

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 489**

51 Int. Cl.:
C07D 207/09 (2006.01)
C07D 307/14 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08760484 .9**
96 Fecha de presentación: **04.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2155670**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54 Título: **Compuestos ciclobutanediona sustituidos anti-inflamatorios**

30 Prioridad:
06.06.2007 EP 07109704

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.08.2012

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**PRESS, Neil John y
WATSON, Simon James**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 386 489 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

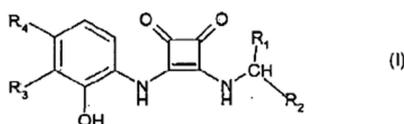
DESCRIPCIÓN

Compuestos Ciclobutanediona Sustituidos Anti-Inflamatorios

La presente invención se relaciona con compuestos orgánicos, por ejemplo compuestos de la fórmula (I), y usos de los mismos.

- 5 Merritt et al. describe sistemas de anillo heterocíclicos no aromáticos de 6 miembros en "Synthesis and structure-activity relationships of 3,4-diaminocyclobut-3-ene- 1,2- one CXCR2 antagonists"; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Oxford, GB, vol. 16. no. 15, 1 Agosto 2006, páginas 4107-4110, XP005508785 ISSN: 0960-894X.

En un aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula



10 en donde

R₁ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₈), y

R₂ es un sistema de anillo heterocíclico sustituido una o más veces o no sustituido de 6 miembros no aromático que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S; o

15 R₁ y R₂ junto con el grupo -CH al que ellos se unen forman un sistema de anillo heterocíclico sustituido una o más veces o no sustituido de 5 miembros no aromático que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S,

R₃ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C₁₋₈), alcoxi (C₁₋₈), amino, alquilamino (C₁₋₈), dialquilamino (C₁₋₈), alquilaminocarbonilo (C₁₋₈), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₈), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C₁₋₈), dialquilaminosulfonilo (C₁₋₈), alquilsulfonilo (C₁₋₈), heterociclicarbonilo o heterociclicilsulfonilo, en donde heterocicilo es un sistema de anillo sustituido una o más veces o no sustituido de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S,

20

R₄ es hidrógeno, halógeno o ciano.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde

R₁ es hidrógeno, metilo o etilo, y

25 R₂ es un sistema de anillo heterocíclico sustituido una o más veces o no sustituido de 5 miembros no aromático que tiene 1 heteroátomo seleccionado de O, S; o

R₁ y R₂ junto con el grupo -CH al que ellos se unen forman un sistema de anillo heterocíclico sustituido una vez o no sustituido de 5 miembros no aromático que tiene 1 heteroátomo seleccionado de O, S, en donde el sustituyente es metilo o oxo,

30 R₃ es hidrógeno, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₂), dialquilaminosulfonilo (C₁₋₄), alquilsulfonilo (C₁₋₂), heterociclicarbonilo o heterociclicilsulfonilo, en donde heterocicilo es un sistema de anillo sustituido una o más veces o no sustituido de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O,

R₄ es hidrógeno o cloro.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste de

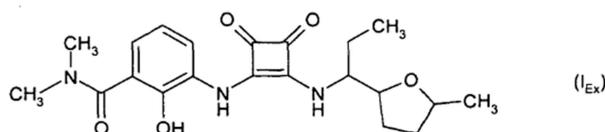
35 - 3-{3,4-Dioxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-amino]-ciclobut-1-enilamino}-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida,

- 6-Cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut- 1-enilamino}-bencenosulfonamida,

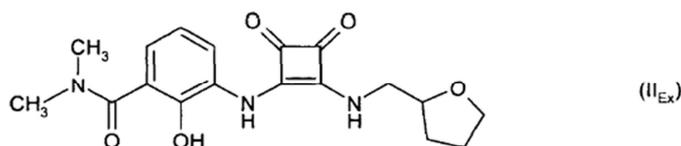
- 6-Cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut- 1-enilamino}-bencenosulfonamida,
- 3-[3,4-Dioxo-2-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida,
- 6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,
- 5 - tert-butil éster de ácido 4-{6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-bencenosulfonil}- piperazina-1-carboxílico,
- 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(morfolino-4-sulfonil)-fenilamino]-4-(tetrahidro-tiofen-3-ilamino)-ciclobut-3-eno- 1,2-diona,
- 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-tetrahidrotiofen-3-ilamino)-ciclobut- 3-eno- 1,2-diona,
- 10 - 3-(4-Cloro-2-hidroxi-fenilamino)-4-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,
- 3-{3,4-Dioxo-2-(((R)-5-oxo-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-amino)-ciclobut-1-enilamino}-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida,
- 3-{3,4-Dioxo-2-((R)-(tetrahidrofuran-3-il)amino)-ciclobut-1-enilamino}-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida,
- 3-{3,4-Dioxo-2-((S)-(tetrahidrofuran-3-il)amino)-ciclobut-1-enilamino}-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida,
- 2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-((2S, 5S)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-benzamida,
- 15 - tert-butil éster de ácido 4-(6-Cloro-2-hidroxi-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1- enilamino}-benceno sulfonil)-piperazina-1-carboxílico,
- 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(morfolino-4-sulfonil)-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2- il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,
- 20 - 6-Cloro-N-etil-2-hidroxi-N-metil-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxociclobut- 1-enilamino}-bencenosulfonamida,
- 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2- il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,
- 6-Cloro-N-etil-2-hidroxi-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut- 1-enilamino}-bencenosulfonamida,
- 25 - 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran- 2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,
- 6-Cloro-N,N-dietil-2-hidroxi-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut- 1-enilamino}-bencenosulfonamida,
- 30 - 2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-benceno sulfonamida,
- 6-Cloro-3-{3,4-dioxo-2-((S)-(tetrahidrofuran-3-il)amino)-ciclobut-1-enilamino}-2-hidroxi-N,N-dimetil-benceno sulfonamida,
- N,N-Dietil-2-hidroxi-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1- enilamino}-benzamida,
- 35 - 3-(4-Cloro-2-hidroxi-3-metanosulfonil-fenilamino)-4-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,
- 3-(4-Cloro-2-hidroxi-3-metanosulfonil-fenilamino)-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metiltetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,

