida;
- [[[(2S)-2-[[4-bromo-2-fluorofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}ácido acético;
- 20 tert-butyl [[[(2S)-2-[[4-bromo-2-fluorofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}acetato;
- 25 tert-butyl 2-[[[(2R)-2-[[4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}-2-metilpropanato;
- 2-[[[(2R)-2-[[4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}-2-ácido metilpropanoico;
- 30 tert-butyl [(4-amino-2-[[4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-oxobutanoil]amino}acetato;
- [(4-amino-2-[[4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-oxobutanoil]amino}ácido acético;
- tert-butyl {[2-[[4-bromofenilo)carbamoil]amino}-

3-(1H-indol-3-il)propanoil]amino}acetato;

{[2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-3-(1H-indol-3-il)propanoil]amino}ácido acético.

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

 El término "sales farmacéuticamente aceptables"
se refiere a sales o complejos que retienen la actividad
biológica deseada de los compuestos anteriormente
identificados y exhiben efectos toxicológicos no deseados
15 mínimos o nulos. Las "sales farmacéuticamente aceptables"
de acuerdo con la invención incluyen formas de sal de ácido
terapéuticamente activas de base, no tóxicas o, que los
compuestos de la Fórmula I y de la Fórmula II son capaces
de formar.

20 La forma de sal de adición de ácido de un
compuesto de la Fórmula I y de la Fórmula II que se produce
en su forma libre como una base puede obtenerse por
tratamiento de la base libre con un ácido apropiado tal
como un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico,
25 ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido
nítrico y similares; o un ácido orgánico tal como por
ejemplo, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido
propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico,
ácido fumárico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido
30 tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico,
ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido cítrico,
ácido metilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido
bencenosulfónico, ácido fórmico y similares (*Handbook of
Pharmaceutical Salts*, P. Heinrich Stahal y Camille G.

Wermuth (Eds), *Verlag Helvetica Chemica Acta*- Zürich, 2002, 329-345).

La forma de sal de adición de base de un compuesto de la Fórmula I y de la Fórmula II que se produce en su forma de ácido se puede conseguir por tratamiento del ácido con una base apropiada tal como una base inorgánica, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, amoniaco y similares; o una base orgánica tal como, por ejemplo, L-arginina, etanolamina, betaína, benzatina, morfolina y similares. (*Handbook of Pharmaceutical Salts*, P.Heinrich Stahal y Camille G. Wermuth (Eds), *Verlag Helvetica Chemica Acta*- Zürich, 2002, 329-345).

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

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

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, estas formas están destinadas a ser incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención están indicados para su uso en el tratamiento o la prevención de condiciones en las que no es probable que sea un componente que implique el receptor de tipo péptido receptor de N-formilo-1.

En otra modalidad, se proporcionan composiciones

65

farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad adicional de la invención, se proporcionan métodos para tratar trastornos asociados con la modulación del receptor de tipo péptido receptor de N-formilo-1.

Tales métodos se pueden realizar, por ejemplo, mediante la administración a un sujeto en necesidad del mismo una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

Las utilidades terapéuticas del receptor de tipo péptido receptor de N-formilo-1 como moduladores de las enfermedades inflamatorias oculares, incluyendo, pero no limitados a, degeneración macular relacionada con la edad húmeda y seca (DMAE), uveítis, ojo seco, queratitis, enfermedad ocular alérgica y condiciones que afectan la parte posterior del ojo, como maculopatías y degeneración de la retina, incluyendo la degeneración macular no exudativa relacionada con la edad, la degeneración macular exudativa relacionada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía diabética (proliferativa), retinopatía de la premadurez (ROP), neurorretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, edema macular quístico, y edema macular diabético; queratitis infecciosa, uveítis, queratitis herpética, angiogénesis de la córnea, linfangiogénesis, uveítis, retinitis, y coroiditis tales como epitelopatía aguda de pigmento multifocal placóide, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía de perdigones, infecciosas (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (mewds), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa,

síndrome de fibrosis subretiniana y uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada y; enfermedades vasculares/enfermedades exudativas tales como la enfermedad de la retina arterial oclusiva, oclusión de la vena central de la retina, edema macular de cistoides, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de rama venosa de la retina, cambios de fondo de ojo con hipertensión, síndrome de isquemia ocular, microaneurismas arteriales retinianas, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, hemi- oclusión de la vena retiniana, papiloflebitis, oclusión de arteria central de la retina, oclusión de rama de la arteria retiniana, enfermedad de la arteria carótida (CAD), angiitis rama esmerilado, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreorretinopatía exudativa familiar, y la enfermedad de Eales; condiciones traumáticas/quirúrgicas tales como oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de retina, traumatismo, post-curación de la herida quirúrgica de la córnea, condiciones causadas por láser, condiciones causadas por terapia fotodinámica, fotocoagulación, hipoperfusión durante cirugía, retinopatía por radiación, y retinopatía de trasplante de médula ósea; trastornos proliferativos, tales como retinopatía proliferativa del vítreo y membranas epirretinianas, y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de histoplasmosis ocular presunta (POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas a la infección por VIH, enfermedad asociada de coroides con infección por VIH, enfermedades asociadas a uveítis con infección por VIH, retinitis viral, necrosis retiniana aguda, necrosis progresiva externa de la retina, enfermedades fúngicas de la retina, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neurorretinitis difusa subaguda

unilateral y miasis; trastornos genéticos tales como
 retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias
 asociadas a retina, ceguera nocturna congénita
 estacionaria, distrofias de conos, enfermedad de Stargardt
 5 y flavimaculatus fundus, enfermedad de Best, patrón de
 distrofia del epitelio pigmentario de la retina, distrofia
 de Sorsby retinosquiosis, fundus, maculopatía benigna
 concéntrica ligada a X, distrofia cristalina de Bietti y
 pseudoxantoma elástico; desgarros de la retina/orificios
 10 tales como el desprendimiento de retina, agujero macular y
 desgarro retiniano gigante; tumores, tales como la
 enfermedad de la retina asociada a tumores, hipertrofia
 congénita del epitelio pigmentario de la retina, melanoma
 uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma de coroides,
 15 metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y
 epitelio pigmentario de retina, retinoblastoma, tumores
 vasoproliferativos del fondo de ojo, astrocitoma de retina
 y tumores linfoides intraoculares; y otras enfermedades
 diversas que afectan a la parte posterior del ojo, como
 20 coroidopatía punctata interna, epiteliopatía multifocal
 placoide posterior aguda, degeneración de la retina miope y
 epitelitis pigmentada retiniana aguda, enfermedades
 inflamatorias sistémicas como accidente cerebrovascular,
 enfermedad arterial coronaria, enfermedades obstructivas de
 25 las vías, infecciones retrovirales mediadas por VIH,
 trastornos cardiovasculares, incluyendo la enfermedad de la
 arteria coronaria, la neuroinflamación, trastornos
 neurológicos, dolor y trastornos inmunológicos, asma,
 trastornos alérgicos, inflamación, lupus eritematoso
 30 sistémico, soriasis, trastornos del SNC tales como la
 enfermedad de Alzheimer, artritis, sepsis, enfermedad
 inflamatoria del intestino, caquexia, angina de pecho,
 inflamación post- quirúrgica de la córnea, blefaritis, MGD,
 curación de heridas dérmicas, quemaduras, rosácea,

dermatitis atópica, acné, psoriasis, dermatitis seborreica, queratosis actínica, verrugas virales, fotoenvejecimiento, artritis reumatoide y enfermedades inflamatorias relacionadas, alopecia, glaucoma, oclusión de la vena rama, degeneración macular viteliforme de Best, retinitis pigmentosa, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), y cualquier otra enfermedad degenerativa de cualquiera de los fotorreceptores o del RPE (Perretti, Mauro et al. *Pharmacology & Therapeutics* 127 (2010) 175-188.)

Estos compuestos son útiles para el tratamiento de mamíferos, incluyendo los seres humanos, con un rango de condiciones y enfermedades que son aliviadas por la modulación del receptor de tipo péptido receptor de N-formilo 1: incluyendo, pero no limitado a, el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad húmeda y seca (DMAE), retinopatía diabética (proliferativa), retinopatía del prematuro (ROP), edema macular diabético, uveítis, oclusión de la vena retiniana, edema macular cistoide, glaucoma, oclusión de rama venosa, degeneración macular viteliforme de Best, retinitis pigmentosa, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), y cualquier otra enfermedad degenerativa de cualquiera de los fotorreceptores o del RPE.

En todavía otra modalidad de la invención, se proporcionan métodos para tratar trastornos asociados con la modulación del receptor de FPRL-1. Tales métodos se pueden realizar, por ejemplo, mediante la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o cualquier combinación de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, formas cristalinas y los isómeros individuales, enantiómeros, y diastereómeros de los mismos.

La presente invención se refiere al uso de un

ca

compuesto de la Fórmula I y de la Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares, incluyendo, pero no limitado a,

5 degeneración macular relacionada con la edad húmeda y seca (DMAE), uveítis, ojo seco, queratitis, enfermedad ocular alérgica y condiciones que afectan a la parte posterior del ojo, como maculopatías y degeneración de la retina, incluyendo la degeneración macular no exudativa relacionada

10 con edad, degeneración macular exudativa relacionada con edad la, neovascularización coroidea, retinopatía diabética (proliferativa), retinopatía del prematuro (ROP), neurorretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, edema macular quístico, y edema macular diabético;

15 queratitis infecciosa, uveítis, queratitis herpética, angiogénesis de córnea, linfangiogénesis, uveítis, retinitis, y coroiditis tales como epiteliopatía aguda multifocal de pigmento placóide, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía de perdigones, infecciosas (sífilis,

20 Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, síndrome de fibrosis subretiniana y uveítis, síndrome de

25 Vogt- Koyanagi- Harada y; enfermedades vasculares/enfermedades exudativas tales como la enfermedad de la retina arterial oclusiva, oclusión de la vena central de la retina, edema macular cistoide, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de rama venosa de la

30 retina, cambios de fondo de ojo con hipertensión, síndrome de isquemia ocular, microaneurismas arteriales retinianas, enfermedad de Coat, telangiectasias parafoveales, hemi-occlusión de la vena retiniana, papiloflebitis, oclusión de arteria central de la retina, oclusión de rama de la

arteria retiniana, enfermedad de la arteria carótida (CAD), angiitis de rama esmerilada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrias angioides, vitreorretinopatía exudativa familiar, y la enfermedad de

5 Eales; condiciones traumáticas/quirúrgicas tales como oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de retina, traumatismo, post-curación de la herida quirúrgica de la córnea, condiciones causadas por láser, las condiciones causadas por terapia fotodinámica,

10 fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación, y retinopatía de trasplante de médula ósea; trastornos proliferativos, tales como la retinopatía proliferativa del vítreo y membranas epirretinianas, y la retinopatía diabética proliferativa;

15 trastornos infecciosos como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de histoplasmosis ocular presunta (POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas a la infección por el VIH, enfermedad de coroides asociada con la infección por VIH,

20 enfermedades asociadas a uveítis con infección por VIH, retinitis viral, necrosis retiniana aguda, necrosis progresiva externa de la retina, enfermedades fúngicas de la retina, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neurorretinitis difusa subaguda unilateral y miasis;

25 trastornos genéticos tales como retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos asociados con distrofias de retina, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de conos, enfermedad de Stargardt y flavimaculatus fundus, enfermedad de Best, patrón de la distrofia del epitelio pigmentario de la retina, retinosquiasis, distrofia fundus

30 de Sorsby, maculopatía benigna concéntrica ligada a X, distrofia cristalina de Bietti y pseudoxantoma elástico; desgarros de la retina/orificios tales como desprendimiento de retina, agujero macular y desgarro retiniano gigante;

tumores, tales como la enfermedad de la retina asociada a tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma de coroides, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y el epitelio pigmentario de la retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo del ojo, retina astrocitoma y tumores linfoides intraoculares; y otras enfermedades diversas que afectan a la parte posterior del ojo, como coroidopatía punctata interna, epiteliopatía placóide multifocal posterior aguda, degeneración de la retina miope y epitelitis pigmentosa retiniana aguda, enfermedades inflamatorias sistémicas como el accidente cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria, enfermedades obstructivas de las vías, infecciones retrovirales mediadas por VIH, trastornos cardiovasculares, incluyendo la enfermedad de la arteria coronaria, la neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor y trastornos inmunológicos, asma, trastornos alérgicos, inflamación, lupus eritematoso sistémico, soriasis, trastornos del SNC tales como la enfermedad de Alzheimer, artritis, sepsis, enfermedad inflamatoria del intestino, caquexia, angina de pecho, inflamación postquirúrgica de la córnea, blefaritis, MGD, curación de heridas dérmicas, quemaduras, rosácea, dermatitis atópica, acné, psoriasis, dermatitis seborreica, queratosis actínica, verrugas virales, fotoenvejecimiento por artritis reumatoide y enfermedades inflamatorias relacionadas, alopecia, glaucoma, oclusión de rama de vena, degeneración macular viteliforme de Best, retinitis pigmentosa, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), y cualquier otra enfermedad degenerativa de cualquiera de los fotorreceptores o del RPE.

La cantidad real del compuesto a administrar en cualquier caso dado será determinada por un médico teniendo

en cuenta las circunstancias relevantes, tales como la gravedad de la condición, la edad y el peso del paciente, la condición física general del paciente, la causa de la condición, y la vía de administración.

5 Al paciente se le administra el compuesto por vía oral en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y similares, u otras vías pueden ser deseables o necesarias, particularmente si el paciente sufre de náuseas. Tales otras vías pueden incluir, sin
10 excepción, transdérmica, parenteral, subcutánea, intranasal, a través de un implante de estent, intratecal, intravítrea, tópica en el ojo, por atrás del ojo, intramuscular, intravenosa, y modos de administración intrarrectal. Adicionalmente, las formulaciones pueden ser
15 diseñadas para retrasar la liberación del compuesto activo durante un periodo de tiempo dado, o para controlar cuidadosamente la cantidad de fármaco liberado en un tiempo dado durante el curso de la terapia.

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

 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden utilizar en forma de un sólido, una solución, una emulsión, una dispersión, un parche, una
30 micela, un liposoma, y similares, en donde la composición resultante contiene uno o más compuestos de la presente invención, como ingrediente activo, en mezcla con un vehículo o excipiente adecuado para aplicaciones enterales o parenterales orgánicas o inorgánicas. Los compuestos de

la invención se pueden combinar, por ejemplo, con los vehículos aceptables no tóxicos, farmacéuticamente habituales para comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones, y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los vehículos que pueden ser utilizados incluyen glucosa, lactosa, goma de acacia, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos, y otros vehículos adecuados para su uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida. Además, se pueden utilizar agentes estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes auxiliares. Los compuestos de la invención se incluyen en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa, o sacarina, agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos que contienen compuestos de la invención en mezcla con

excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos también se pueden fabricar por métodos conocidos. Los excipientes utilizados pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; (2) agentes de granulación tales como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; (3) agentes de unión tales como goma de tragacanto, almidón de maíz, gelatina o goma arábiga, y (4) agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

Los comprimidos pueden ser sin recubrir o pueden ser recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo puede ser empleado.

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

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con métodos conocidos utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de

suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo suave puede emplearse incluyendo mono -o diglicéridos, ácidos grasos (incluyendo el ácido oleico), aceites vegetales de origen natural como el aceite de sésamo, aceite de coco, 5 aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, etc., o vehículos grasos sintéticos como oleato de etilo o similares. Tampones, conservantes, antioxidantes, y similares pueden ser incorporados según se requiera.

Los compuestos de la invención también se pueden 10 administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando los compuestos de la invención con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos de polietilenglicoles, que son 15 sólidos a temperaturas ordinarias, pero se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Puesto que los sujetos individuales pueden presentar una amplia variación en la gravedad de los síntomas y cada fármaco tiene sus características 20 terapéuticas únicas, el modo preciso de administración y dosificación empleada para cada sujeto se deja a la discreción del practicante.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son útiles como 25 medicamentos en mamíferos, incluyendo seres humanos, para el tratamiento de enfermedades y/o el alivio de condiciones que son sensibles al tratamiento por los agonistas o antagonistas funcionales del receptor de tipo péptido receptor de N-formilo-1 (FPRL-1). Por lo tanto, en otras 30 modalidades de la invención, se proporcionan métodos para tratar un trastorno asociado con la modulación del receptor de tipo péptido receptor de N-formilo-1 (FPRL-1). Tales métodos se pueden realizar, por ejemplo, mediante la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una

composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención. Como se usa aquí, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de la

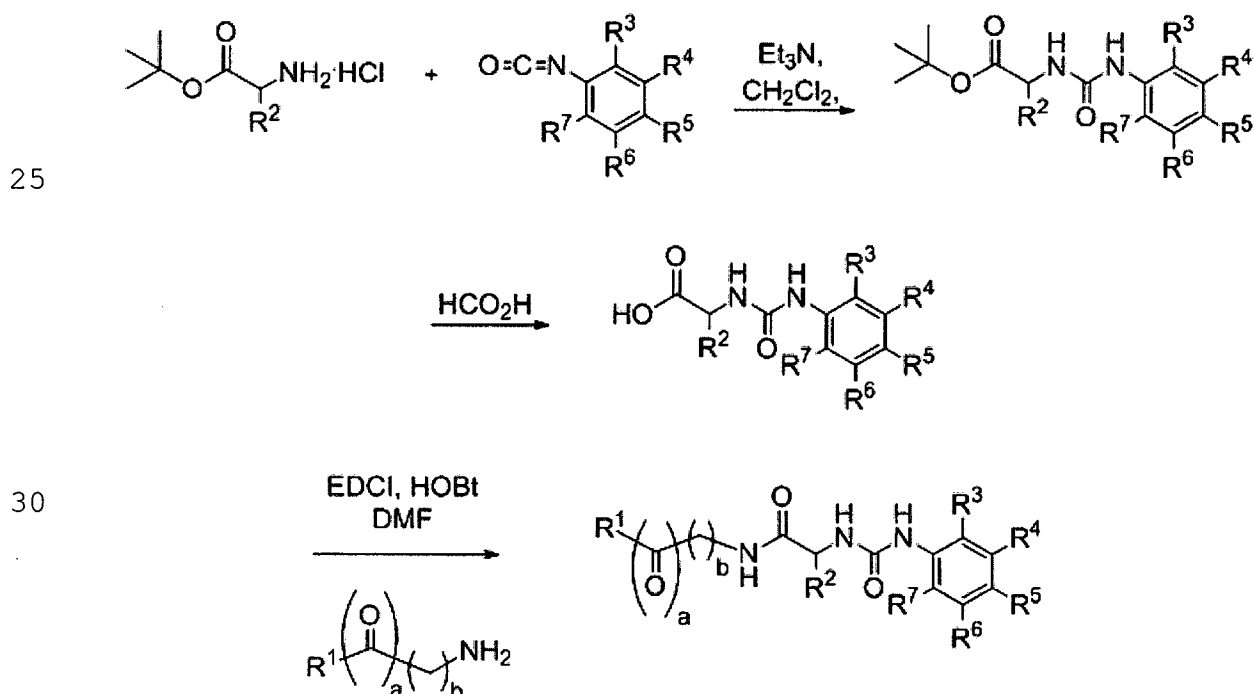
5 composición farmacéutica que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto en necesidad del mismo que está siendo buscada por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico. En algunas modalidades, el sujeto en necesidad del mismo es un mamífero. En algunas

10 modalidades, el mamífero es un ser humano.