- 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,
- 3-Cloro-2-(piperazina-1-sulfonil)-6-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-fenol,
- 6-Cloro-N-etil-2-hidroxi-N-isopropil-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-bencenosulfonamida,
- 2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-benzamida,
- 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(4-isopropil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran- 2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,
- 10 - 3-[4-Cloro-3-(4-ciclo propil-piperazina-1-sulfonil)-2-hidroxi-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran- 2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,
- 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(4-isopropil-3-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran- 2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,
- 15 - 3-[3-(4-tert-Butil-piperazina-1-sulfonil)-4-cloro-2-hidroxi-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran- 2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,
- 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(4-propil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran- 2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,
- 3-[4-Cloro-3-(4-etil-3-metil-piperazina-1-sulfonil)-2-hidroxi-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran- 2-il) propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,
- 20 - 3-[3-(5-Bencil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-sulfonil)-4-cloro-2-hidroxi-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5- metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,
- 6-Cloro-2-hidroxi-N-metil-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut- 1-enilamino}-bencenosulfonamida, y
- 2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-((2R,5S)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-benzamida.
- 25

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), que es un compuesto de la fórmula



o de la fórmula



- 30 Si no se define de otra forma aquí
- alquilo incluye alquilo (C₁₋₈) lineal o ramificado, tal como alquilo (C₁₋₈) o alquilo (C₁₋₄), por ejemplo alquilo (C₁₋₂), que incluye alquilo sustituido o no sustituido, por ejemplo alquilo sustituido por grupos que son convencionales en la química orgánica, por ejemplo halógeno, OH, NH₂ o haloalquilo (C₁₋₈),
- 35 - halógeno incluye fluoro, cloro, bromo, yodo, por ejemplo fluoro, cloro, bromo, preferiblemente cloro,

- heterociclilo incluye heterociclilo que tiene 5 o 6 miembros en el anillo y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S, preferiblemente N, O, tal como heterociclilo alicíclico y aromático, por ejemplo heterociclilo que tiene 6 miembros en el anillo y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, S;

5 por ejemplo R₁ y R₂ junto con el grupo -CH al que ellos se unen forman tetrahidrofurano, tal como tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, 5-metiltetrahidrofurano-2-ilo, o tetrahidrotiofeno, tal como tetrahidrotiofeno-3-ilo.

R₃ puede ser heterocicliilsulfonilo, por ejemplo

- piperazinsulfonilo, tal como piperazina-1-sulfonilo no sustituido, 4-metil-piperazina-1-sulfonilo, 4-propil-piperazina-1-sulfonilo, 4-ciclopropil-piperazina-1-sulfonilo, 3-metil-4-etil-piperazina-1-sulfonilo, 4-(iso-propil)-piperazina-1-sulfonilo, 4-(t-butilcarbonil)-piperazina-1-sulfonilo,

10 - pirrolidinsulfonilo, tal como pirrolidina-1-sulfonilo,

- heterociclilo puenteado, tal como por ejemplo 2,5-diazabicyclo[2.2.1]-heptano-2-sulfonilo.

En un compuesto de la fórmula (I) cada sustituyente definido único puede ser un sustituyente preferido, por ejemplo independientemente uno del otro el sustituyente definido, por ejemplo

R₃ es hidrógeno y R₁, R₂ y R₄ son como se definieron anteriormente, o

15 R₃ es dialquilaminosulfonilo y R₁, R₂ y R₄ son como se definieron anteriormente, o

R₃ es dialquilaminocarbonilo y R₁, R₂ y R₄ son como se definieron anteriormente, o

R₃ es heterocicliilsulfonilo y R₁, R₂ y R₄ son como se definieron anteriormente, o

R₃ es alquilsulfonilo y R₁, R₂ y R₄ son como se definieron anteriormente, o

20 R₂ es heterociclilo de 5 miembros no aromático que tiene 1 heteroátomo seleccionado de O, S y R₁, R₃ y R₄ son como se definieron anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (I) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable se denominan aquí adelante alternativamente como los compuestos de la invención.

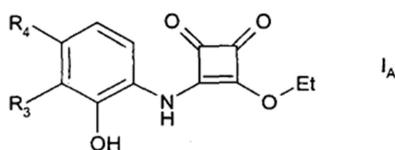
25 Un compuesto de la presente invención puede existir en la forma de isómeros y mezclas de los mismos; por ejemplo isómeros ópticos, diastereoisómeros, isómeros cis/trans. Un compuesto de la presente invención por ejemplo puede contener átomos de carbono asimétricos y así puede existir en la forma de enantiómeros o diastereoisómeros y mezclas de los mismos, por ejemplo racematos. Los sustituyentes en cualquier átomo de carbono asimétrico pueden estar presentes en la configuración (R)-, (S)- o (R, S), preferiblemente en la configuración (R)- o (S). Por ejemplo los isómeros cis/trans pueden estar presentes, en el caso que esté presente un enlace alifático doble en un compuesto de la presente invención. Las mezclas isoméricas se pueden separar según sea apropiado, por ejemplo de acuerdo, por ejemplo análogamente, con un método convencional, para obtener isómeros puros. La presente invención incluye un compuesto de la presente invención en cualquier forma isomérica y en cualquier mezcla isomérica.