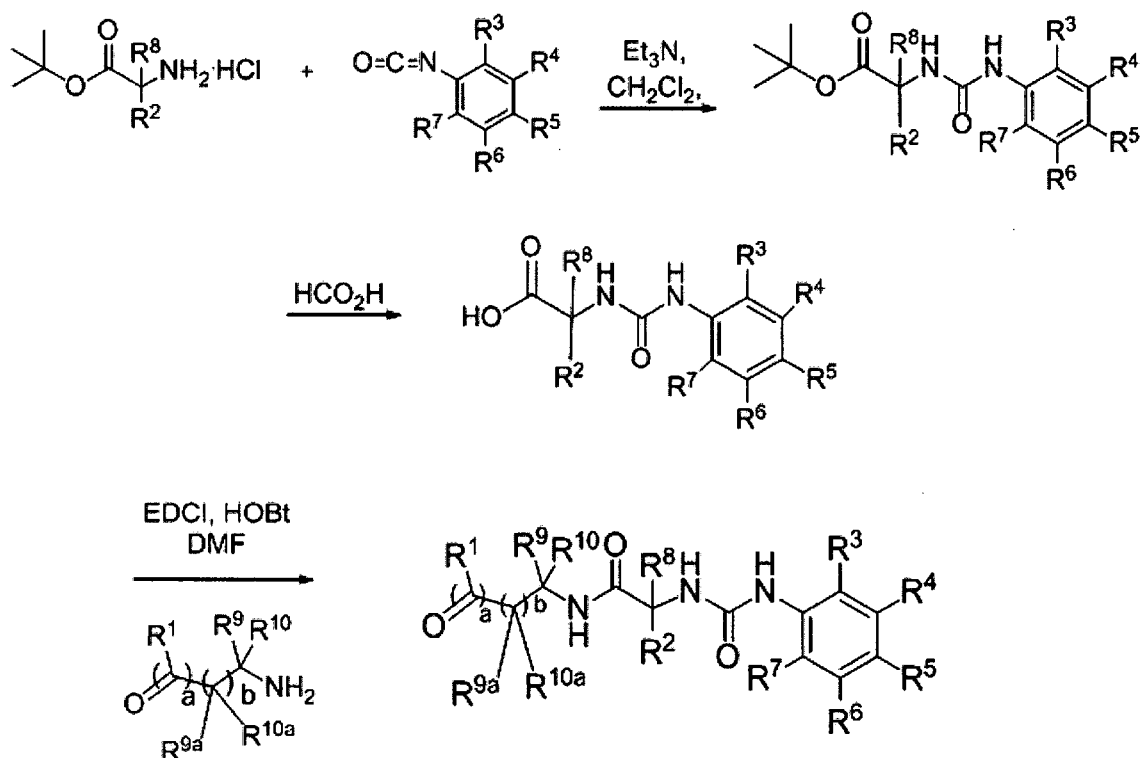
La presente invención se relaciona también con procedimientos para preparar los compuestos de la Fórmula I. Los compuestos de la Fórmula I de acuerdo con la invención se pueden preparar de forma análoga a los métodos

15 convencionales como se entiende por la persona experta en la materia de la química orgánica sintética. El Esquema Sintético 1 establecido a continuación, ilustra cómo se pueden hacer los compuestos de acuerdo con la invención.

Esquema 1



Esquema 2



Los compuestos de la fórmula I se prepararon como se representa en el Esquema 1. Los compuestos de la fórmula II se prepararon como se representa en el Esquema 2. En general, un derivado de éster t-butílico de un aminoácido se hace reaccionar con un isocianato de fenilo sustituido para producir un derivado de fenilurea. El grupo protector de t-butilo éster se eliminó luego bajo condiciones ácidas para dar la urea de aminoácidos. El grupo ácido carboxílico se convierte a continuación en una amida por tratamiento del compuesto con reactivos de activación, tales como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI) e hidroxibenzotriazol (HOBT) en presencia de una amina, o por otros métodos conocidos por los expertos en la materia. En esta etapa, los expertos en la materia apreciarán que muchos compuestos adicionales que caen bajo el alcance de la invención se pueden preparar mediante la realización de diversas reacciones químicas comunes. Los detalles de ciertas transformaciones químicas específicas se proporcionan en los ejemplos.

Los expertos en la materia serán capaces de modificar y/o adaptar el siguiente esquema para sintetizar cualquier compuesto de la invención cubierto por la Fórmula I o la Fórmula II rutinariamente.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

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

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente enriquecidos farmacéuticamente aceptables. Cualquier compuesto de la invención puede
30 contener uno o más átomos isotópicos enriquecidos o diferentes de la relación natural tal como ^2H deuterio (o D) en lugar de ^1H hidrógeno (o H) o el uso de material enriquecido de ^{13}C en lugar de ^{12}C y similares. Sustituciones similares se pueden emplear para N, O y S. El

uso de isótopos puede ayudar a los aspectos terapéuticos del análisis, así como de la invención. Por ejemplo, el uso de deuterio puede aumentar la vida media *in vivo* mediante la alteración en el metabolismo (velocidad) de los compuestos de la invención. Estos compuestos se pueden preparar de acuerdo con las preparaciones descritas mediante el uso de reactivos isotópicamente enriquecidos.

Los siguientes ejemplos son para fines ilustrativos solamente y no pretenden, ni deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera. Los expertos en la materia apreciarán que variaciones y modificaciones de los ejemplos siguientes pueden hacerse sin exceder el espíritu o alcance de la invención.

Como será evidente para los expertos en la materia, las formas isoméricas individuales se pueden obtener por separación de mezclas de las mismas de manera convencional. Por ejemplo, en el caso de isómeros diastereoisómeros, se puede emplear la separación cromatográfica.

Los nombres compuestos se generaron con ACD versión 12.5. En general, la caracterización de los compuestos se realiza de acuerdo con los métodos siguientes, los espectros de RMN se registran en 300 o 600 MHz de Varian y se adquieren a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se dan en ppm referenciados ya sea a TMS interno o a la señal de disolvente.

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

algunos intermedios conocidos se prepararon de acuerdo con procedimientos publicados.

Por lo general, los compuestos de la invención se purificaron por cromatografía líquida de media presión, a
5 menos que se indique lo contrario.

Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos:

	Et ₃ N	triethylamina
10	CH ₂ Cl ₂	diclorometano
	CDCl ₃	cloroformo deuterado
	MeOH	metanol
	CD ₃ OD	metanol deuterado
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
15	DMF	N,N dimetilformamida
	EDCl	1-etil-3-(e-dimetilaminopropil)carbodiimida
	HOBt	hidroxibenzotriazol
	THF	tetrahidrofurano
	ClCO ₂ Et	etilcloroformato
20	NH ₃	amoníaco

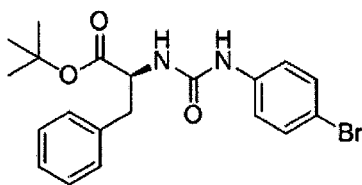
Los siguientes esquemas sintéticos ilustran cómo se pueden hacer los compuestos de conformidad con la invención. Los expertos en la materia serán rutinariamente
25 capaces de modificar y/o adaptar los siguientes esquemas para sintetizar cualquier compuesto de la invención amparado por la Fórmula II.

Ejemplo 1

30

Intermedio 1

tert-butil (2S)-2-[[(4-Bromofenil) carbamoil] amino]-3-
fenilpropanato



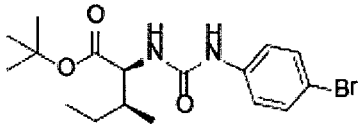
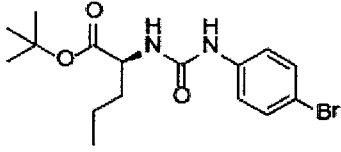
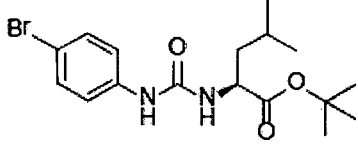
5 A una solución de clorhidrato de L-fenilo-alanina
tert-butil éster (100 mg, 0.41 mmol) y 6 mL de cloruro de
metileno a 25 °C se añadió isocianato de 4-bromo-fenilo(81
mg, 0.41 mmol) y trietilamina (62 mg, 0.62 mmol). La mezcla
resultante se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla
10 fue concentrada y el residuo se purificó mediante
cromatografía líquida de presión media en gel de sílice
usando etil acetato:hexano (20:80) para arrojar **Intermedio**
1, como un sólido blanco.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 7.20 - 7.35 (m, 5H),
15 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.01 - 7.10 (m, 2H), 6.79 (br. s.,
NH), 5.52 (br. s., NH), 4.70 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.91
(ddd, J = 19.0 Hz, J = 6.0 Hz, 2H), 1.47 (m, 9H).

Los **Intermedios 2, 3 y 4** se prepararon del
20 aminoácido correspondiente de una manera similar al
procedimiento descrito en el **Ejemplo 1** para el **Intermedio**
1, empezando con el aminoácido apropiado. Los resultados se
muestran enseguida en la **Tabla 1**.

25

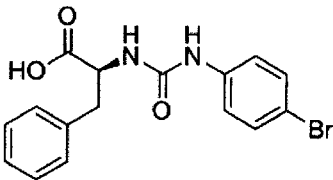
Tabla 1

No. Interm	Nombre IUPAC Estructura	¹ H NMR δ (ppm)
2	<i>tert</i> -Butil (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-[[[4-bromo fenilo]carbamoil]amino]-3-metilpentanato 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 7.29 - 7.39 (m, 2H), 7.10 - 7.22 (m, 2H), 6.83 (br. s., 1H), 4.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.81 - 1.99 (m, 1H), 1.36 - 1.46 (m, 1H), 1.08 - 1.31 (m, 1H), 0.86 - 1.02 (m, 6H).
3	<i>tert</i> -Butil (2 <i>S</i>)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]-pentanato 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 7.26 - 7.36 (m, 2H), 7.09 - 7.18 (m, 2H), 6.95 (br. s., 1H), 4.40 - 4.50 (m, 1H), 1.73 - 1.89 (m, 1H), 1.52 - 1.72 (m, 1H), 1.25 - 1.46 (m, 2H), 0.95 (t, 2H).
4	<i>tert</i> -butil (2 <i>S</i>)-2-[[[4-bromo fenilo]carbamoil]amino]-4-metilpentanato 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 7.20 - 7.33 (m, 2H), 7.04 - 7.15 (m, 2H), 4.44 (dd, J = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 1.74 (dd, J = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 1.54 - 1.68 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.40 - 1.47 (m, 1H), 0.97 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 0.95 (d, 3H).

Ejemplo 2

Intermedio 5

Ácido (2*S*)-2-[[[4-Bromofenilo]carbamoil]amino]-3-fenilopropanoico



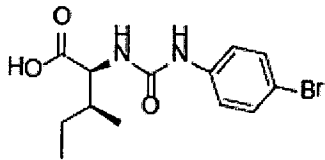
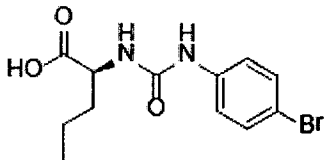
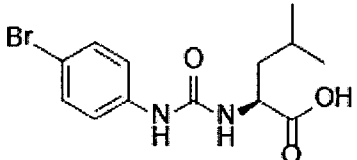
Una solución del **Intermedio 1** (60 mg, 0.15 mmol) y 0.5 mL de ácido fórmico se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se mitigó con agua (1mL) entonces se extrajo con etil acetato. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se enjuagó 4

veces con cloruro de metileno:hexano (1:1) para arrojar **Intermedio 5** como un sólido blanco.

¹H NMR (acetona-d₆, 300MHz) δ: 8.29 (s, NH), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.18 - 7.31 (m, 5H), 5.98 (d, J = 7.9 Hz, NH), 4.67 (m, 1H), 3.02 (ddd, J = 19.0 Hz, J = 6.0 Hz, 2H).

Los **Intermedios 6, 7 y 8 y Compuestos 1 a 6** se prepararon del derivado de urea correspondiente de una manera similar al procedimiento descrito en el **Ejemplo 2** para el **Intermedio 5**. Los resultados se muestran enseguida en la Tabla 2.

Tabla 2

No. Interm.	Nombre IUPAC Estructura	¹ H NMR δ (ppm)
6	(2S,3S)-2-[[[(4-bromofenilo) carbamoi]amino]-3-ácido metilpentanoico 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.24 (br. s., 1H), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 6.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 1.86 - 2.00 (m, J = 9.1, 6.9, 4.6, 4.6 Hz, 1H), 1.43 - 1.61 (m, 1H), 1.15 - 1.33 (m, 1H), 0.88 - 1.04 (m, 6H).
7	(2S)-2-[[[(4-bromofenilo) carbamoi]amino]-ácido pentanoico 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.20 (s, NH), 7.43 - 7.52 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 6.08 (d, J = 9.1 Hz, NH), 4.38 - 4.50 (m, 1H), 1.77 - 1.92 (m, 1H), 1.61 - 1.76 (m, 1H), 1.36 - 1.53 (m, 2H), 0.89 - 1.00 (m, 3H).
8	(2S)-2-[[[(4-bromofenilo) carbamoi]amino]-4-ácido metilpentanoico 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.17 (s, NH), 7.43 - 7.51 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 6.04 (d, J = 9.1 Hz, NH), 4.42 - 4.53 (m, 1H), 1.73 - 1.88 (m, 1H), 1.53 - 1.73 (m, 2H), 0.97 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 0.95 (d, 3H).
Comp. No.	Nombre IUPAC Estructura	¹ H NMR δ (ppm)
1	[[[(2S)-2-[[[(4-bromofenilo) carbamoi]amino]-4-ácido metilpentanoico]]amino]-3-ácido metilpentanoico 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.26 (s,

5

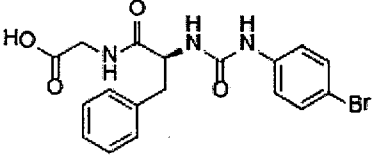
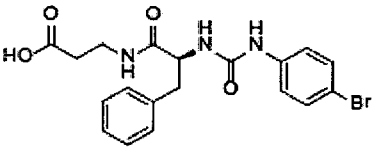
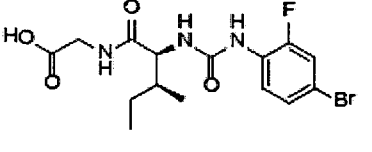
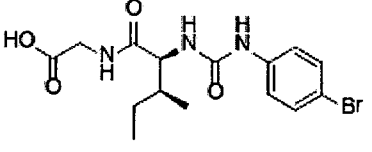
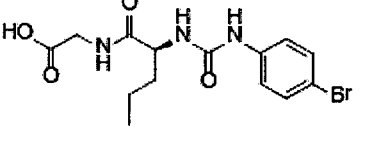
10