35 Cualquier compuesto descrito aquí, por ejemplo un compuesto de la presente invención, se puede preparar según sea apropiado, por ejemplo de acuerdo, por ejemplo análogamente, con un método convencional, por ejemplo o como se especifica aquí. Se conocen los materiales de partida o se pueden preparar de acuerdo, por ejemplo análogamente con un método convencional o como se describe aquí.

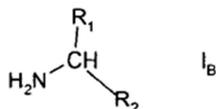
Un compuesto de la fórmula I así obtenido se pueden convertir en otro compuesto de la fórmula I, por ejemplo o un compuesto de la fórmula I obtenido en forma libre se puede convertir en una sal de un compuesto de la fórmula I y viceversa.

40 Cualquier compuesto descrito aquí, por ejemplo un compuesto de la presente invención, se puede preparar según sea apropiado, por ejemplo de acuerdo, por ejemplo análogamente con un método convencional, por ejemplo o como se especifica aquí. Se conocen los materiales de partida o se pueden preparar de acuerdo, por ejemplo análogamente con un método convencional o como se describe aquí.

En otro aspecto la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la presente invención que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



aquí R₃ y R₄ son como se definieron anteriormente, con un compuesto de la fórmula



- 5 en donde R₁ y R₂ son como se definieron anteriormente, bajo condiciones apropiadas, por ejemplo en la presencia de trietilamina, acetonitrilo, metanol, durante un tiempo apropiado, por ejemplo 2 a 24 horas, a temperaturas apropiadas, por ejemplo temperatura ambiente, para obtener un compuesto de la fórmula (I) de la invención.

Un compuesto de la fórmula I así obtenido se puede convertir en otro compuesto de la fórmula I, por ejemplo o un compuesto de la fórmula I obtenido en forma libre se puede convertir en una sal de un compuesto de la fórmula I y viceversa.

- 10 Los compuestos de la invención, son útiles como farmacéuticos.

De acuerdo con lo anterior la invención también proporciona un compuesto de la fórmula I en forma de sal farmacéuticamente aceptable o libre para uso como un farmacéutico.

En otro aspecto la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) en donde los sustituyentes son como se definieron anteriormente as un farmacéutico.

- 15 Los compuestos de la invención actúan como antagonistas del receptor CXCR2, inhibiendo por lo tanto la filtración y activación de las células inflamatorias, en particular neutrófilos, monocitos y células T CD8+ y mediadores implicados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Los compuestos de la invención proporcionan por lo tanto alivio sintomático y reduce la evolución de la enfermedad.

- 20 Las vías respiratorias se sujetos con COPD exhiben una respuesta inflamatoria que es predominantemente neutrófila. Cuando las vías respiratorias se exponen a macrófagos del humo del cigarrillo, las células T CD8+ y las células epiteliales activan y liberan mediadores pro-inflamatorios, oxidantes, citoquinas y factores quimiotácticos neutrófilos, IL-8, GRO α , ENA-78 y leucotrienos. El IL-8, GRO α y ENA-78 son quimioatrayentes selectivos para los neutrófilos. En los neutrófilos humanos el IL-8 une dos receptores distintos con afinidad similar, CXCR1 y CXCR2. Las quimioquinas cercanamente relacionadas que incluyen GRO α , β , γ , NAP-2 y ENA-78 se unen solo a CXCR2. La inhibición de reclutamiento de neutrófilos es por lo tanto una estrategia terapéutica reconocida para tratar diversas enfermedades de pulmón. Bloquear la unión de IL-8, GRO α y ENA-78 al receptor CXCR2 de quimioquina puede proporcionar efectos beneficiosos en pacientes con COPD al suprimir la infiltración y la activación de las células inflamatorias clave, reduciendo por lo tanto el daño de tejido posterior, secreción de mucosa, obstrucción de las vías respiratorias y evolución de la enfermedad.

- 30 Las propiedades inhibitoras de quimioquina IL-8 y GRO α de los compuestos de la invención se pueden demostrar en los siguientes ENSAYOS:

Ensayo de Unión del Receptor

- 35 Se obtienen [¹²⁵I] IL-8 (recombinante humano) de Amersham Pharmacia Biotech, con actividad específica 2000 Ci/mmol. Todos los otros productos químicos son de grado analítico. El receptor CXCR2 recombinante humano expresado en las células de ovario de hámster Chino (CHO-K1) se compra de Euroscreen. Las membranas de ovario de hámster Chino se preparan de acuerdo con el protocolo suministrado por Euroscreen. La concentración de proteína de membrana se determina utilizando un ensayo de proteína Bio-Rad. Los ensayos se realizan en un formato de microplaca de 96 pozos de acuerdo el método descrito en White, et al., J Biol Chem., 1998, 273, 10095). Cada mezcla de reacción contiene 0.05 mg/ml de la proteína de membrana CXCR2 en 20 mM Bis-Tris-propano, pH 8.0, que contiene 1.2 mM MgSO₄, 0.1 mM EDTA, 25 mM NaCl y 0.03 % de CHAPS. Adicionalmente, el compuesto de interés se predisuelve en dimetilsulfóxido (DMSO) con el fin de alcanzar una concentración final de entre 10 nM y se agrega 0.0005 mM (concentración final de DMSO 2 % (v/v)). La unión se inicia mediante la adición de 0.02 nM [¹²⁵I]-IL-8. Después de 2 horas a temperatura ambiente la placa se cosecha utilizando un cosechador de 96 pozos Brandell™ en placa de filtro de fibra de vidrio (GF/c) bloqueado con 1 % de polietilenoimina + 0.5 % de BSA y se