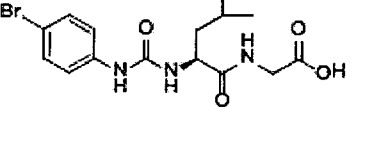
15

20

25

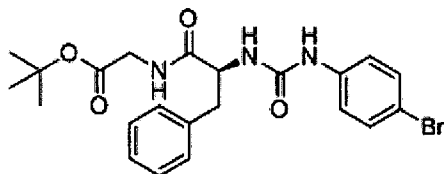
30

	acético 	4.71 (td, J = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.14 - 3.26 (m, 1H), 3.01 (dd, 1H).
2	3-(((2S)-2-((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-3-fenilopropanoil]amino)ácido propanoico 	¹H NMR (acetona-d₆, 300MHz) δ: 8.27 (s, NH), 7.44 (s, NH), 7.33 - 7.43 (m, 4H), 7.15 - 7.30 (m, 5H), 6.03 (d, J = 7.9 Hz, NH), 4.53 - 4.65 (m, 1H), 3.34 - 3.51 (m, 2H), 2.93 - 3.15 (m, 2H), 2.47 (td, 2H).
3	(((2S,3S)-2-((4-bromo-2-fluorofenilo)carbamoil]amino)-3-metilpentanoil]amino)ácido acético 	¹H NMR (acetona-d₆, 300MHz) δ: 8.28 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.16 (br. s., NH), 7.67 (br. s., NH), 7.34 (dd, J = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 6.57 (d, J = 9.4 Hz, NH), 4.37 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 3.89 - 4.08 (m, 2H), 1.86 - 1.98 (m, 1H), 1.53 - 1.67 (m, 1H), 1.10 - 1.27 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.85 - 0.94 (m, 3H).
4	(((2S,3S)-2-((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-3-metilpentanoil]amino)ácido acético 	¹H NMR (acetona-d₆, 300MHz) δ: 8.27 (s, NH), 7.66 (br. s., NH), 7.42 - 7.51 (m, 2H), 7.32 - 7.41 (m, 2H), 6.08 (d, J = 8.2 Hz, NH), 4.34 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 3.88 - 4.09 (m, 2H), 1.81 - 1.96 (m, 1H), 1.49 - 1.67 (m, 1H), 1.06 - 1.27 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.86 - 0.93 (m, 3H).
5	(((2S)-2-((4-bromofenilo)carbamoil]amino)pentanoil]amino)ácido acético 	¹H NMR (acetona-d₆, 300MHz) δ: 8.25 (s, NH), 7.67 (br. s., NH), 7.41 - 7.51 (m, 2H), 7.34 - 7.41 (m, 2H), 6.13 (d, J = 7.9 Hz, NH), 4.42 (td, J = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 3.89 - 4.08 (m, 2H), 1.73 - 1.89 (m, 1H), 1.54 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.51 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
6		¹H NMR (acetona-d₆, 300MHz) δ: 8.19 (s,

	(((2S)-2-((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino)ácido acético 	NH), 7.70 (br. s., NH), 7.42 - 7.51 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 6.07 (d, J = 7.6 Hz, NH), 4.46 (ddd, J = 9.6, 8.3, 5.0 Hz, 1H), 3.87 - 4.07 (m, 2H), 1.72 - 1.86 (m, 1H), 1.61 - 1.72 (m, 1H), 1.46 - 1.59 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).
--	---	--

Compuesto 7

tert-Butil {[(2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-3-fenilopropanoil] amino} acetato

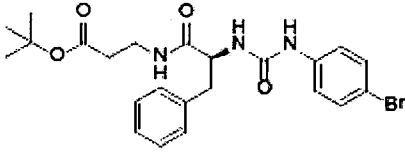
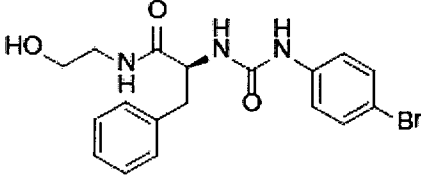
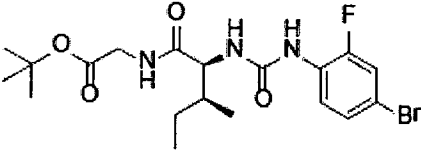


A una solución del **Intermedio 5** (80 mg, 0.22 mmol) y 2 mL de DMF anhidro at 25 °C se añadió EDCI (64 mg, 0.33 mmol), HOBt (45 mg, 0.33 mmol), tert-butil éster de glicina (44 mg, 0.33 mmol) y N-metilmorfolina (44 mg, 0.44 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se mitigó con agua (1 mL), y el producto se extrajo con etil acetato (20 mL). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto resultante se purificó mediante cromatografía líquida de presión media en gel de sílice usando etil acetato:hexano (40:60) para arrojar el **Compuesto 7** como un sólido blanco.

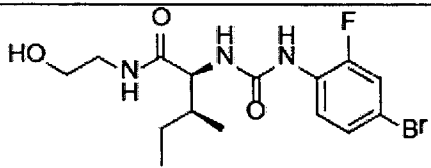
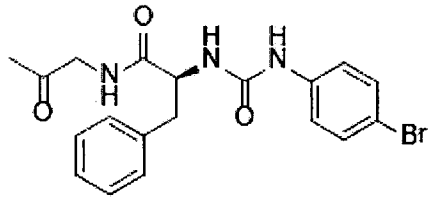
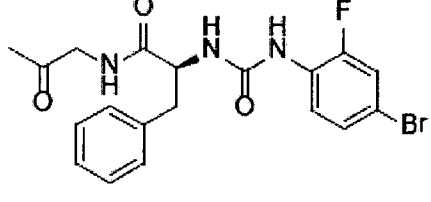
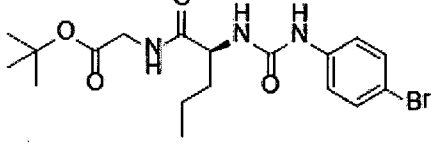
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 7.18 - 7.35 (m, 7H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (br. s., 1H), 4.69 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.74 - 3.96 (m, 2H), 2.98 - 3.19 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

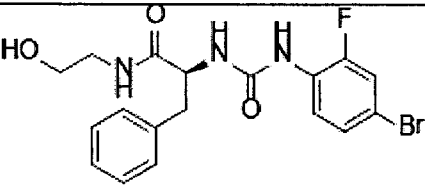
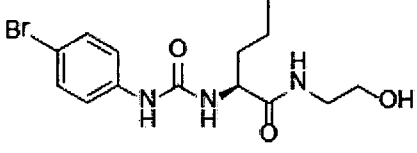
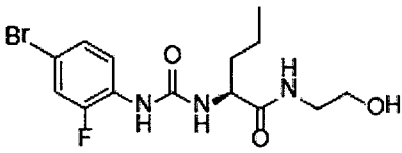
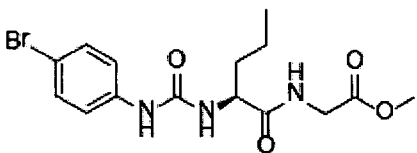
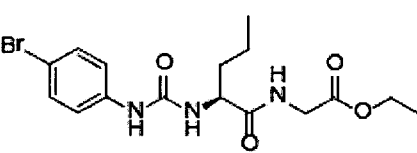
Los **Compuestos 8 a 27** y el **Intermedio 9** se prepararon del derivado de urea correspondiente de una manera similar al procedimiento descrito en el **Ejemplo 3** para el **Compuesto 7**. Los resultados se muestran enseguida en la Tabla 3.

Tabla 3

Comp. No.	Nombre IUPAC Estructura	¹ H NMR δ (ppm)
8	tert-butil 3-[[[(2S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]-3-fenilopropanoil] amino]propanato 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 7.18 - 7.35 (m, 7H), 7.08 - 7.17 (m, 2H), 4.54 - 4.64 (m, 1H), 3.28 - 3.52 (m, 2H), 2.94 - 3.17 (m, 2H), 2.18 - 2.40 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).
9	(2S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]-N-(2-hidroxietil)-3-fenilopropanamida 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.17 - 7.30 (m, 7H), 4.50 (dd, J = 7.8, 6.3 Hz, 1H), 3.44 - 3.59 (m, 2H), 3.23 - 3.30 (m, 2H), 3.05 - 3.15 (m, 1H), 2.90 - 3.01 (m, 1H).
10	tert-butil {[[(2S,3S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo]carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino]acetato 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 7.92 - 7.99 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (br. s., NH), 7.07 - 7.16 (m, 2H), 6.67 (s, NH), 6.54 (br. s., NH), 4.21 - 4.27 (m, 1H), 4.05 - 4.15 (m, 1H), 3.83 - 3.92 (m, 1H), 1.79 - 1.88 (m, 1H), 1.57 - 1.64 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.19 - 1.24 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.92 (t, 3H).
11	tert-butil {[[(2S,3S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]-3-metilpentanoil]amino] acetato	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 8.55 (s, NH), 8.36 (br. s., NH), 7.33 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 6.28 (d, J = 8.5 Hz, NH), 4.20 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 3.72 - 3.97 (m, 2H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 1.56 - 1.70 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.13 - 1.31 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

		0.92 - 0.98 (m, 3H).
12	(2S,3S)-2-(((4-bromofenilo) carbamoi]amino)-3-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.34 - 7.41 (m, 2H), 7.26 - 7.34 (m, 2H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.80 - 1.94 (m, 1H), 1.53 - 1.68 (m, 1H), 1.14 - 1.26 (m, 1H), 0.81 - 1.07 (m, 6H).
13	(2S,3S)-2-(((4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoi]amino)-3-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.27 (m, 1H), 4.22 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.94 - 4.14 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 1.52 - 1.67 (m, 1H), 1.14 - 1.32 (m, 1H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.92 - 0.98 (m, 3H).
14	(2S,3S)-2-(((4-bromofenilo) carbamoi]amino)-N-(2-hidroxietil)-3-metilpentanamida	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.33 - 7.42 (m, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 4.12 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.65 (m, 2H), 3.32 - 3.37 (m, 1H), 1.76 - 1.91 (m, 1H), 1.48 - 1.63 (m, 1H), 1.09 - 1.31 (m, 2H), 0.90 - 0.99 (m, 6H).
15	(2S,3S)-2-(((4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoi]amino)-N-(2-hidroxietil)-3-metilpentanamida	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.99 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.27 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.56 - 3.65 (m, 2H), 3.31 - 3.37 (m, 1H), 1.77 - 1.89 (m, 1H), 1.50 - 1.61 (m, 1H), 1.10 - 1.26 (m, 1H), 0.88 - 1.01 (m, 6H).

		
16	(2S)-2-(((4-bromofenilo) carbamoi]amino)-N-(2-oxopropil)-3-fenilopropanamida 	¹H NMR (acetona-d₆, 300MHz) δ: 8.23 (s, NH), 7.59 (br. s., NH), 7.32 - 7.47 (m, 4H), 7.15 - 7.29 (m, 5H), 6.01 (d, J = 8.2 Hz, NH), 4.70 (td, J = 7.7, 5.7 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.12 - 3.24 (m, 1H), 2.95 - 3.06 (m, 1H), 2.10 (s, 3H).
17	(2S)-2-(((4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoi]amino)-N-(2-oxopropil)-3-fenilopropanamida 	¹H NMR (acetona-d₆, 300MHz) δ: 8.22 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.12 (br. s., NH), 7.61 (br. s., NH), 7.32 (dd, J = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.29 (m, 6H), 6.51 (d, J = 7.3 Hz, NH), 4.72 (td, J = 7.9, 5.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 5.6, 1.2 Hz, 2H), 3.14 - 3.24 (m, 1H), 2.95 - 3.05 (m, 1H), 2.10 (s, 3H).
18	tert-butil (((2S)-2-(((4-bromofenilo) carbamoi]amino)-pentanoi]amino) acetato 	¹H NMR (acetona-d₆, 300MHz) δ: 8.20 (s, NH), 7.60 (br. s., NH), 7.42 - 7.51 (m, 2H), 7.32 - 7.41 (m, 2H), 6.07 (d, J = 7.6 Hz, NH), 4.41 (td, J = 7.9, 5.3 Hz, 1H), 3.75 - 3.99 (m, 2H), 1.73 - 1.89 (m, 1H), 1.53 - 1.70 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.37 - 1.48 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
19	(2S)-2-(((4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoi]amino)-N-(2-idroxietyl)-3-fenilopropanamida	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.91 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.34 (m, 7H), 4.50 (dd, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.59 (m, 2H), 3.23 - 3.27 (m, 2H), 3.05 - 3.17 (m, 1H), 2.87 - 2.99 (m, 1H).

		
20	(2S)-2-(((4-bromofenilo) carbamoi]amino)-N-(2-hidroxietyl)pentanamida 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.25 - 7.33 (m, 2H), 4.23 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 3.56 - 3.63 (m, 2H), 1.69 - 1.84 (m, 1H), 1.54 - 1.68 (m, 1H), 1.29 - 1.51 (m, 2H), 0.91 - 1.02 (m, 3H).
21	(2S)-2-(((4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoi]amino)-N-(2-hidroxietyl) pentanamida 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.97 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 3.56 - 3.66 (m, 2H), 1.68 - 1.83 (m, 1H), 1.54 - 1.68 (m, 1H), 1.34 - 1.51 (m, 2H), 0.91 - 1.03 (m, 3H).
22	metil (((2S)-2-(((4-bromofenilo) carbamoi]amino)-pentanoi]amino)acetato 	¹H NMR (acetona-d₆, 300MHz) δ: 8.19 (s, NH), 7.71 (br. s., NH), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 6.07 (d, J = 8.2 Hz, NH), 4.34 - 4.47 (m, 1H), 3.86 - 4.10 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.73 - 1.87 (m, 1H), 1.55 - 1.71 (m, 1H), 1.35 - 1.51 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).
23	etil (((2S)-2-(((4-bromofenilo) carbamoi]amino)-pentanoi]amino)acetato 	¹H NMR (acetona-d₆, 300MHz) δ: 8.19 (s, NH), 7.69 (br. s., NH), 7.42 - 7.50 (m, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 6.07 (d, J = 8.2 Hz, NH), 4.42 (td, J = 7.9, 5.6 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 - 4.06 (m, 2H), 1.73 - 1.88 (m, 1H), 1.55 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.51 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.3, 3H), 0.92 (t, J = 7.3, 3H).

5

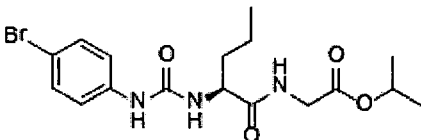
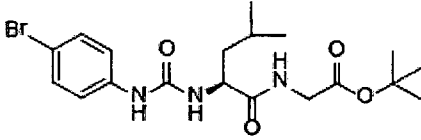
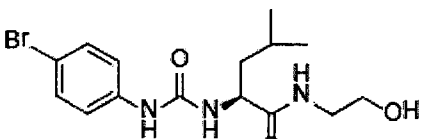
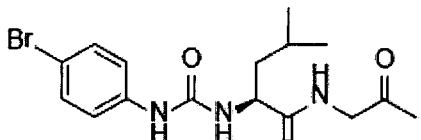
10

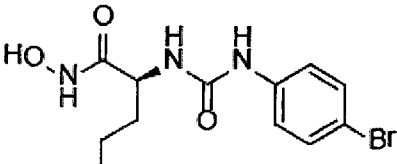
15

20

25

30

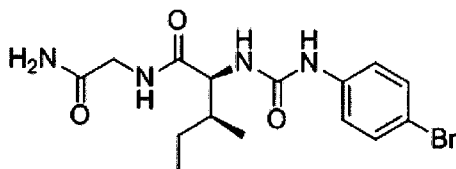
24	isopropil {[(2S)-2-[(4-bromofenilo) carbamoil]amino]-pentanoil]amino} acetato 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.20 (s, NH), 7.67 (br. s., NH), 7.43 - 7.51 (m, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 2H), 6.07 (d, J = 9.7 Hz, NH), 4.97 (dt, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 4.41 (td, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 3.82 - 4.04 (m, 2H), 1.73 - 1.89 (m, 1H), 1.55 - 1.70 (m, 1H), 1.34 - 1.50 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.92 (t, J = 7.3, 3H).
25	tert-butil {[(2S)-2-[(4-bromofenilo) carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino} acetato 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.16 (s, NH), 7.62 (br. s., NH), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 2H), 6.03 (d, J = 8.8 Hz, NH), 4.40 - 4.51 (m, 1H), 3.76 - 3.95 (m, 2H), 1.72 - 1.84 (m, 1H), 1.60 - 1.73 (m, 1H), 1.45 - 1.58 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).
26	(2S)-2-[(4-bromofenilo) carbamoil]amino)-N-(2-hidroxietil)-4-metilpentanamida 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.34 - 7.41 (m, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 4.24 - 4.33 (m, 1H), 3.55 - 3.64 (m, 2H), 3.32 - 3.35 (m, 2H), 1.64 - 1.79 (m, 1H), 1.48 - 1.62 (m, 2H), 0.98 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 3.8 Hz, 3H).
27	(2S)-2-[(4-bromofenilo) carbamoil]amino)-4-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.17 (s, NH), 7.61 (br. s., NH), 7.42 - 7.50 (m, 2H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 6.06 (d, J = 8.5 Hz, NH), 4.45 (ddd, J = 9.7, 8.1, 5.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.72 - 1.84 (m, 1H), 1.60 - 1.72 (m, 1H), 1.45 - 1.58 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

Interm . No.	Nombre IUPAC Estructura	¹ H NMR δ (ppm)
9	(2S)-2-[(4-bromofenilo) carbamoil]amino)-N-hidroxipentanamida 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 10.27 (br. s., OH), 8.18 (br. s., NH), 8.03 (s, NH), 7.42 - 7.50 (m, 2H), 7.32 - 7.41 (m, 2H), 6.11 (d, J = 9.1 Hz, NH), 4.23 - 4.34 (m, 1H), 1.52 - 1.80 (m, 2H), 1.27 - 1.49 (m, 2H), 0.87 - 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 4**Compuesto 28**

**(2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[(4-bromofenilo)
carbamoil]amino}-3-metilpentanamida**

5

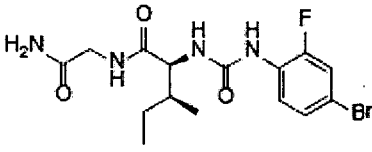
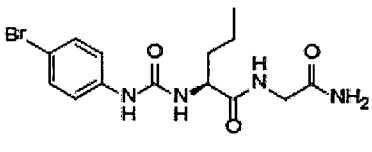
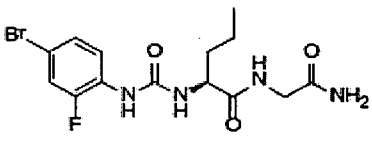
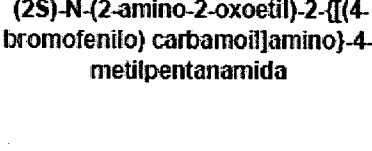


A una solución del **Compuesto 11** (50 mg, 0.13 mmol) y 5 mL de tetrahidrofurano anhidro bajo argón a -78 °C se añadió trietilamina (24 mg, 0.17 mmol) y etil cloroformato (17 mg, 0.16 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos, y entonces gas de amoníaco se burbujeó en el matraz de reacción durante 1 minuto. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se mitigó con agua (1 mL), y el residuo se extrajo con etil acetato (20 mL). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto resultante se purificó mediante cromatografía de presión media en gel de sílice usando un eluyente de metanol:diclorometano (10:90) para arrojar un **Compuesto 28** como un sólido blanco.

¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.33 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 4.05 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.85 (q, J = 17.0 Hz, 2H), 1.78 - 1.91 (m, 1H), 1.54 - 1.69 (m, 1H), 1.16 - 1.33 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.92 - 0.98 (m, 3H).

Los **Compuestos 29 a 85** así como los **Intermedios 10 a 35** se prepararon del derivado ácido correspondiente de una manera similar al procedimiento descrito en el **Ejemplo 4** para el **Compuesto 28**.

Tabla 4

Comp. No.	Nombre IUPAC Estructura	¹ H NMR δ (ppm)
29	(2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo] carbamoil]amino]-3-metilpentanamida 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 8.00 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.26 (m, 1H), 4.05 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.74 - 3.95 (m, 2H), 1.80 - 1.91 (m, 1H), 1.51 - 1.69 (m, 1H), 1.18 - 1.32 (m, 1H), 1.00 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.92 - 0.98 (m, 3H).
30	(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[[4-bromofenilo] carbamoil]amino]-pentanamida 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.27 (s, NH), 7.70 (br. s., NH), 7.41 - 7.48 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.02 (s, NH), 6.30 (s, NH), 6.22 (d, J = 5.3 Hz, NH), 4.22 - 4.32 (m, 1H), 3.72 - 3.91 (m, 2H), 1.73 - 1.88 (m, 1H), 1.56 - 1.71 (m, 1H), 1.37 - 1.53 (m, 2H), 0.88 - 0.97 (m, 3H).
31	(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo] carbamoil]amino]pentanamida 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.23 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (br. s., NH), 7.72 (s, NH), 7.35 (dd, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.00 (s, NH), 6.66 (d, J = 6.7 Hz, NH), 6.34 (s, NH), 4.29 (dd, J = 12.2, 8.1 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 5.9, 1.8 Hz, 2H), 1.75 - 1.90 (m, 1H), 1.58 - 1.73 (m, 1H), 1.37 - 1.53 (m, 2H), 0.89 - 0.98 (m, 3H).
32	(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[[4-bromofenilo] carbamoil]amino]-4-metilpentanamida 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.20 (s, NH), 7.77 (br. s., NH), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.32 - 7.39 (m, 2H), 7.04 (br. s., NH), 6.38 (br. s., NH), 6.18 (d, J = 7.3 Hz, NH), 4.31 (ddd, J = 9.4, 7.0, 5.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.93 (m, 2H), 1.69 - 1.85 (m, 1H), 1.49 - 1.69 (m, 2H), 0.96 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 0.93 (d, J

5

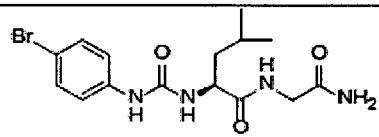
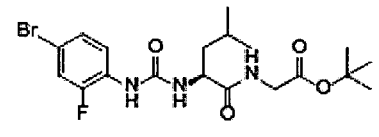
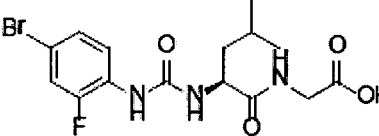
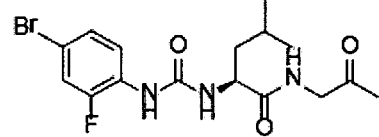
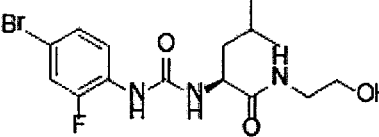
10

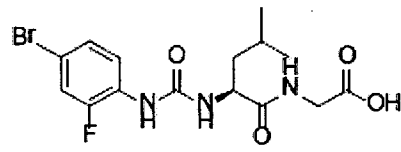
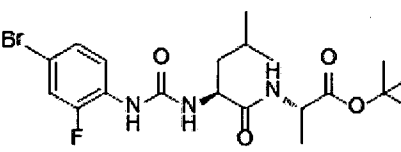
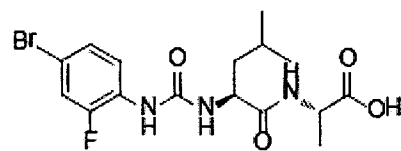
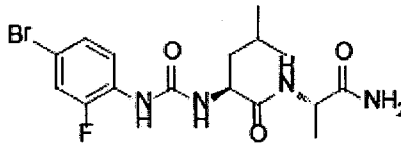
15

20

25

30

		= 3.2 Hz, 3H).
33	tert-butil [[[2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo] carbamoi]] amino]-4-metilpentanoil] amino]acetato 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 7.89 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (br. s., NH), 7.07 (dd, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 6.95 - 7.04 (m, 1H), 6.84 (br. s., NH), 4.43 (br. s., NH), 4.00 - 4.16 (m, 1H), 3.81 - 3.92 (m, 1H), 1.69 - 1.88 (m, 1H), 1.56 - 1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.97 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 0.95 (d, 3H).
34	[[[(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo] carbamoi]] amino]-4-metilpentanoil] amino]ácido acético 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.27 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (br. s., NH), 7.71 (br. s., NH), 7.34 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, NH), 4.42 - 4.53 (m, 1H), 3.93 - 4.01 (m, 2H), 1.72 - 1.86 (m, 1H), 1.63 - 1.74 (m, 1H), 1.46 - 1.60 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).
35	(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo] carbamoi]] amino]-4-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.30 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (br. s., NH), 7.62 (br. s., NH), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 6.52 (d, J = 8.2 Hz, NH), 4.39 - 4.53 (m, 1H), 4.04 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.10 - 2.15 (m, 3H), 1.70 - 1.86 (m, 1H), 1.61 - 1.71 (m, 1H), 1.47 - 1.62 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).
36	(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo] carbamoi]] amino]-N-(2-hidroxietil)-4-metilpentanamida 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.27 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 3.56 - 3.64 (m, 2H), 3.32 - 3.37 (m, 2H), 1.64 - 1.80 (m, 1H), 1.50 - 1.62 (m, 2H), 0.98 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 0.96 (d, 3H).
37	(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo]	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.22 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (br. s., NH), 7.77 (br. s.,

	carbamoil]amino}-4-metilpentanamida 	NH), 7.34 (dd, J = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 6.99 (br. s., NH), 6.62 (d, J = 7.0 Hz, NH), 6.37 (br. s., NH), 4.33 (ddd, J = 9.6, 7.0, 5.1 Hz, 1H), 3.72 - 3.92 (m, 2H), 1.68 - 1.86 (m, 1H), 1.49 - 1.70 (m, 2H), 0.96 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 0.94 (d, 3H).
38	tert-butil (2S)-2-(((2S)-2-((4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino)propanato 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 7.90 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (br. s., NH), 7.02 - 7.15 (m, 2H), 6.92 (s, NH), 6.61 (br. s., NH), 4.37 - 4.54 (m, 2H), 1.79 (dt, J = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 1.56 - 1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.40 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).
39	(2S)-2-(((2S)-2-((4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino)ácido propanoico 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.26 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.08 (br. s., NH), 7.67 (d, J = 7.0 Hz, NH), 7.33 (dd, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.1 Hz, NH), 4.40 - 4.54 (m, 2H), 1.72 - 1.87 (m, 1H), 1.59 - 1.72 (m, 1H), 1.45 - 1.57 (m, 1H), 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).
40	(2S)-N-((1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil)-2-((4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil]amino)-4-metilpentanamida 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.25 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (br. s., NH), 7.57 (d, J = 5.6 Hz, NH), 7.35 (dd, J = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 1H), 6.92 (br. s., NH), 6.54 (d, J = 7.3 Hz, NH), 6.29 (br. s., NH), 4.30 - 4.44 (m, 2H), 1.73 - 1.90 (m, 1H), 1.47 - 1.72 (m, 2H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 0.93 (d, 3H).
41	tert-butil (2S)-2-(((2S)-2-((4-bromofenilo) carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino)propanato	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 7.62 (br. s., NH), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.08 - 7.16 (m, 2H), 6.90 (br. s., NH), 4.39 - 4.50 (m, 1H), 4.35 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.73 - 1.86 (m, 1H), 1.54 - 1.67 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.38 (d, 3H), 0.97 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J

5

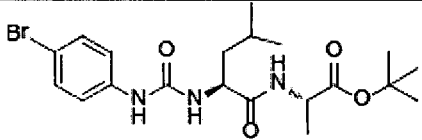
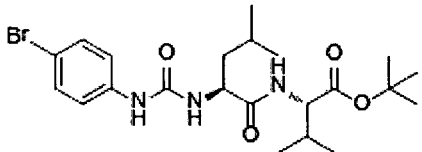
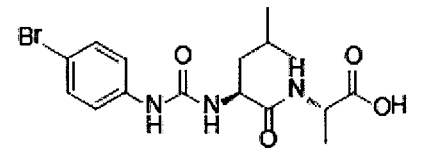
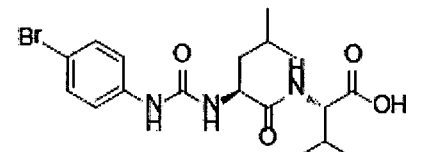
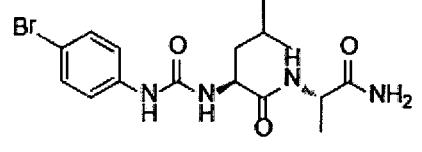
10

15

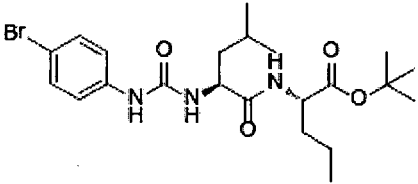
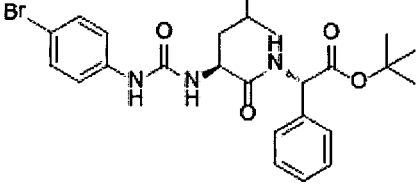
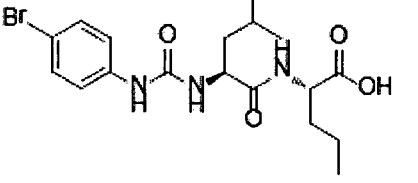
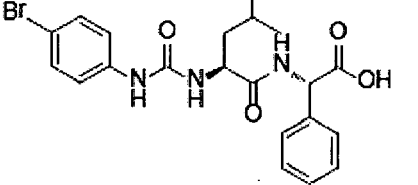
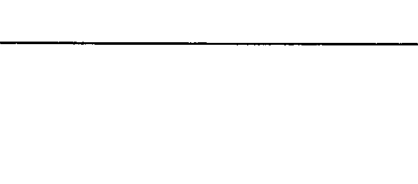
20

25

30

		= 2.9 Hz, 3H).
42	tert-butil (2S)-2-(((2S)-2-((4-bromofenilo) carbamoi]amino)-4-metilpentanoil]amino)-3-metilbutanato 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 7.45 (br. s., NH), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 7.10 - 7.18 (m, 2H), 4.45 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 2.07 - 2.20 (m, 1H), 1.77 (dt, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 1.56 - 1.67 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.98 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 0.96 (d, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).
43	(2S)-2-(((2S)-2-((4-bromofenilo) carbamoi]amino)-4-metilpentanoil]amino)ácido propanoico 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.22 (s, NH), 7.66 (d, J = 6.4 Hz, NH), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.34 - 7.41 (m, 2H), 6.05 (d, J = 7.9 Hz, NH), 4.39 - 4.52 (m, 2H), 2.81 (br. s., 4H), 1.71 - 1.86 (m, 1H), 1.57 - 1.71 (m, 1H), 1.43 - 1.57 (m, 1H), 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).
44	(2S)-2-(((2S)-2-((4-bromofenilo) carbamoi]amino)-4-metilpentanoil]amino)-3-ácido metilbutanoico 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 7.45 (br. s., NH), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 7.10 - 7.18 (m, 2H), 4.45 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 2.07 - 2.20 (m, 1H), 1.77 (dt, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 1.56 - 1.67 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.98 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 0.96 (d, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).
45	(2S)-N-((1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-2-(((4-bromofenilo) carbamoi]amino)-4-metilpentanamida 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.21 (s, NH), 7.56 (s, NH), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 2H), 6.06 - 6.12 (s, NH), 4.28 - 4.44 (m, 2H), 1.70 - 1.89 (m, 1H), 1.59 - 1.70 (m, 1H), 1.47 - 1.59 (m, 1H), 1.30 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).
46	(2S)-N-((1S)-1-(amino-3metil-1-oxobutan-2-il]-2-(((4-bromofenilo)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.34 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 4.34 (dd, J =

	carbamoil[amino]-4-metilpentanamida	9.5, 5.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.02 - 2.16 (m, 1H), 1.67 - 1.79 (m, 1H), 1.51 - 1.65 (m, 1H), 0.94 - 1.00 (m, 9H).
5	47 (2S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]-N-[2-hidroxi-2-metilpropil]-4-metilpentanamida	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.93 (s, NH), 7.33 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 6.28 (br. s., NH), 4.25 - 4.36 (m, 1H), 3.15 - 3.27 (m, 2H), 1.67 - 1.81 (m, 1H), 1.50 - 1.67 (m, 2H), 1.17 (s, 6H), 0.99 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 0.97 (d, 3H).
10	48 (2S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-metilpentanamida	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 4.30 (dd, J = 9.4, 5.6 Hz, 1H), 3.86 - 3.96 (m, 1H), 3.62 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 1.67 - 1.81 (m, 1H), 1.52 - 1.67 (m, 2H), 0.98 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 0.96 (d, 3H).
15	47 (2S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]-N-[2,3-dihidroxiopropil]-4-metilpentanamida	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 2H), 4.28 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 3.64 - 3.76 (m, 1H), 3.46 - 3.52 (m, 2H), 3.33 - 3.42 (m, 1H), 3.15 - 3.27 (m, 1H), 1.67 - 1.80 (m, 1H), 1.48 - 1.67 (m, 2H), 0.98 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 0.96 (d, 3H).
20	48 (2S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-metilpentanamida	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.33 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 1H), 3.88 - 3.99 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 5.4, 1.3 Hz, 2H), 1.72 (dt, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 1.50 - 1.60 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 0.96 (d, 3H).
25	49 tert-butil (2S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]-4-metil	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 4.36 (dd, J =

	pentanoil] amino}propanato 	9.5, 5.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 1.49 - 1.84 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.36 - 1.43 (m, 1H), 0.99 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 0.90 - 0.96 (m, 3H).
50	tert-butyl (2S)-(((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino)(fenilo)etanato 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.32 - 7.43 (m, 6H), 7.25 - 7.31 (m, 2H), 4.41 (dd, J = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 1.72 - 1.81 (m, 1H), 1.49 - 1.70 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.17 - 1.19 (m, 0H), 0.99 (t, J = 6.7 Hz, 6H).
51	(2S)-2-(((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino)ácido pentanoico 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.33 - 7.40 (m, 2H), 7.25 - 7.33 (m, 2H), 4.32 - 4.44 (m, 2H), 1.35 - 1.90 (m, 7H), 0.99 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 0.91 - 0.96 (m, 3H).
52	(2S)-(((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino)(fenilo)ácido etanoico 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.23 - 7.39 (m, 7H), 4.41 (dd, J = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 1.70 - 1.84 (m, 1H), 1.48 - 1.69 (m, 2H), 0.98 (t, 6H).
53	(2S)-N-((2S)-1-amino-1-oxopentan-2-il)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-4-metilpentanamida 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 4.30 (ddd, J = 16.0, 9.4, 5.1 Hz, 1H), 1.50 - 1.86 (m, 5H), 1.33 - 1.48 (m, 2H), 0.95 - 1.01 (m, 6H), 0.89 - 0.96 (m, 3H).

5

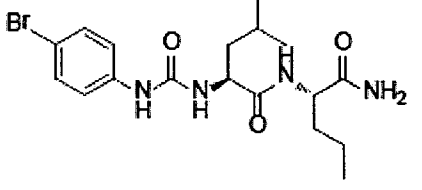
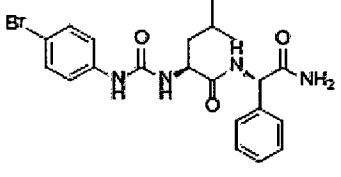
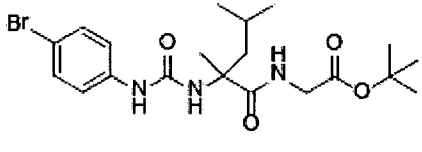
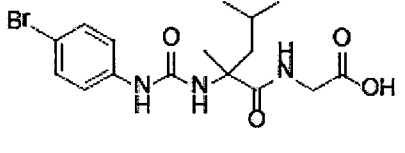
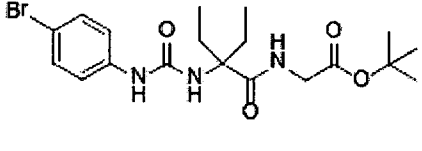
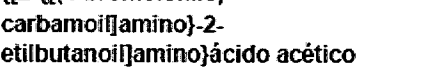
10

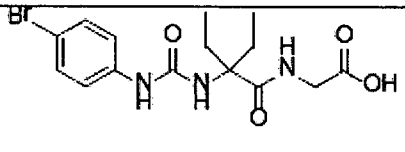
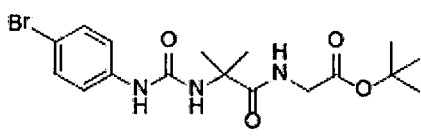
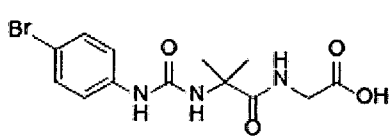
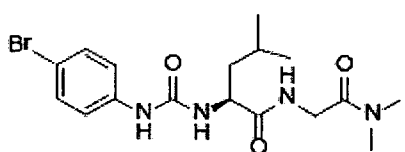
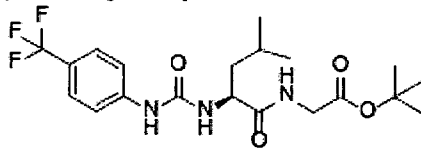
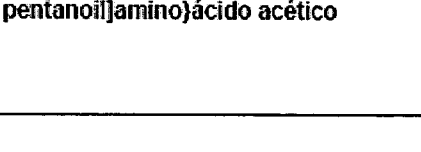
15

20

25

30

		
54	(2S)-N-[(1S)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino-4-methylpentanamide 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.41 - 7.48 (m, 2H), 7.24 - 7.42 (m, 7H), 4.36 (dd, J = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 1.52 - 1.82 (m, 3H), 0.92 - 1.02 (m, 6H).
55	tert-butyl {[2-[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino]-2,4-dimethylpentanoyl]amino}acetato 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.15 - 7.23 (m, 2H), 6.82 (br. s., 1H), 2.15 - 2.32 (m, 1H), 1.68 - 1.79 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
56	{[2-[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino]-2,4-dimethylpentanoyl] amino}ácido acético 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.31 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.03 - 2.15 (m, 1H), 1.70 - 1.86 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
57	tert-butyl {[2-[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino]-2-ethylbutanoyl] amino}acetato 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.247.39 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.50 (s, NH), 3.85 (s, 2H), 2.21 - 2.40 (m, 2H), 1.82 (dq, J = 14.2, 7.3 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 6H).
58	{[2-[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino]-2-ethylbutanoyl] amino}ácido acético 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 600MHz) δ: 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 - 7.30 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.23 - 2.34 (m, 2H), 1.78 - 1.89 (m,

		2H), 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 6H).
59	tert-butil {[2-[[[4-bromofenilo]carbamoi]amino]-2-metilpropanoi]amino}acetato 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 7.23 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.45 (s, 9H).
60	{[2-[[[4-bromofenilo]carbamoi]amino]-2-metilpropanoi]amino}ácido acético 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 7.23 - 7.40 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 1.51 (s, 6H).
61	(2S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoi]amino]-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilpentanamida 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.33 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 10.0, 4.7 Hz, 1H), 3.97 - 4.13 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.51 - 1.83 (m, 3H), 0.94 - 1.03 (m, 6H).
62	tert-butil {[2-[[[4-(trifluorometil)fenilo]carbamoi]amino]pentanoil]amino}acetato 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.49 - 7.56 (m, 4H), 4.36 (dd, J = 9.7, 5.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.95 (m, 2H), 1.69 - 1.86 (m, 1H), 1.51 - 1.68 (m, 2H), 1.43 - 1.46 (m, 9H), 0.99 (dd, J = 6.4, 4.1 Hz, 6H).
63	{[2-[[[4-(trifluorometil)fenilo]carbamoi]amino]pentanoil]amino}ácido acético 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.50 - 7.56 (m, 4H), 6.37 (d, J = 7.6 Hz, NH), 4.38 (dd, J = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 3.79 - 4.04 (m, 2H), 1.69 - 1.87 (m, 1H), 1.50 - 1.70 (m, 2H), 0.99 (dd, J = 6.4, 3.8 Hz, 6H).

5

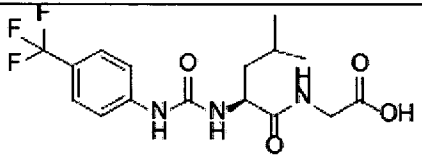
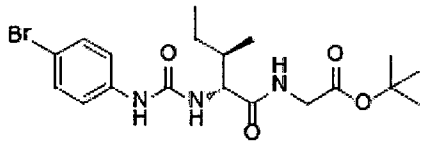
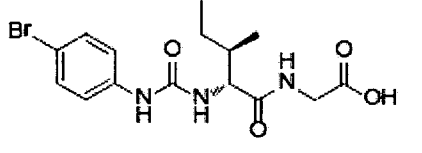
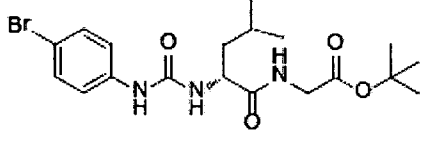
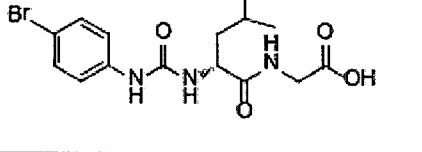
10

15

20

25

30

		
64	tert-butil [[[2R,3R)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoi]amino]-3-metilpentanoil]amino]acetato 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 2H), 6.29 (s, NH), 4.17 - 4.24 (m, 0H), 3.73 - 3.95 (m, 2H), 1.87 (ddt, J = 9.8, 6.5, 3.2 Hz, 0H), 1.61 (ddt, J = 17.0, 7.4, 3.6 Hz, 0H), 1.43 - 1.47 (m, 9H), 1.11 - 1.27 (m, 0H), 0.90 - 1.03 (m, 6H).
65	[[[2R,3R)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoi]amino]-3-metilpentanoil]amino]ácido acético 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 6.29 (s, NH), 4.19 - 4.26 (m, 1H), 3.81 - 4.00 (m, 2H), 1.84 - 1.94 (m, 1H), 1.60 (ddd, J = 13.2, 7.6, 3.5 Hz, 1H), 1.13 - 1.30 (m, 2H), 1.13 - 1.30 (m, 2H), 0.96 (d, J = 17.6 Hz, 3H).
66	tert-butil {[2R)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoi]amino]-4-metilpentanoil]amino]acetato 	¹H NMR (CD₃OD, 600MHz) δ: 7.35 - 7.38 (m, 2H), 7.28 - 7.31 (m, 2H), 4.34 (dd, J = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 3.75 - 3.91 (m, 2H), 1.73 - 1.80 (m, 1H), 1.63 - 1.68 (m, 1H), 1.53 - 1.59 (m, 1H), 1.44 - 1.47 (m, 9H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
67	[[[2R)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoi]amino]-4-metilpentanoil]amino]ácido acético 	¹H NMR (CD₃OD, 600MHz) δ: 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 2H), 4.32 - 4.38 (m, 1H), 3.84 - 4.00 (m, 2H), 1.72 - 1.81 (m, 1H), 1.63 - 1.70 (m, 1H), 1.52 - 1.60 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
68	tert-butil {[2S)-4-metil-2-[[[4-(metilsulfanilo)fenilo]carbamoi]amino]pentanoil]amino]acetato	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.27 - 7.34 (m, 2H), 7.17 - 7.24 (m, 2H), 6.24 (d, J = 7.9 Hz, NH), 4.30 - 4.40 (m, 1H), 3.72 - 3.95 (m, 2H), 2.40 - 2.43 (m, 3H), 1.69 - 1.84 (m, 1H), 1.50 - 1.68 (m, 2H), 1.44 - 1.47 (m, 9H), 0.99 (dd, J = 6.4, 4.7 Hz, 6H).

5

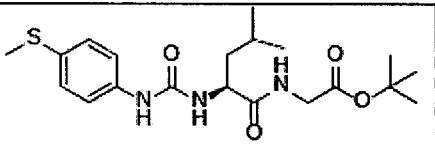
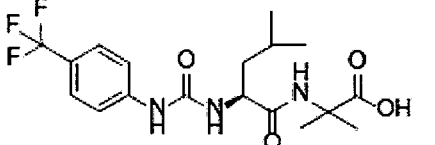
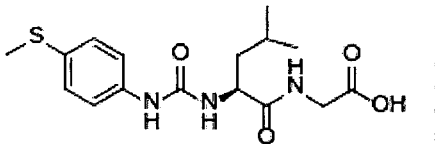
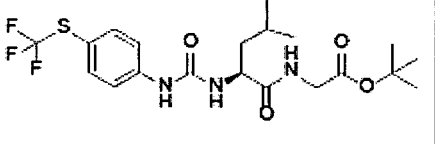
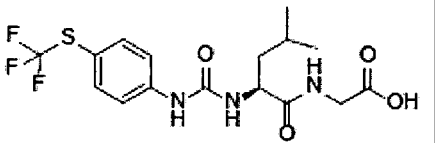
10

15

20

25

30

		
69	2-metil-2-[[[(2S)-4-metil-2-[[[4-(trifluorometil)fenilo]carbamoil]amino]pentanoil]amino]ácido propanoico 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 8.27 (s, NH), 7.52 (d, J = 19.9 Hz, 4H), 6.29 (d, J = 8.5 Hz, NH), 4.27 - 4.43 (m, 1H), 1.70 - 1.85 (m, 1H), 1.45 - 1.67 (m, 8H), 0.98 (dd, J = 6.4, 2.9 Hz, 6H).
70	[[[(2S)-4-metil-2-[[[4-(metilsulfanilo)fenilo]carbamoil]amino]pentanoil]amino]ácido acético 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.26 - 7.34 (m, 2H), 7.17 - 7.24 (m, 2H), 4.30 - 4.41 (m, 1H), 3.80 - 4.03 (m, 2H), 2.39 - 2.43 (m, 3H), 1.49 - 1.84 (m, 3H), 0.98 (dd, J = 6.4, 4.1 Hz, 6H).
71	tert-butil {[[(2S)-4-metil-2-[[[4-(trifluorometil)sulfanilo]fenilo]carbamoil]amino]pentanoil]amino]acetato 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.52 - 7.57 (m, 2H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 4.32 - 4.40 (m, 1H), 3.72 - 3.95 (m, 2H), 1.69 - 1.84 (m, 1H), 1.50 - 1.68 (m, 2H), 1.42 - 1.47 (m, 9H), 0.99 (dd, J = 6.3, 4.2 Hz, 6H).
72	[[[(2S)-4-metil-2-[[[4-(trifluorometil)sulfanilo]fenilo]carbamoil]amino]pentanoil]amino]ácido acético 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.47 - 7.57 (m, 4H), 4.37 (dd, J = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 3.83 - 4.02 (m, 2H), 1.70 - 1.83 (m, 1H), 1.51 - 1.68 (m, 2H), 0.99 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 3.8 Hz, 3H).
73	tert-butil 2-[[[(2S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]-2-metilpropanato	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.33 - 7.38 (m, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 2H), 4.31 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 1.67 - 1.80 (m, 1H), 1.45 - 1.63 (m, 2H), 1.39 - 1.44 (m, 15H), 0.97 (dd, J = 6.6, 3.1 Hz, 6H).

5

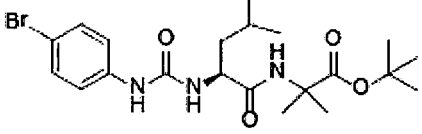
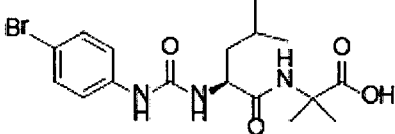
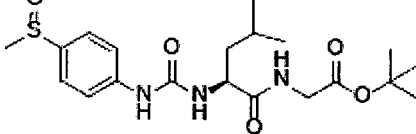
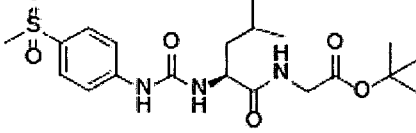
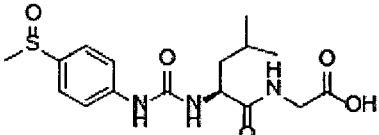
10

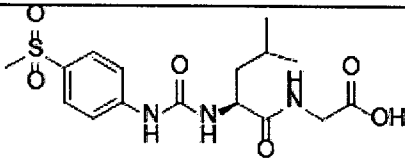
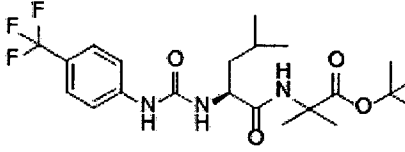
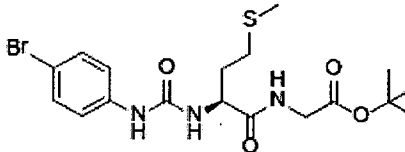
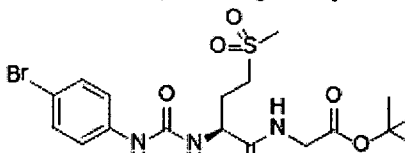
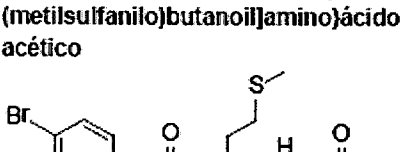
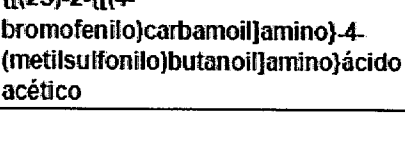
15

20

25

30

		
74	2-[[[(2S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]-2-metilácido propanoico 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 8.46 (s, NH), 8.26 (s, NH), 7.33 - 7.38 (m, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 2H), 4.32 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 1.68 - 1.80 (m, 1H), 1.51 - 1.65 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.98 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 3.5 Hz, 3H).
75	tert-butil [[[2S)-4-metil-2-[[[4-(metilsulfinilo)fenilo]carbamoil]amino]pentanoil]amino]acetato 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.61 (s, 4H), 4.37 (dd, J = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 3.72 - 3.96 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.69 - 1.85 (m, 1H), 1.51 - 1.69 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.94 - 1.05 (m, 6H).
76	tert-butil [[[2S)-4-metil-2-[[[4-(metilsulfonilo)fenilo]carbamoil]amino]pentanoil]amino]acetato 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.77 - 7.86 (m, 2H), 7.57 - 7.67 (m, 2H), 4.37 (dd, J = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 3.71 - 3.96 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.69 - 1.83 (m, 1H), 1.51 - 1.70 (m, 2H), 1.40 - 1.49 (m, 9H), 0.94 - 1.03 (m, 6H).
77	[[[(2S)-4-metil-2-[[[4-(metilsulfinilo)fenilo]carbamoil]amino]pentanoil]amino]ácido acético 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.57 - 7.66 (m, 4H), 4.38 (dd, J = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 3.81 - 4.03 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.69 - 1.85 (m, 1H), 1.48 - 1.68 (m, 2H), 0.92 - 1.03 (m, 6H).
78	[[[(2S)-4-metil-2-[[[4-(metilsulfonilo)fenilo]carbamoil]amino]pentanoil]amino]ácido acético	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.76 - 7.87 (m, 2H), 7.57 - 7.68 (m, 2H), 6.43 (d, J = 8.5 Hz, NH), 4.32 - 4.45 (m, 1H), 3.81 - 4.04 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.71 - 1.83 (m,

		¹ H), 1.49 - 1.70 (m, 2H), 0.98 (dd, J = 6.4, 3.5 Hz, 6H).
79	tert-butil 2-metil-2-(((2S)-4-metil-2-(((4-(trifluorometil)fenilo)carbamoil)amino)pentanoil)amino)propanato 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.46 - 7.58 (m, 2H), 4.33 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 1.69 - 1.86 (m, 1H), 1.46 - 1.66 (m, 2H), 1.36 - 1.46 (m, 15H), 0.94 - 1.04 (m, 6H).
80	tert-butil (((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-4-(metilsulfanilo)butanoil)amino)acetato 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.24 - 7.41 (m, 4H), 4.44 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.99 (m, 2H), 2.54 - 2.68 (m, 2H), 2.12 - 2.18 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.85 - 2.02 (m, 1H), 1.41 - 1.50 (m, 9H). [α] _D = -21.8 (c=1.00, MeOH)
81	tert-butil (((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-4-(metilsulfonilo)butanoil)amino)acetato 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.26 - 7.43 (m, 4H), 4.43 - 4.57 (m, 1H), 3.70 - 4.03 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.99 (s, 4H), 2.28 - 2.42 (m, 1H), 2.11 - 2.26 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).
82	(((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-4-(metilsulfanilo)butanoil)amino)ácido acético 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.25 - 7.44 (m, 4H), 6.55 (d, J = 7.3 Hz, NH), 4.53 (m, 1H), 3.79 - 4.10 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.26 - 2.42 (m, 1H), 2.20 (m, 1H).
83	(((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-4-(metilsulfonilo)butanoil)amino)ácido acético 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.26 - 7.42 (m, 4H), 6.55 (d, J = 7.3 Hz, NH), 4.47 - 4.58 (m, 1H), 3.80 - 4.11 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.28 - 2.43 (m, 1H), 2.11