lava 3 veces con 25 mM NaCl, 10 mM TrisHCl, 1 mM MgSO₄, 0.5 mM EDTA, 0.03 % de CHAPS, pH 7.4. El filtro se seca a 50°C durante la noche. Se aplica a la placa sello posterior y se agrega 50 ml de fluido líquido de centelleo. Los conteos se miden en el contador de centelleo Packard Topcount™.

Ensayo de unión [³⁵S]-GTPγS para el receptor humano CXCR2 utilizando tecnología SPA

5 El [³⁵S]-GTPγS (con actividad específica 1082 Ci/mmol) y glóbulos de proximidad de centello de poli vinil tolueno de aglutinina de germen de trigo se compran de Amersham Pharmacia Biotech. Las membranas de célula de ovario de hámster Chino (CHO-K1) que expresan los receptores humanos CXCR2 se compran de Biosignal Packard Inc. Todos los otros productos químicos son de grado analítico. Se obtienen microplacas blancas Optiplat™ de 96 pozos de sin unión de Packard. Se sintetiza el IL-8 humano recombinante, se clona y se expresa en *Escherichia coli* como se describió previamente (Lindley I, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 1988, 85(23):9199).

15 El ensayo se realiza en duplicado en microplaca Optiplat™ de 96 pozos en un volumen final de 250 μl por pozo. Los compuestos se diluyen en DMSO (0.5 % de concentración final) y se incuban en regulador HEPES 20 mM pH 7.4 que contiene 10 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA más 100 nM IL-8, 50 μM GDP y 500 pM [³⁵S]GTPγS por pozo. Se premezclan los glóbulos SPA (1 μg/pozo de concentración final) con las membranas (10 μg/pozo de concentración final) en regulador de ensayo: regulador HEPES 20 mM pH 7.4 que contiene 10 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA. La mezcla de membrana de glóbulo se agrega a cada pozo, las placas se sellan y se incuban a temperatura ambiente durante 60 minutos. La placa se centrifuga y se lee en el contador de centelleo Packard TopCount™, programa [³⁵S dpm] para 1 min/pozo. Los datos se expresan como el % de respuesta para 100 nM IL-8 menos basal.

20 Ensayo de Quimiotaxis

Las propiedades inhibitorias *in vitro* de estos compuestos se determinan en el ensayo de quimiotaxis de neutrófilo. Los ensayos se realizan en un formato de placa de 96 pozos de acuerdo el método previamente publicado (Frevort C W, et al., J Immunolog. Methods, 1998, 213, 41). Se obtienen cámaras de 5 μm de quimiotaxis de 96 pozos de Neuro Probe, todos los reguladores de células se obtienen de Invitrogen Paisley, UK, dextrano -T500 y el medio de centrifugación de gradiente de densidad Ficoll-Paque Plus™ se compran de Pharmacia Biotech Buckinghamshire, UK. Se obtiene el tinte Calcein-AM de Molecular Probes. Los neutrófilos se aíslan como se describió previamente (Haslett, C., et al. Am J Path., 1985, 119:101). Se mezcla sangre completa citrada con 4 % (p/v) de dextrano -T500 y se le permite reposar en hielo durante 30 minutos para retirar los eritrocitos. Los granulocitos (PMN) se separan de células mononucleares de sangre periférica mediante la formación de capas de 15 ml de suspensión celular en 15 ml de gradiente de densidad Ficoll- Paque PLUS y se centrifuga a 250 xg durante 25 minutos. Luego de centrifugación se retira cualquier contaminación de eritrocitos del glóbulo PMN mediante lisis de choque hipotónico utilizando 10 ml de endotoxina enfriada en hielo- agua estéril libre durante 50 segundos y se neutraliza con 10 ml de solución salina regulada con fosfato 2x fría. Los neutrófilos aislados (1×10^7) se marcan con fluorocromo Calcein-AM (5 μg) en un volumen total de 1 ml y se incuban durante 30 minutos a 37°C. Las células marcadas se lavan con RPMI sin rojo fenol + 0.1 % de albúmina de suero bovino, antes de uso las células se cuentan y se ajustan en una concentración final de 5×10^6 células/ml. Los neutrófilos marcados luego de mezclan con los compuestos de prueba (0.001-1000 nM) diluidos en DMSO (0.1 % de concentración final) y se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente. Los quimioatrayentes (29 μl) se ponen en la cámara inferior de una cámara de quimiotaxis de 96 pozos en una concentración entre (0.1-5 nM). El filtro de policarbonato (5 μm) se sobrepone a la placa, y las células (25 μl) se cargan en la parte superior del filtro. Las células se dejan migrar durante 90 minutos a 37°C en un incubador humidificado con 5 % de CO₂. Al final del periodo de incubación, las células migradas se cuantifican utilizando un lector de placa fluorescente de múltiples pozos (Fluoroskan II™, Labsystems) a 485 nm de excitación y 538 nm de emisión. Cada compuesto se prueba por cuadruplicado utilizando 4 donantes diferentes. Las células de control positivo, es decir las células que no se han tratado con el compuesto, se agregan a la parte inferior del pozo. Esto representa la respuesta quimiotáctica máxima de las células. Las células de control negativo, es decir aquellas que no se han estimulado por un quimioatrayente, se agregan a la cámara inferior. La diferencia entre el control positivo y el control negativo representa la actividad quimiotáctica de las células.