5

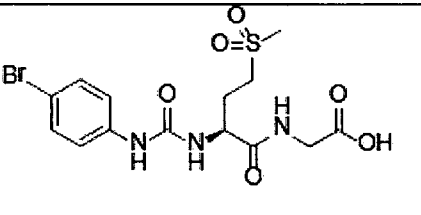
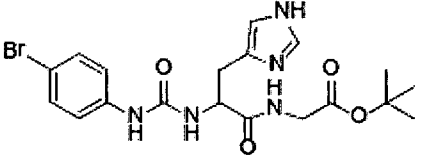
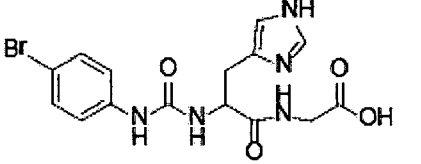
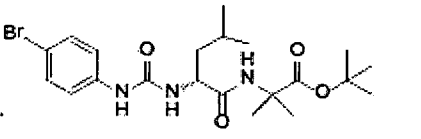
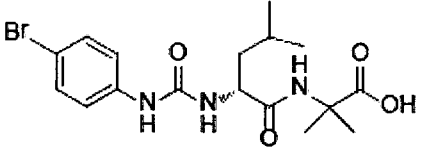
10

15

20

25

30

		- 2.27 (m, 1H).
84	tert-butil {[2-[[[4-bromofenilo]carbamoi]]amino]-3-(1H-imidazol-4-il)propanoi]]amino}acetato 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.61 (s, 1H), 7.21 - 7.41 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 4.51 - 4.64 (m, 1H), 3.75 - 3.96 (m, 2H), 3.07 - 3.22 (m, 1H), 2.93 - 3.06 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).
85	{[2-[[[4-bromofenilo]carbamoi]]amino]-3-(1H-imidazol-4-il)propanoi]]amino}ácido acético 	¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 300MHz) δ: 8.93 (NH, 1H), 8.42 (br. s., NH), 7.67 (s, 1H), 7.34 (d, J = 4.1 Hz, 4H), 6.88 (s, 1H), 6.28 (d, J = 7.3 Hz, NH), 4.44 (m., 1H), 3.55 - 3.90 (m, 2H), 2.93 (m., 2H).
86	tert-butil 2-[[[2R)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoi]]amino]-4-metilpentanoi]]amino]-2-metilpropanato 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.33 - 7.38 (m, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 2H), 4.31 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 1.67 - 1.80 (m, 1H), 1.45 - 1.63 (m, 2H), 1.39 - 1.44 (m, 15H), 0.97 (dd, J = 6.6, 3.1 Hz, 6H).
87	2-[[[2R)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoi]]amino]-4-metilpentanoi]]amino]-2-metilácido propanoico 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 8.46 (s, NH), 8.23 (s, 2NH), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 6.19 (d, J = 8.2 Hz, NH), 4.31 (m 1H), 1.73 (m, 1H), 1.51 - 1.65 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.98 (d, J = 3.8 Hz, 6H), 0.96 (d, J = 3.5 Hz, 6H).

5

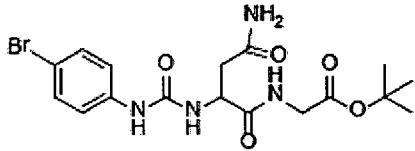
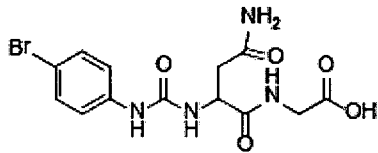
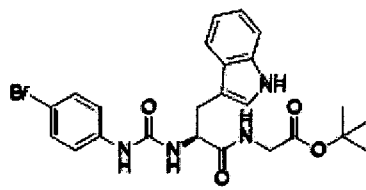
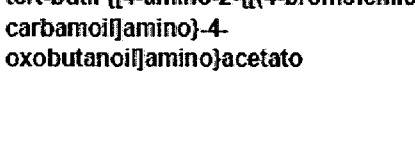
10

15

20

25

30

88	tert-butil {[4-amino-2-[[[4-bromofenilo]carbamoi]amino]-4-oxobutanoil]amino}acetato	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.27 - 7.42 (m, 4H), 4.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.75 - 3.94 (m, 2H), 2.70 - 2.78 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).
		
89	4-amino-2-[[[4-bromofenilo]carbamoi]amino]-4-ácido oxobutanoico	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.26 - 7.44 (m, 4H), 4.62 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 2.70 - 2.94 (m, 2H).
		
90	tert-butil {[2-[[[4-bromofenilo]carbamoi]amino]-3-(1H-indol-3-il)propanoil]amino}acetato	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 3H), 7.23 - 7.26 (m, 2H), 7.16 (s, NH), 7.08 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.95 - 7.02 (m, 1H), 6.13 (d, J = 7.3 Hz, NH), 4.60 - 4.68 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.32 - 3.38 (m, 1H), 3.11 - 3.23 (m, 1H), 1.43 - 1.47 (m, 9H).
		
91	tert-butil {[4-amino-2-[[[4-bromofenilo]carbamoi]amino]-4-oxobutanoil]amino}acetato	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.27 - 7.42 (m, 4H), 4.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.75 - 3.94 (m, 2H), 2.70 - 2.78 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).
		

5

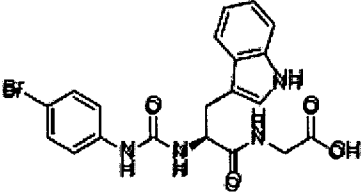
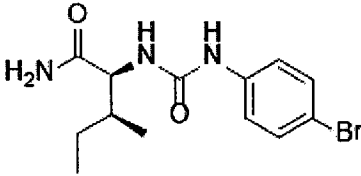
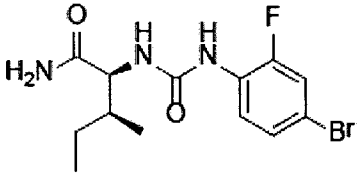
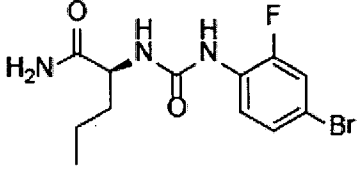
10

15

20

25

30

		
Interm No.	Nombre IUPAC Estructura	¹ H NMR δ (ppm)
10	(2S,3S)-2-[[[4-bromofenilo] carbamoi]amino]-3-metilpentanamida 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 4.18 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.74 - 1.91 (m, 1H), 1.50 - 1.66 (m, 1H), 1.11 - 1.33 (m, 1H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 - 0.97 (m, 3H).
11	(2S,3S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo] carbamoi]amino]-3-metilpentanamida 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 1H), 4.18 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.78 - 1.95 (m, 1H), 1.49 - 1.65 (m, 1H), 1.10 - 1.27 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.91 - 0.98 (m, 3H).
12	(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo] carbamoi]amino]-pentanamida 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.28 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (br. s., NH), 7.33 (dd, J = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.07 (br. s., NH), 6.55 (d, J = 7.0 Hz, NH), 6.40 (br. s., NH), 4.38 (td, J = 7.8, 5.3 Hz, 1H), 1.73 - 1.89 (m, 1H), 1.54 - 1.70 (m, 1H), 1.24 - 1.49 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
13	(2S)-2-[[[4-bromofenilo] carbamoi]amino]-4-metilpentanamida	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.17 (s, NH), 7.41 - 7.50 (m, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 2H), 6.03 (d, J = 8.2 Hz, NH), 4.39 (ddd, J = 9.4, 8.2, 5.0 Hz, 1H), 3.58 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.26 - 3.37 (m, 2H), 1.66 - 1.81 (m,

107

5

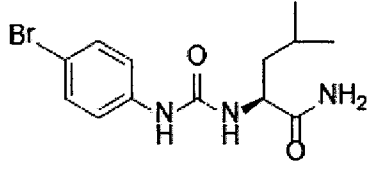
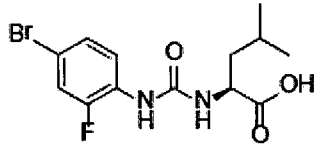
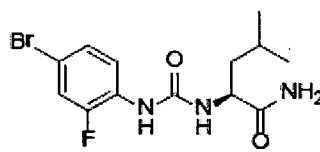
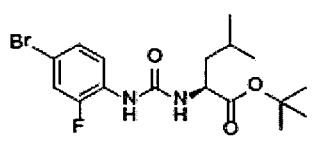
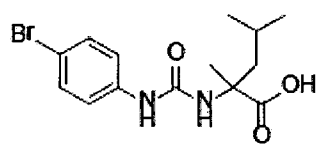
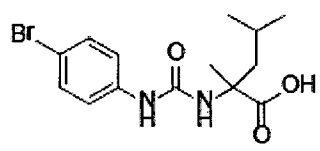
10

15

20

25

30

		¹ H), 1.44 - 1.67 (m, 2H), 0.94 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 1.4 Hz, 3H).
14	(2S)-2-((4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoi]amino)-4-metilpentanato 	¹ H NMR (acetona-d6, 300MHz) δ: 8.27 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.06 (br. s., NH), 7.34 (dd, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.31 (m, 1H), 6.53 (d, J = 7.0 Hz, NH), 4.43 - 4.55 (m, 1H), 1.73 - 1.87 (m, 1H), 1.53 - 1.71 (m, 2H), 0.98 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 1.5 Hz, 3H).
15	(2S)-2-((4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoi]amino)-4-metilpentanamida 	¹ H NMR (acetona-d6, 300MHz) δ: 8.28 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.07 (br. s., NH), 7.33 (dd, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.10 (br. s., NH), 6.50 (d, J = 8.2 Hz, NH), 6.38 (br. s., NH), 4.42 (ddd, J = 9.6, 8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.70 - 1.87 (m, 1H), 1.59 - 1.70 (m, 1H), 1.44 - 1.59 (m, 1H), 0.95 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 0.93 (d, 3H).
16	tert-butil (2S)-2-((4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoi]amino)-4-metilpentanato 	¹ H NMR (CDCl3, 300MHz) δ: 7.89 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.6 Hz, NH), 5.79 (br. s., NH), 4.45 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 1.69 - 1.85 (m, 1H), 1.57 - 1.69 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.41 - 1.48 (m, 1H), 0.97 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 0.95 (d, 3H).
17	2-((4-bromofenilo) carbamoi]amino)-2,4-diácido metilpentanoico 	¹ H NMR (CD3OD, 300MHz) δ: 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 1.80 - 1.92 (m, 2H), 1.71 - 1.82 (m, 1H), 1.56 - 1.67 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 0.98 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H).
18	tert-butil {[2-((4-bromofenilo) carbamoi]amino)-2-metilpropanato 	¹ H NMR (CD3OD, 300MHz) δ: 9.29 (br. s., NH), 8.58 - 8.75 (m, 4H), 7.33 (br. s., NH), 2.65 - 2.75 (m, 9H).

108

5

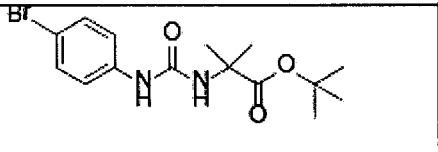
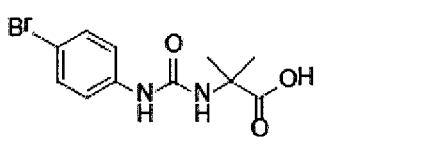
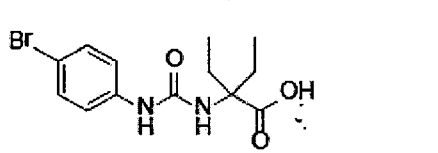
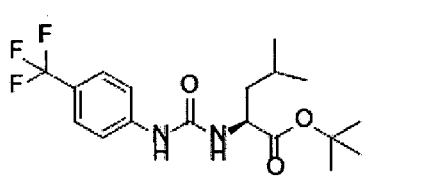
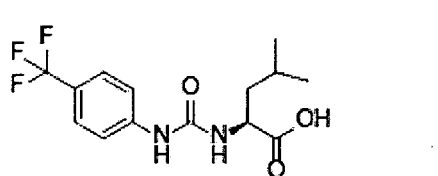
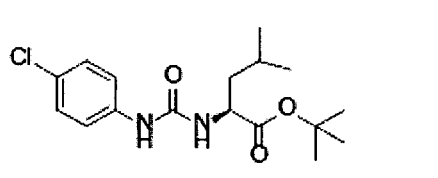
10

15

20

25

30

		
19	2-(((4-bromofenilo) carbamoil)amino)-2-metilácido propanoico 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.32 - 7.37 (m, 2H), 7.24 - 7.29 (m, 2H), 1.52 (s, 6H).
20	2-(((4-bromofenilo) carbamoil)amino)-2-ácido etilbutanoico 	¹ H NMR (acetona-d ₆ , 300MHz) δ: 8.76 (br. s., 1H), 7.44 - 7.52 (m, 2H), 7.31 - 7.40 (m, 2H), 6.30 (br. s., 1H), 2.29 - 2.48 (m, 2H), 1.75 - 1.92 (m, 2H), 0.76 - 0.86 (m, 6H).
21	tert-butil (2S)-4-metil-2-(((4-(trifluorometil)fenilo]carbamoil)amino) pentanato 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.50 (s, 4H), 4.27 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 1.68 - 1.86 (m, 1H), 1.52 - 1.66 (m, 2H), 1.45 - 1.50 (s, 9H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 6H).
22	(2S)-4-metil-2-(((4-(trifluorometil)fenilo]carbamoil)amino) ácido pentanoico 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.49 - 7.57 (m, 4H), 4.38 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 1.69 - 1.87 (m, 1H), 1.51 - 1.69 (m, 2H), 0.92 - 1.01 (m, 6H).
23	tert-butil (2S)-2-(((4-chlorofenilo) carbamoil)amino)4-metilpentanato 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.17 - 7.28 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 1.74 (dd, J = 13.6, 7.5 Hz, 1H), 1.51 - 1.67 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.97 (t, J = 6.9 Hz, 6H).

5

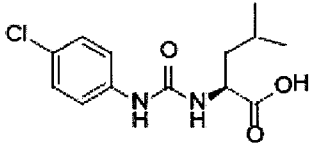
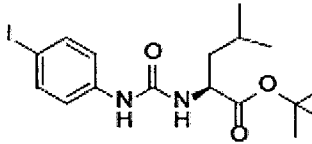
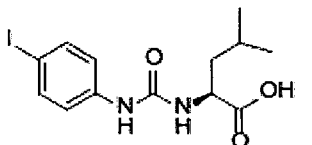
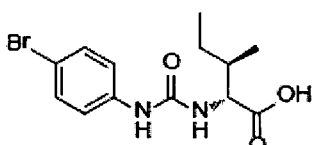
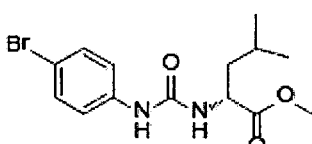
10

15

20

25

30

24	(2S)-2-(((4-chlorofenilo) carbamoil)amino)4-ácido metilpentanoico 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.17 - 7.27 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 1.73 (dd, J = 18.3, 5.7 Hz, 1H), 1.51 - 1.68 (m, 2H), 0.98 (dd, J = 6.4, 3.5 Hz, 6H).
25	tert-butil (2S)-2-(((4-iodofenilo) carbamoil)amino)4-metilpentanato 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.50 - 7.59 (m, 2H), 7.12 - 7.23 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.49 - 1.63 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.91 - 1.03 (m, 6H).
26	(2S)-2-(((4-iodofenilo) carbamoil)amino)4-ácido metilpentanoico 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.13 - 7.21 (m, 2H), 4.35 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 1.50 - 1.86 (m, 2H), 1.01 (m, 6H).
27	(2R,3R)-2-(((4-bromofenilo) carbamoil)amino)3-ácido metilpentanoico 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7.35 - 7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.32 (m, 2H), 4.32 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.92 (dq, J = 6.8, 4.6 Hz, 1H), 1.46 - 1.60 (m, 1H), 1.16 - 1.33 (m, 1H), 0.93 - 1.02 (m, 6H).
28	tert-butil (2R)-2-(((4-bromofenilo) carbamoil)amino)4-metilpentanato 	¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (s, 2H), 4.43 (dd, J = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 1.68 - 1.79 (m, 1H), 1.56 - 1.67 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.44 (s, 1H), 0.97 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 4.4 Hz, 3H).
29	(2R)-2-(((4-bromofenilo) carbamoil)amino)4-ácido	¹H NMR (acetona-D₆, 300MHz) δ: 8.17 (s, NH), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 6.04 (d, J = 7.9 Hz, NH), 4.42 - 4.52

5

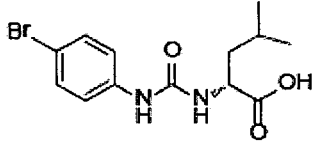
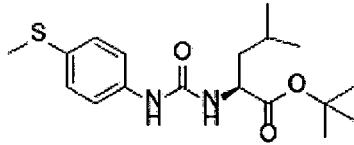
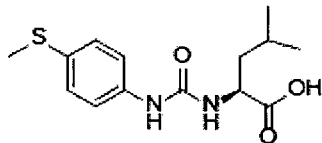
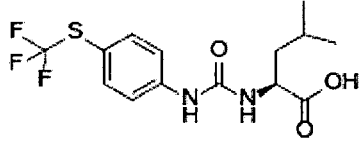
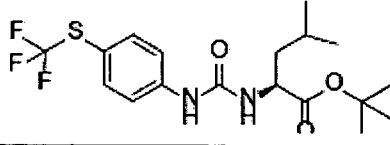
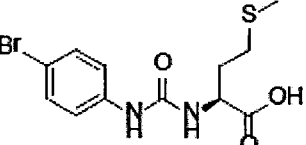
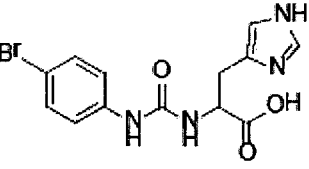
10

15

20

25

30

	metilpentanoico 	(m, 1H), 1.71 - 1.87 (m, 1H), 1.52 - 1.69 (m, 2H), 0.97 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 2.3 Hz, 3H).
30	tert-butil (2S)-4-metil-2-([4-(metiltio)fenilo] carbamoi]amino)pentanato 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.27 - 7.32 (m, 2H), 7.18 - 7.23 (m, 2H), 4.22 - 4.29 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.70 - 1.79 (m, 1H), 1.51 - 1.61 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.97 (t, J = 6.7 Hz, 6H).
31	(2S)-4-metil-2-([4-(metiltio)fenilo] carbamoi]amino)ácido pentanoico 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.25 - 7.31 (m, 2H), 7.14 - 7.20 (m, 2H), 4.37 (dd, J = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.68 - 1.83 (m, 1H), 1.51 - 1.67 (m, 2H), 0.96 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 6H).
32	(2S)-4-metil-2-([4-[(trifluorometil)thio]fenilo] carbamoi]amino)ácido pentanoico 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.52 - 7.58 (m, 2H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 4.37 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 1.70 - 1.82 (m, 1H), 1.53 - 1.69 (m, 2H), 0.99 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 3.2 Hz, 3H).
33	tert-butil (2S)-4-metil-2-([4-[(trifluorometil)thio]fenilo] carbamoi]amino)pentanato 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7.53 - 7.57 (m, 2H), 7.47 - 7.51 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 1.74 (td, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.51 - 1.65 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.97 (t, J = 6.7 Hz, 6H).
		3H), 1.98 (dt, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H).
35	2-([4-bromofenilo] carbamoi]amino)3-(1H-imidazol-4-il)ácido propanoico 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 8.76 (s, 1H), 7.23 - 7.40 (m, 6H), 4.65 (m, 1H), 3.03 - 3.27 (m, 2H).

Datos Biológicos

La actividad biológica de los compuestos de conformidad con la Fórmula II se establece en la **Tabla 5** siguiente. Las células CHO-Gα16 que expresan establemente FPRL1 se cultivaron en (F12, 10% de FBS, 1% de PSA, 440 µg/ml de geneticina y 50 µg/ml de higromicina) y las células HEK-Gqi5 que espresan establemente FPR1 se cultivaron en (DMEM alta glucosa, 10% de FBS, 1% de PSA, 400 µg/ml de geneticina y 50 µg/ml de higromicina). En general, el día anterior al experimento, 18.000 células/pocillo se emplacaron en una placa de 384 pocillos recubierta de poli-d-lisina de fondo transparente. Al día siguiente, la actividad de calcio inducida por el compuesto proyectada se ensayó en el FLIPR^{Tetra}. Las placas del fármaco se prepararon en microplacas de 284 pocillos usando el EP3 y los sistemas robóticos de manejo de líquidos *MultiPROBE*. Los compuestos se probaron a concentraciones que variaron de 0.61 a 10.000 nM. Los resultados se expresan como EC₅₀ (nM) y valores de eficacia.

Tabla 5

Nombre IUPAC Compuesto	FPRL-1 Ga16-CHO EC ₅₀ (nM) (Rel. eff.)
{{2-{{(4-bromofenilo)carbamoil}amino}-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil}amino}ácido acético	10.0 (0.95)
tert-butil {{2-{{(4-bromofenilo)carbamoil}amino}-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil}amino}acetato	263 (0.95)
{{(2S)-2-{{(4-bromofenilo)carbamoil}amino}-4-(metilsulfonilo)butanoil}amino}ácido acético	247 (1.01)
tert-butil {{(2S)-2-{{(4-bromofenilo)carbamoil}amino}-4-(metilsulfonilo)butanoil}amino}acetato	1238 (0.97)
{{(2S)-2-{{(4-bromofenilo)carbamoil}amino}-4-(metilsulfanilo)butanoil}amino}ácido acético	7 (1.03)
tert-butil {{(2S)-2-{{(4-bromofenilo)carbamoil}amino}-4-(metilsulfanilo)butanoil}amino}acetato	127 (0.98)
2-metil-2-{{(2S)-4-metil-2-{{(4-(trifluorometil)fenilo)carbamoil}amino)pentanoil}amino}ácido propanoico	2.3 (0.92)
tert-butil 2-metil-2-{{(2S)-4-metil-2-{{(4-(trifluorometil)fenilo)carbamoil}amino)pentanoil}amino}propanato	1016 (1.07)
{{(2S)-4-metil-2-{{(4-(metilsulfonilo)fenilo)carbamoil}amino)pentanoil}amino}ácido acético	459 (1.12)
tert-butil {{(2S)-4-metil-2-{{(4-(metilsulfonilo)fenilo)carbamoil}amino)pentanoil}amino}acetato	1083 (0.90)
{{(2S)-4-metil-2-{{(4-(metilsulfinilo)fenilo)carbamoil}amino)pentanoil}amino}ácido acético	358 (1.21)

5

10

15

20

25

30

tert-butil (((2S)-4-metil-2-(((4-(metilsulfonilo)fenilo)carbamoil)amino)pentanoil)amino)acetato	668 (0.97)
2-(((2S)-2-(((4-bromofenilo)amino)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil)amino)-2-metilácido propanoico	1 (0.96)
tert-butil 2-(((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil)amino)-2-metilpropanato	133 (1.16)
(((2S)-4-metil-2-(((4-((trifluorometil)sulfonilo)fenilo)carbamoil)amino)pentanoil)amino)ácido acético	560 (1.07)
tert-butil (((2S)-4-metil-2-(((4-((trifluorometil)sulfonilo)fenilo)carbamoil)amino)pentanoil)amino)acetato	3103 (0.78)
(((2S)-4-metil-2-(((4-(metilsulfonilo)fenilo)carbamoil)amino)pentanoil)amino)ácido acético	2.95 (1.05)
tert-butil (((2S)-4-metil-2-(((4-(metilsulfonilo)fenilo)carbamoil)amino)pentanoil)amino)acetato	116 (0.98)
(((2R)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil)amino)ácido acético	1229 (0.97)
tert-butil (((2R)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil)amino)acetato	3657 (0.92)
(((2R,3R)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-3-metilpentanoil)amino)ácido acético	19315 (0.45)
tert-butil (((2R,3R)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-3-metilpentanoil)amino)acetato	3974 (0.44)
(((2S)-4-metil-2-(((4-(trifluorometil)fenilo)carbamoil)amino)pentanoil)amino)ácido acético	1.8 (0.99)

5

10

15

20

25

30

tert-butil (((2S)-4-metil-2-((4-(trifluorometil)fenilo)carbamoil)amino)pentanoil)amino]acetato	309 (0.81)
(((2R)-2-(((4-bromo-2-fluorofenilo)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil)amino)ácido acético	1489 (0.87)
(2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilpentanamida	1.4 (0.90)
[(2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-2-metilpropanoil)amino]ácido acético	480 (0.99)
tert-butil [(2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-2-metilpropanoil)amino]acetato	114 (1.02)
[(2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-2-etilbutanoil)amino]ácido acético	19 (1.04)
tert-butil [(2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-2-etilbutanoil)amino]acetato	31 (1.03)
[(2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-2,4-dimetilpentanoil)amino]ácido acético	22 (0.98)
tert-butil [(2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-2,4-dimetilpentanoil)amino]acetato	58 (0.98)
(2S)-N-[(1S)-2-amino-2-oxo-1-feniloetil]-2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-4-metilpentanamida	84 (0.99)
(2S)-(((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil)amino)(fenilo)ácido etanoico	9.1 (1.08)
tert-butil (2S)-(((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil)amino)-4-metilpentanoil)amino)(fenilo)etanato	122 (1.02)

5

10

15

20

25

30

(2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopentan-2-il]-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanamida	6.4 (1.03)
(2S)-2-[(2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}ácido pentanoico	1.0 (0.89)
tert-butil (2S)-2-[(2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}pentanato	13 (1.06)
(2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-N-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]-4-metilpentanamida	3.0 (1.00)
(2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-N-(2,3-dihidroxiampil)-4-metilpentanamida	5.1 (0.98)
(2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-4-metilpentanamida	7.4 (0.96)
(2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-N-(2-hidroxi-2-metilampil)-4-metilpentanamida	2.1 (1.01)
(2S)-N-[(2S)-1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-il]-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanamida	1.3 (1.03)
(2S)-2-[(2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}-3-ácido metilbutanoico	1.83 (1.13)
tert-butil (2S)-2-[(2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}-3-metilbutanato	68 (0.98)
(2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopropan-2-il]-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanamida	24 (0.96)
(2S)-2-[(2S)-2-[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-metilpentanoil]amino}ácido propanoico	11 (1.05)

5

10

15

20

25

30

tert-butil (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]propanato	147 (0.96)
(2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopropan-2-il]-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo]carbamoil]amino]-4-metilpentanamida	31 (1.05)
(2S)-2-[[[(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]ácido propanoico	12 (0.95)
tert-butil (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]propanato	174 (1.00)
(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo]carbamoil]amino]-N-(2-hidroxietyl)-4-metilpentanamida	77 (1.05)
(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo]carbamoil]amino]-4-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida	20 (0.99)
(2S)-N-(2-amino-2-oxoetyl)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo]carbamoil]amino]-4-metilpentanamida	4.5 (0.95)
[[[(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]ácido acético	3.6 (1.10)
tert-butil [[[(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo]carbamoil]amino]-4-metilpentanoil]amino]acetato	134 (1.19)
(2S)-N-(2-amino-2-oxoetyl)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo]carbamoil]amino]pentanamida	5.2 (0.98)
[2S)-N-(2-amino-2-oxoetyl)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]pentanamida	2.5 (0.97)
(2S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]-4-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida	4.7 (0.82)

5

10

15

20

25

30

(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-4-metilpentanamida	1.05 (1.08)
(((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino)ácido acético	0.88 (0.91)
(2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-N-(2-hidroxietil)-4-metilpentanamida	11 (0.92)
tert-butil (((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino)acetato	140 (0.85)
(((2S)-2-(((4-bromo-2-fluorofenilo)carbamoil]amino)pentanoil]amino)ácido acético	4.8 (0.92)
tert-butil (((2S)-2-(((4-bromo-2-fluorofenilo)carbamoil]amino)pentanoil]amino)acetato	83 (0.95)
(2S)-2-(((4-bromo-2-fluorofenilo)carbamoil]amino)-N-(2-oxopropil)pentanamida	92 (0.92)
(2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-N-(2-oxopropil)pentanamida	35 (1.05)
propan-2-il (((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)pentanoil]amino)acetato	14 (1.04)
etil (((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)pentanoil]amino)acetato	57 (1.18)
metil (((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)pentanoil]amino)acetato	17 (0.88)
(2S)-2-(((4-bromo-2-fluorofenilo)carbamoil]amino)-N-(2-hidroxietil)pentanamida	105 (0.87)

5

10

15

20

25

30

(2S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]-N-(2-hidroxietyl)pentanamida	38 (0.92)
(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo]carbamoil]amino]-N-(2-hidroxietyl)-3-fenilopropanamida	16 (0.98)
[[[(2S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]pentanoil]amino]ácido acético	3.2 (0.91)
tert-butil [[[2S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]pentanoil]amino]acetato	31 (0.95)
(2S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo]carbamoil]amino]-N-(2-oxopropil)-3-fenilopropanamida	12 (0.94)
(2S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]-N-(2-oxopropil)-3-fenilopropanamida	29 (0.96)
(2S,3S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo]carbamoil]amino]-N-(2-hidroxietyl)-3-metilpentanamida	62 (1.00)
(2S,3S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]-N-(2-hidroxietyl)-3-metilpentanamida	24 (1.00)
(2S,3S)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo]carbamoil]amino]-3-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida	36 (1.01)
(2S,3S)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]-3-metil-N-(2-oxopropil)pentanamida	10 (0.97)
(2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoetyl)-2-[[[4-bromo-2-fluorofenilo]carbamoil]amino]-3-metilpentanamida	10 (1.00)
(2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoetyl)-2-[[[4-bromofenilo]carbamoil]amino]-3-metilpentanamida	4.6 (0.81)

5

10

15

20

25

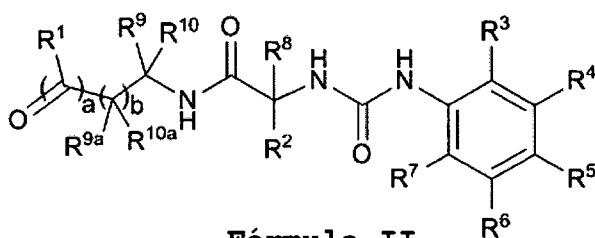
30

(((2S,3S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-3-metilpentanoil]amino)ácido acético	2.7 (1.00)
tert-butil (((2S,3S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-3-metilpentanoil]amino)acetato	280 (0.85)
(((2S,3S)-2-(((4-bromo-2-fluorofenilo)carbamoil]amino)-3-metilpentanoil]amino)ácido acético	5.5 (0.95)
tert-butil (((2S,3S)-2-(((4-bromo-2-fluorofenilo)carbamoil]amino)-3-metilpentanoil]amino)acetato	757 (0.86)
(2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-N-(2-hidroxietil)-3-fenilopropanamida	6 (0.92)
3-(((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-3-fenilopropanoil]amino)ácido propanoico	18 (0.98)
tert-butil 3-(((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-3-fenilopropanoil]amino)propanato	255 (1.00)
(((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-3-fenilopropanoil]amino)ácido acético	7.7 (0.99)
tert-butil (((2S)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-3-fenilopropanoil]amino)acetato	118 (0.91)
tert-butil 2-(((2R)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino)-2-metilpropanato	2725 (0.74)
2-(((2R)-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-4-metilpentanoil]amino)-2-metilácido propanoico	490 (0.74)
[[2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-3-(1H-indol-3-il)propanoil]amino)ácido acético	0.73 (0.97)

tert-butil [[2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-3-(1H-indol-3-il)propanoil]amino)acetato	305 (1.03)
[[4-amino-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-4-oxobutanoil]amino)ácido acético	2938 (0.81)
tert-butil [[4-amino-2-(((4-bromofenilo)carbamoil]amino)-4-oxobutanoil]amino)acetato	2306 (0.90)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula II,
 sus enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros, hidratos,
 5 solvatos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula II

en donde:

a es 1 y b es 0;

a es 0 y b es 1;

a es 1 y b es 1;

15 R^1 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido, $-NR^{11}R^{12}$ o $-OR^{13}$;

20 R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo
 25 opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R^4 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$, NO_2 , heterociclo opcionalmente sustituido, C_{3-8} cicloalquilo
 30 opcionalmente sustituido, C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido o C_{3-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

R^5 es halógeno, $-CF_3$ o $-S(O)_nR^{14}$;

n es 0, 1 ó 2;

R^6 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente

sustituido, halógeno, - COOR¹⁵, - OR¹³, - NR¹¹R¹², NO₂, heterociclo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido o C₃₋₈ cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

5 R⁷ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, - COOR¹⁵, - OR¹³, - NR¹¹R¹², NO₂, heterociclo opcionalmente sustituido, C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido o C₃₋₈ cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

10 R⁸ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

 R⁹ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

15 R¹⁰ es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

 R^{9a} es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

 R^{10a} es hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido o C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido;

20 R¹¹ es hidrógeno o C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido;

 R¹² es hidrógeno o C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido;

25 R¹³ es hidrógeno o C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido;

 R¹⁴ es hidrógeno, CF₃ o C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido;

 R¹⁵ es hidrógeno o C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido;

30

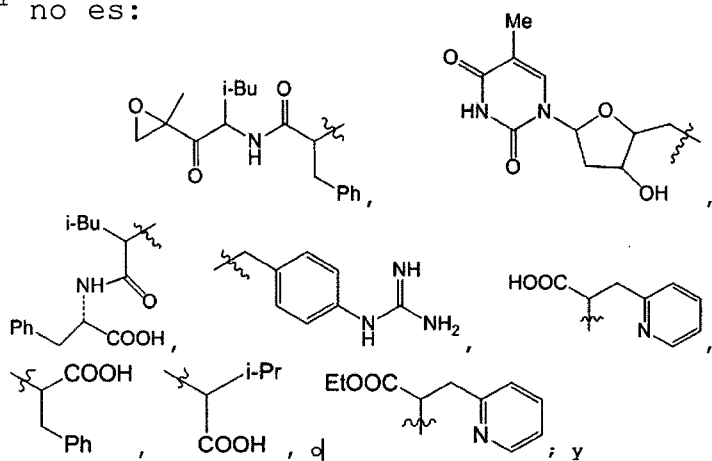
siempre y cuando:

a). cuando a = 1 y b=0 entonces:

R^9 es bencilo no opcionalmente sustituido; y

R^{11} no es:

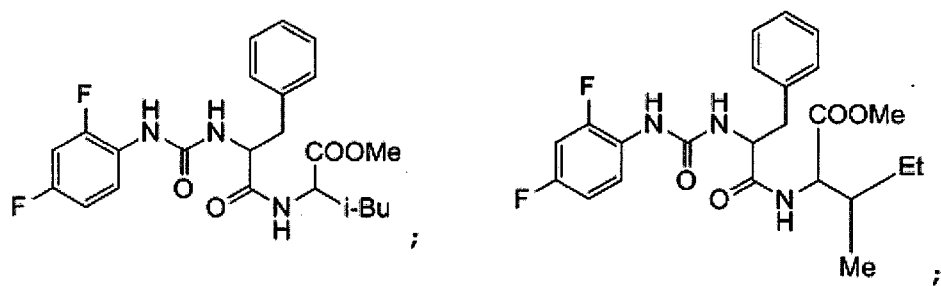
5



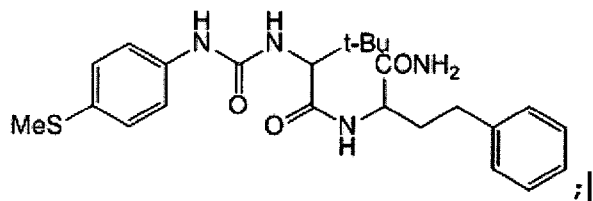
10

el compuesto de la Fórmula II no es de estructuras:

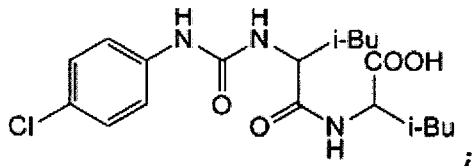
15



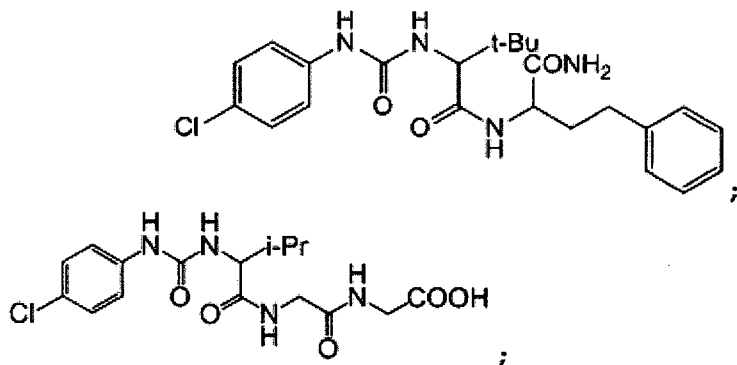
20



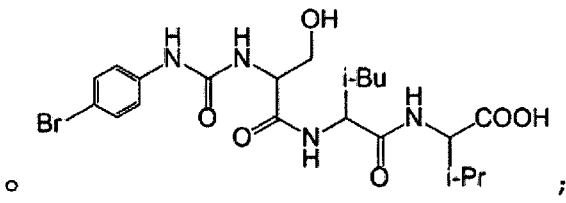
25



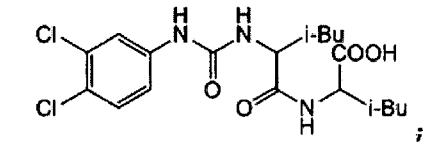
30



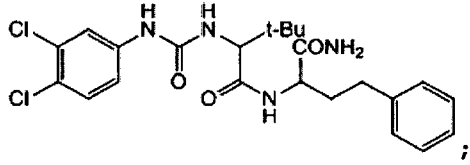
5



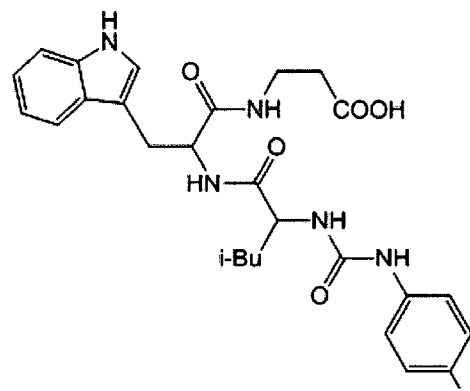
10



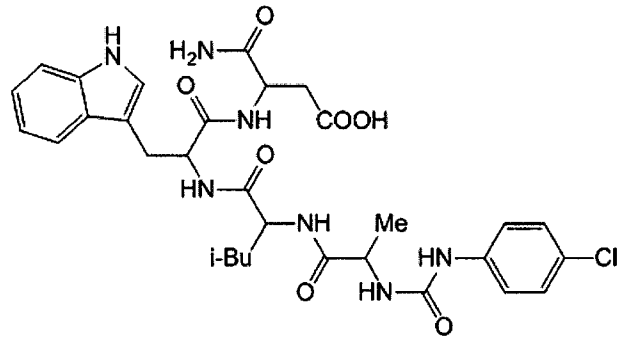
15



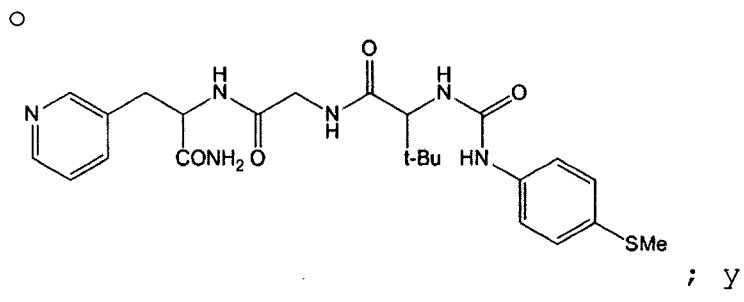
20



25



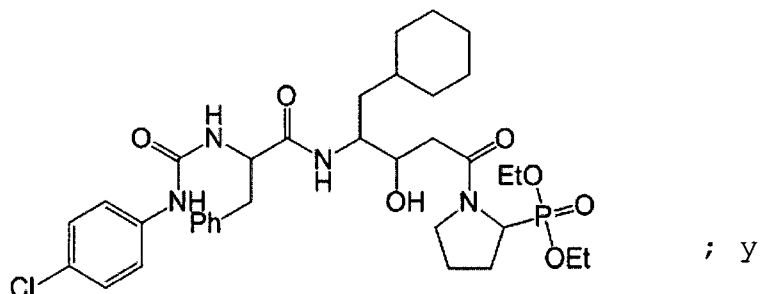
30



b). cuando a=0 y b=1 entonces:
R¹ es OR¹³; y

el compuesto de la Fórmula II no es de estructura:

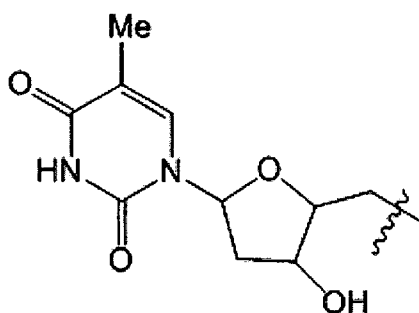
5



c). cuando $a=1$ y $b=1$ entonces:

R^{11} no es:

10



15

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

a es 1 y b es 0.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

a es 1 y b es 0; y

R^5 es $-S(O)_nR^{14}$.

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

a es 1 y b es 0; y

R^5 es $-CF_3$.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

a es 1 y b es 0; y

R^5 es halógeno.

6. Un compuesto de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizado porque:

a es 1 y b es 0;

R^1 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, -
 $NR^{11}R^{12}$ o $-OR^{13}$;

5 R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$;

R^4 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$;

10 R^5 es halógeno, $-CF_3$ o $-S(O)_nR^{14}$;

n es 0, 1 ó 2;

R^6 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$;

15 R^7 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido, halógeno, $-COOR^{15}$, $-OR^{13}$, $-NR^{11}R^{12}$;

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

R^9 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

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

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

R^{12} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido;

25 R^{13} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido;

R^{14} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido; y

30 R^{15} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido.

7. Un compuesto de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizado porque:

a es 1 y b es 0;

R^1 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, -
 $NR^{11}R^{12}$ o $-OR^{13}$;

R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno o halógeno;

5 R^4 es hidrógeno;

R^5 es halógeno, $-CF_3$ o $-S(O)_nR^{14}$;

n es 0, 1 ó 2;

R^6 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno;

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

R^9 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

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

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

R^{12} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido;

20 R^{13} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido; y

R^{14} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente
sustituido.

25 8. Un compuesto de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizado porque:

a es 1 y b es 0;

R^1 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, -
 $NR^{11}R^{12}$ o $-OR^{13}$;

30 R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno o halógeno;

R^4 es hidrógeno;

R^5 es halógeno;

R^6 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno;

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

R^9 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

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

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

R^{12} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido; y

R^{13} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido.

9. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

a es 0 y b es 1.

10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

a es 0 y b es 1;

R^1 es $-OR^{13}$;

R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno;

R^4 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, halógeno;

R^5 es halógeno, $-CF_3$ o $-S(O)_nR^{14}$;
n es 0, 1 o 2;

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

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

R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno;

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

R^{9a} es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

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

R^{13} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido; y

R^{14} es hidrógeno, CF_3 o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido.

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

a es 0 y b es 1;

R^1 es $-OR^{13}$;

R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno o halógeno;

R^4 es hidrógeno;

R^5 es halógeno;

R^6 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno;

R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno;

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

R^{9a} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido;

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

R^{13} es hidrógeno.

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

a es 1 y b es 1.

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

5 a es 1 y b es 1;

R^1 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, -
 $NR^{11}R^{12}$ o $-OR^{13}$;

R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10}
 arilo opcionalmente sustituido;

10 R^3 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
 sustituido, halógeno;

R^4 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
 sustituido, halógeno;

R^5 es halógeno, $-CF_3$ o $-S(O)_nR^{14}$;

15 n es 0, 1 ó 2;

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

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

20 R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
 sustituido;

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

25 R^{9a} es hidrógeno, C_{1-8} alquilo opcionalmente
 sustituido;

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

30 R^{11} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente
 sustituido;

R^{12} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente
 sustituido;

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

R^{14} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido; y

R^{15} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido.

5

14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

a es 1 y b es 1;

R^1 es $-OR^{13}$;

10 R^2 es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido o C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno;

R^5 es halógeno;

15 R^6 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno;

R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno;

R^{10} es hidrógeno;

20 R^{9a} es hidrógeno;

R^{10a} es hidrógeno; y

R^{13} es hidrógeno o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido.

25 15. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 seleccionado de:

{[2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-3-(1H-indol-3-il)propanoil]amino}ácido acético;

30 tert-butyl {[2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-3-(1H-indol-3-il)propanoil]amino}acetato;

[(4-amino-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-oxobutanoil)amino]ácido acético;

tert-butyl [(4-amino-2-{[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-4-oxobutanoil)amino]acetato;

- 2-[[(2R)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-4-metilpentanoil] amino]-2-metilácido propanoico;
- tert-butyl 2-[[(2R)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-4-metilpentanoil] amino]-2-metilpropanato;
- 5 [[2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil] amino]ácido acético;
- tert-butyl [[2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-3-(1H-imidazol-4-il)propanoil] amino]acetato;
- 10 [[(2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-4-(metilsulfonilo)butanoil] amino]ácido acético;
- tert-butyl [[(2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-4-(metilsulfonilo)butanoil] amino]acetato;
- 15 [[(2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-4-(metilsulfonilo)butanoil] amino]ácido acético;
- tert-butyl [[(2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-4-(metilsulfonilo)butanoil] amino]acetato;
- 20 2-metil-2-[[(2S)-4-metil-2-([4-(trifluorometil) fenilo] carbamoil] amino)pentanoil] amino]ácido propanoico;
- tert-butyl 2-metil-2-[[(2S)-4-metil-2-([4-(trifluorometil) fenilo] carbamoil] amino)pentanoil] amino]propanato;
- 25 [[(2S)-4-metil-2-([4-(metilsulfonilo) fenilo] carbamoil] amino)pentanoil] amino]ácido acético;
- tert-butyl [[(2S)-4-metil-2-([4-(metilsulfonilo) fenilo] carbamoil] amino)pentanoil] amino]acetato;
- 30 [[(2S)-4-metil-2-([4-(metilsulfonilo) fenilo] carbamoil] amino)pentanoil] amino]ácido acético;

[illegible]

(trifluorometil) fenilo] carbamoil] amino} pentanoil] amino} acetato;

{ [(2R)-2-{ [(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino}-4-metilpentanoil] amino} ácido acético;

(2S)-2-{ [(4-bromofenilo) carbamoil] amino}-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-4-metilpentanamida;

[(2-{ [(4-bromofenilo) carbamoil] amino}-2-metilpropanoil) amino] ácido acético;

tert-butil [(2-{ [(4-bromofenilo) carbamoil] amino}-2-metilpropanoil) amino] acetato;

[(2-{ [(4-bromofenilo) carbamoil] amino}-2-etilbutanoil) amino] ácido acético;

tert-butil [(2-{ [(4-bromofenilo) carbamoil] amino}-2-etilbutanoil) amino] acetato;

[(2-{ [(4-bromofenilo) carbamoil] amino}-2,4-dimetilpentanoil) amino] ácido acético;

tert-butil [(2-{ [(4-bromofenilo) carbamoil] amino}-2,4-dimetilpentanoil) amino] acetato;

(2S)-N-[(1S)-2-amino-2-oxo-1-feniloetil]-2-{ [(4-bromofenilo) carbamoil] amino}-4-metilpentanamida;

(2S)-{ [(2S)-2-{ [(4-bromofenilo) carbamoil] amino}-4-metilpentanoil] amino} (fenilo) ácido etanoico;

tert-butil (2S)-{ [(2S)-2-{ [(4-bromofenilo) carbamoil] amino}-4-metilpentanoil] amino} (fenilo) etanato;

(2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopentan-2-il]-2-{ [(4-bromofenilo) carbamoil] amino}-4-metilpentanamida;

(2S)-2-{ [(2S)-2-{ [(4-bromofenilo) carbamoil] amino}-4-metilpentanoil] amino} ácido pentanoico;

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

- (2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-N-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]-4-metilpentanamida;
- (2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-metilpentanamida;
- 5 (2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-4-metilpentanamida;
- (2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metilpentanamida;
- (2S)-N-[(2S)-1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-il]-2-
10 [[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-4-metilpentanamida;
- (2S)-2-[[(2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-4-metilpentanoil] amino]-3-ácido metilbutanoico;
- tert-butil (2S)-2-[[(2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-4-metilpentanoil] amino]-3-
15 metilbutanato;
- (2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopropan-2-il]-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-4-metilpentanamida;
- (2S)-2-[[(2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-4-metilpentanoil] amino} ácido
20 propanoico;
- tert-butil (2S)-2-[[(2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-4-metilpentanoil] amino} propanato;
- (2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopropan-2-il]-2-[[(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino]-4-metilpentanamida;
- 25 (2S)-2-[[(2S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino]-4-metilpentanoil] amino} ácido propanoico;
- tert-butil (2S)-2-[[(2S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino]-4-metilpentanoil] amino} propanato;
- 30 (2S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino]-N-(2-hidroxietil)-4-

metilpentanamida;

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

5 (2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino]-4-metilpentanamida;

[[(2S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino]-4-metilpentanoil] amino} ácido acético;

10 tert-butil [[(2S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino]-4-metilpentanoil] amino} acetato;

(2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino}pentanamida;

15 (2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino}pentanamida;

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

20 (2S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-4-metilpentanamida;

[[(2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-4-metilpentanoil] amino} ácido acético;

(2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-N-(2-hidroxietil)-4-metilpentanamida;

25 tert-butil [[(2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-4-metilpentanoil] amino} acetato;

[[(2S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino}pentanoil] amino} ácido acético;

30 tert-butil [[(2S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino}pentanoil] amino} acetato;

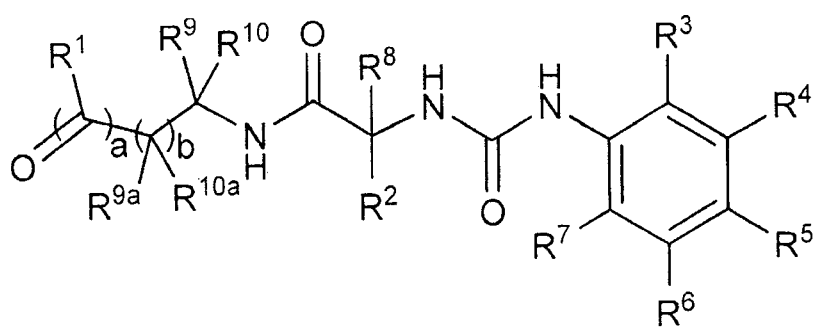
(2S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenilo) carbamoil] amino]-N-(2-oxopropil)pentanamida;

(2S)-2-[[(4-bromofenilo) carbamoil] amino]-N-(2-

- fluorofenilo)carbamoil]amino}-3-metilpentanamida;
 (2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoe;til)-2-[[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-3-metilpentanamida
 [[(2S,3S)-2-[[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-3-metilpentanoil]amino}ácido acético;
- 5 tert-butil [[(2S,3S)-2-[[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-3-metilpentanoil]amino}acetato;
- 10 [[(2S,3S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenilo)carbamoil]amino}-3-metilpentanoil]amino}ácido acético;
- tert-butil [[(2S,3S)-2-[[(4-bromo-2-fluorofenilo)carbamoil]amino}-3-metilpentanoil]amino}acetato;
- 15 (2S)-2-[[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-N-(2-hidroxietil)-3-fenilopropanamida;
- 3-[[(2S)-2-[[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-3-fenilopropanoil]amino}ácido propanoico;
- tert-butil 3-[[(2S)-2-[[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-3-fenilopropanoil]amino}propanato;
- 20 [[(2S)-2-[[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-3-fenilopropanoil]amino}ácido acético; y
- tert-butil [[(2S)-2-[[(4-bromofenilo)carbamoil]amino}-3-fenilopropanoil]amino}acetato.
- 25

RESUMEN

La presente invención se relaciona con compuestos
novedosos de aminoácidos sustituidos con N-urea, procesos
5 para la preparación de los mismos, composiciones
farmacéuticas que los contienen y su uso como moduladores
farmacéuticos del receptor de tipo péptido receptor de N-
formilo (FPRL-1).



Formula II