50 Los compuestos de los Ejemplos aquí adelante tienen de manera general valores IC₅₀ por debajo de 10 μM en el ensayo de unión [³⁵S]-GTPγS. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 7 y 17 tienen valores IC₅₀ de 22 nM y 58 nM, respectivamente.

55 Con respecto a su inhibición de la unión de CXCR2, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de afecciones o enfermedades mediadas por CXCR2, por ejemplo afecciones o enfermedades inflamatorias o alérgicas, particularmente enfermedad de pulmón o de las vías respiratorias pulmonar obstructiva crónica (COPD, COAD o COLD), que incluye bronquitis crónica o disnea asociada con estas, enfisema, síndrome de bronquiolitis obstructiva y asma severa.

Los compuestos de la presente invención son adicionalmente útiles en el tratamiento de diversas enfermedades, tales como cáncer, por ejemplo cáncer de ovario, cáncer de próstata, melanoma que incluye melanoma metastásico,

cáncer de pulmón, por ejemplo cáncer de pulmón microcítico, carcinoma de célula renal; angiogenia de tumor, isquemia/lesión por reperfusión, función retrasada de injerto, osteoartritis, metaplasia mieloide con mielofibrosis, Adenomiosis, hipersensibilidad por contacto (piel), y en cicatrización de heridas. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

- 5 La eficacia profiláctica en el tratamiento de bronquitis crónica o COPD se evidenciará mediante frecuencia reducida o severidad, proporcionará alivio sintomático y reducirá la evolución de la enfermedad, mejorando la función del pulmón. Se puede evidenciar adicionalmente mediante el requerimiento reducido para otro, la terapia sintomática, es decir terapia para o que pretende restringir o abortar el ataque sintomático cuando ocurre, por ejemplo anti-inflamatorio (por ejemplo corticosteroide) o broncodilatador.
- 10 Otras enfermedades y afecciones de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas a las que se puede aplicar la invención incluyen lesión aguda de pulmón (ALI), síndrome de dificultad respiratoria aguda/adulto (ARDS), fibrosis pulmonar idiopática, pulmón fibroide, hipersensibilidad de las vías respiratorias, disnea, fibrosis pulmonar, inflamación alérgica de las vías respiratorias, enfermedad de las vías respiratorias pequeñas, carcinoma de pulmón, síndrome de pecho agudo en pacientes con enfermedad de anemia drepanocítica e hipertensión pulmonar, así como también exacerbación de hiper-reactividad de las vías respiratorias posterior a otra terapia de fármaco, en particular otra terapia de fármaco inhalado. La invención también se puede aplicar al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o género que incluye, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídic, por resfriado común, seudomembranosa, crónica o efinoide. Las enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas adicionales a las que se puede aplicar la invención incluyen neumooniosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, si es crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o género, que incluye, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, eptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bysinosis.
- 15
- 20

Los compuestos de la invención también son útiles para tratar infecciones víricas respiratorias, que exacerban las condiciones crónicas subyacentes tales como asma, bronquitis crónica, COPD, otitis media, y sinusitis. La infección vírica respiratoria tratada se puede asociar con infección bacteriana secundaria, tal como otitis media, sinusitis o neumonía.

25

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias de la piel, por ejemplo soriasis, dermatitis atópica, lupus eritematoso, y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

- Los compuestos de la invención también se pueden utilizar para el tratamiento de otras enfermedades o afecciones, en particular enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, enfermedades que afectan la nariz que incluye rinitis alérgica, por ejemplo rinitis atrófica, crónica, o estacional, afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal, por ejemplo enfermedad inflamatoria del intestino tal como colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, enfermedades óseas y de las articulaciones que incluyen artritis reumatoide, artritis soriática, y otras enfermedades tales como aterosclerosis, esclerosis múltiple, y rechazo de aloinjerto crónico y agudo por ejemplo luego de trasplante de corazón, riñón, hígado, pulmón o médula ósea.
- 30
- 35

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de choque endotóxico, glomerulonefritis, isquemia cerebral y cardiaca, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, infecciones por virus y exacerbaciones asociadas con ellas, el síndrome de deficiencia inmune adquirido (SIDA), esclerosis múltiple (EM), gastritis asociada con *Helicobacter pylori*, y cánceres, particularmente el crecimiento de cáncer de ovario.

- Los compuestos de la invención también son útiles para tratar los síntomas provocados por infección vírica en un humano que es provocada por el rinovirus humano, otros enterovirus, coronavirus, virus herpes, virus influenza, virus parainfluenza, virus sincitial respiratorio o un adenovirus. Los compuestos de la invención también son útiles para tratar pancreatitis.
- 40

La efectividad de un compuesto de la invención en inhibir las afecciones inflamatorias, por ejemplo en enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, se puede demostrar en un modelo de animal, por ejemplo modelo de ratón, rata o conejo, de inflamación de las vías respiratorias u otras afecciones inflamatorias, por ejemplo como se describe mediante Wada et al, J. Exp. Med (1994) 180: 1135-40; Sekido et al, Nature (1993) 365: 654-57; Modelska et al., Am. J. Respir. Crit. Care. Med (1999) 160: 1450-56; y Laffon et al (1999) Am. J. Respir. Crit. Care Med. 160:1443-49.

45

Los compuestos de la invención también son útiles como compuestos co-terapéuticos para uso en combinación con otras sustancias de fármaco tales como sustancias de fármacos anti-inflamatorios, broncodilatadores, antihistamínicos o anti-tusivos, particularmente en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias tal como aquellas mencionadas aquí anteriormente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o efectos colaterales potenciales de tales fármacos. Un compuesto de la invención se puede mezclar con la otra sustancia de fármaco en una composición farmacéutica fija o se puede administrar en forma separada, antes, simultáneamente o

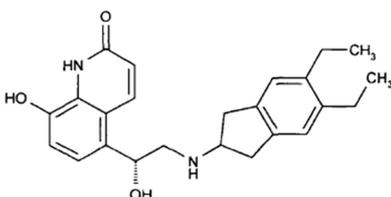
50

55

después de la otra sustancia de fármaco. De acuerdo con lo anterior la invención incluye una combinación de un compuesto de la invención como se describió aquí anteriormente con una sustancia de fármaco antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamínicos o anti-tusivos, dicho compuesto de la invención y dicha sustancia de fármaco es una composición farmacéutica igual o diferente.

5 Los fármacos anti-inflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, dipropionato beclometasona, propionato fluticasona, ciclesonida o furoato mometasona, o los esteroides descritos en la WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente de aquellos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas del receptor glucocorticoide no esteroide, tales como aquellos descritos en la DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 y WO 04/26248; antagonistas LTD4 tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores PDE4 tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD- 12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID (TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y aquellos descritos en la WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; agonistas A2A tales como aquellos descritos en la EP 1052264, EP 1241176, EP 409595A2, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, y WO 03/086408; y antagonistas A2B tales como aquellos descritos en la WO 02/42298.

25 Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen compuestos anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también aquellos descritos en la EP 424021, US 3714357, US 5171744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422, WO 04/05285, WO 2004096800, WO 2006048225 y WO 2008025541; y agonistas del adrenoceptor beta-2 tal como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, fenoterol salmeterol, procaterol, y especialmente, formoterol, carmoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y compuestos (en forma libre o sal o solvato) de la fórmula I de la WO 00/75114, cuyo documento se incorpora aquí como referencia, preferiblemente los compuestos de los Ejemplos de los mismos, especialmente un compuesto de la fórmula



35 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como también compuestos (en forma libre o sal o solvato) de la fórmula I de la WO 04/16601, y también los compuestos de la EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/ 70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 WO 04/46083 y WO 04/80964.

Tales sustancias de fármaco de antihistamina incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina.

También se pueden utilizar las combinaciones de los compuestos de la invención y los compuestos anticolinérgicos o antimuscarínicos, esteroides, agonistas beta- 2, inhibidores PDE4, agonistas del receptor de dopamina, antagonistas LTD4 o antagonistas LTB4. Otras combinaciones útiles de los compuestos de la invención con fármacos anti-inflamatorios son aquellos con otros antagonistas de receptores quimioquina, por ejemplo CCR-1, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR2, CXCR3, CXCR24, CXCR5, particularmente antagonistas CCR-5 tal como antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D, antagonistas Takeda tal como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzociclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]-tetrahydro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminio (TAK-770), antagonistas CCR-5 descritos en la US 6166037 (particularmente 18 y 19), la WO 0066558 (particularmente la reivindicación 8), y WO 0066559 (particularmente la reivindicación 9).

De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en forma de sal farmacéuticamente aceptable o libre, como se describió aquí anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o enfermedad medida por CXCR2, por ejemplo una afección o enfermedad inflamatoria o alérgica, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta apropiada, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de un comprimido o cápsula; parenteralmente, por ejemplo intravenosamente; mediante inhalación, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias; intranasalmente, por ejemplo en el tratamiento de rinitis alérgica; tópicamente para la piel, por ejemplo en el tratamiento de dermatitis atópica; o rectalmente, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de la fórmula I en forma de sal farmacéuticamente aceptable o libre, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición puede contener un compuesto co-terapéutico tal como un fármaco antihistamínico o broncodilatador anti-inflamatorio como se describió aquí anteriormente. Tales composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el arte galénico. Así las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica puede tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones de polvo seco.

Cuando la composición comprende una formulación de aerosol, contiene preferiblemente, por ejemplo, un propulsor hidro-fluoroalcano (HFA) tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de estos, y puede contener uno o más co-solventes conocidos en la técnica tales como etanol (hasta 20 % en peso), y/o uno o más tensoactivos tales como ácido oleico o trioleato de sorbitan, y/o uno o más agentes espesantes tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seca, contiene preferiblemente, por ejemplo, el compuesto de la fórmula I tiene un diámetro de partícula de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o portador, tal como lactosa, de la distribución del tamaño de partícula deseado y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a humedad, por ejemplo estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, contiene preferiblemente, por ejemplo, el compuesto de la fórmula I ya sea disuelto, o suspendido, en un vehículo que contiene agua, un co-solvente tal como etanol o propilenglicol y un estabilizante, que puede ser un tensoactivo.

La invención incluye (A) un compuesto de la invención en forma inhalable, por ejemplo en un aerosol u otra composición atomizable o en particulado inhalable, por ejemplo forma micronizada, (B) un medicamento inhalable que comprende un compuesto de la invención en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende tal compuesto de la invención en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto de la invención en forma inhalable.

Las dosificaciones de los compuestos de la invención empleados en practicar la presente invención por supuesto variarán dependiendo, por ejemplo, de la afección particular que se va a tratar, el efecto deseado y el modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para la administración mediante inhalación son del orden de 0.01 a 1 mg/kg por día mientras que para administración oral las dosis diarias adecuadas son del orden de 0.005 a 100 mg/kg del peso corporal total. El régimen de dosificación parenteral diaria es de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 80 mg/kg del peso corporal total. El régimen de dosificación tópico diario será preferiblemente de 0.1 mg a 150 mg, administrado una a cuatro, preferiblemente dos o tres veces diariamente.

En los siguientes ejemplos todas las temperaturas están en grados (°) Celsius.

Se utilizan las siguientes ABREVIATURAS:

Et₃N trietilamina

EtOAc acetato de etilo

Et₂O éter de dietilo,

EtOH etanol

HMDS hexametildisilazano

MeOH metanol

MeCN acetonitrilo

Na₂SO₄ sulfato de sodio

TBME tert-butil metil éter

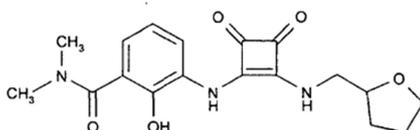
THF tetrahidrofurano

5 ta temperatura ambiente

EJEMPLOS

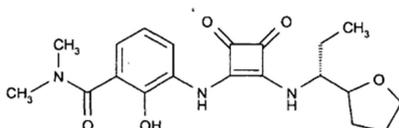
Ejemplo 1: 3-{3,4-Dioxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-amino]-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil- benzamida

Se agregan 100 mg de 3-(2-Etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida (Intermedio A) bajo una atmósfera inerte de argón a una solución de 66 mg de 2-(aminometil)tetrahidrofurano en 1 ml de MeOH seco. Una mezcla de reacción obtenida se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, el solvente se evapora y un residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice eluyendo con EtOAc:MeOH (95:5) seguido por trituración con Et₂O. Se obtiene el compuesto del título. MH⁺ 360.



Ejemplo 2: 2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-(5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut- 1-enilamino}-benzamida

A una solución de 676 mg de 3-(2-Etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida (Intermedio A) y 1.4 g de sal para-toluenosulfonato de (R)-1-(5-metil-tetrahidrofuran-2-il)-propilamina (Intermedio B) en 10 ml de MeCN seco, se agregan 0.62 ml de Et₃N bajo una atmósfera inerte de argón. Una mezcla de reacción obtenida se agita durante la noche a temperatura ambiente, el solvente se evapora y un residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice eluyendo con EtOAc seguido por trituración con Et₂O. Se obtiene el compuesto del título. MH⁺ 402



Ejemplo 3: 6-Cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metiltetrahidrofuran-2-il) - propilamino]- 3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-bencenosulfonamida

25 a.) dimetilamida de ácido 2-tert-Butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfónico

A una solución enfriada en hielo de 3.0 g de cloruro 2-tert-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfonilo (US 2007/0249672 página 9) en 8 ml de THF seco, 1.19 ml de Et₃N seguido por 1.85 ml de 40 % de dimetilamina en H₂O se agregan bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Una mezcla obtenida se deja calentar a temperatura ambiente y se agrega a 100 ml de H₂O. Una mezcla obtenida se extrae con 150 ml de EtOAc y una porción orgánica obtenida se lava con 100 ml de H₂O. Las dos capas se someten a partición utilizando una cantidad pequeña de MeOH y se seca un extracto orgánico obtenido y el solvente se evapora.

Se obtiene el compuesto del título. MH⁺ 317.

b.) 3-Amino-6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

Una suspensión agitada de 1.12 g de dimetilamida de ácido 2-tert-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfónico en 5 ml de dioxano se trata con 1.3 ml de H₂SO₄ conc. seguido por 1.3 ml de H₂O a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Una mezcla de reacción obtenida se calienta en reflujo durante 4 horas y se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evapora y un residuo obtenido se disuelve en 100 ml de EtOAc. Una

solución obtenida se basicifica a pH 14 utilizando 2M NaOH y 250 ml de H₂O y se agregan 150 ml de EtOAc. Una porción orgánica obtenida se separa y una porción acuosa obtenida se extrae con 2x EtOAc. Los extractos orgánicos combinados obtenidos se secan y el solvente se evapora.

Se obtiene el compuesto del título. MH⁺ 251.

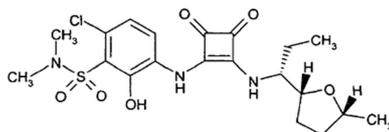
5 c.) 6-Cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

A una solución agitada de 393 mg de 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno- 1,2- diona en 10 ml de EtOH seco se agregan 579 mg de 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-benceno sulfonamida seguido por 188 ml de Et₃N a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días, el solvente se evapora y un residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice eluyendo con 20-50 % de EtOAc en iso-hexano.

Se obtiene el compuesto del título. MH⁺ 375.

d.) 6-Cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo- ciclobut-1-enilamino}-bencenosulfonamida

A una solución agitada de 253 mg de 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida en 5 ml de MeCN seco se agregan 362 mg de sal p-toluenosulfonato de (R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il)-propilamina seguido por 94 µl de Et₃N a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Una mezcla de reacción obtenida se calienta en reflujo durante 45 minutos y el solvente se evapora, un residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash sobre sílice eluyendo con 30-40 % de EtOAc en iso-hexano. Se obtiene el compuesto del título. MH⁺ 472.



El Ejemplo 4 a 8 se preparan en una forma análoga al Ejemplo 1 utilizando la benzamida o bencenosulfonamida apropiadamente sustituida y aminas. Las bencenosulfonamidas se preparan análogamente a 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (Ejemplo 3 etapa 3) utilizando la amina apropiada en el Ejemplo 3 etapa 1.

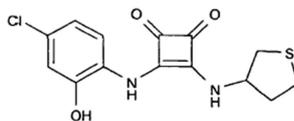
Ejemplo	Estructura	Nombre	MH ⁺
4		3-[3,4-Dioxo-2-(tetrahydrothiopen-3-ilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2- hidroxi-N,N-dimetil-benzamida	362
5		6-Cloro-3-[3,4-dioxo- 2-(tetrahidrotiopen-3-ilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2- hidroxi-N,N-dimetilbencenosulfonamida	432

(continuación)

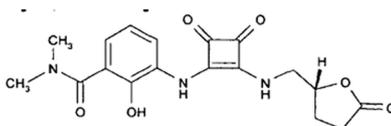
Ejemplo	Estructura	Nombre	MH ⁺
6		tert-butil éster de ácido 4-(6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxibencenosulfonyl)-piperazina-1-carboxílico	574
7		3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(morfolino-4-sulfonyl)-fenilamino]-4-(tetrahidro-tiofen-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2- diona	475
8		3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(4-metilpiperazina-1-sulfonyl)-fenilamino]-4-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2- diona	488

Ejemplo 9: 3-(4-Cloro-2-hidroxi-fenilamino)-4-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2- diona

- 5 Una solución de 170 mg de 3,4-dietoxi-ciclobut-3-eno-1,2- diona en 10 ml de EtOH se trata con 0.17 ml de TEA seguido por 144 mg de 2-amino-5-clorofenol y se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla obtenida se agregan 103 mg de 2-amino-tetrahidrotiofeno y se continúa la agitación durante 4 horas adicionales a temperatura ambiente. Una suspensión obtenida se filtra y se seca un sólido obtenido. Se obtiene el compuesto del título. MH⁺ 327



- 10 **Ejemplo 10:** 3-(3,4-Dioxo-2-(((R)-5-oxo-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-amino)-ciclobu t-1-enilamino)-2-hidroxi- N,N-dimetilbenzamida



Este compuesto se prepara en una forma análoga al Ejemplo 1 utilizando la benzamida y las aminas apropiadamente sustituidas.

- 15 **Los Ejemplos 11 a 13** se preparan en una forma análoga al Ejemplo 2 al reemplazar (R)-1-(5-metil-tetrahidrofuran-2-il)-propilamina, sal para-toluenosulfonato (Intermedio B) con la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH ⁺
11		3-{3,4-Dioxo-2-[(R)-(tetrahydrofuran-3-il) amino]-ciclobut-1-enilamino}-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida	346
12		3-{3,4-Dioxo-2-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il) amino]-ciclobut-1-enilamino}-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida	346
13		2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-((2S,5S)-5-metiltetrahydrofuran-2-il)-propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-benzamida	402

Los Ejemplos 14 a 23 se preparan en una forma análoga al Ejemplo 3 utilizando la bencenosulfonamida y las aminas apropiadamente sustituidas. Las bencenosulfonamidas se preparan análogamente a 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (Ejemplo 3 etapa 3) utilizando la amina apropiada en el Ejemplo 3 etapa 1.

5

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH ⁺
14		tert-butil éster de ácido 4-(6-Cloro-2-hidroxi-3-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-metiltetrahydrofuran-2-il)-propilamino]-3,4-dioxociclobut-1-enilaminol-benceno-sulfonyl}-piperazina-1-carboxílico	613.5
15		3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(morfolino-4-sulfonyl)-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R,5R)-5-metiltetrahydrofuran-2-il)-propilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona	514
16		6-Cloro-N-etil-2-hidroxi-Nmetilo-3-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-metiltetrahydrofuran-2-il)-propilamino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino}-bencenosulfonamida	486
17		3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R,5R)-5-metiltetrahydrofuran-2-il)-propilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona	498
18		6-Cloro-N-etil-2-hidroxi-3-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-metiltetrahydrofuran-2-il)-propilamino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino}-bencenosulfonamida	472

19		3-[4-Chloro-2-hidroxi-3-(4-metilpiperazina-1-sulfonyl)-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metiltetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona	528
20		6-Chloro-N,N-diethyl-2-hidroxi-3-(2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metiltetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-bencenosulfonamida	500
21		2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metiltetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-benceno sulfonamida	438
22		6-Chloro-3-(3,4-dioxo-2-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il) amino]-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benceno sulfonamida	416
23		N,N-Dietil-2-hidroxi-3-(2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metiltetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-benzamida	430

Ejemplo 24: 3-(4-Cloro-2-hidroxi-3-metanosulfonyl-fenilamino)-4-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona

a.) 2-tert-Butil-6-cloro-7-metanosulfonyl-benzooxazol

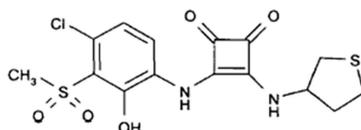
- 5 Una solución de 204 mg de Na₂SO₃ y 409 mg de NaHCO₃ en 4 ml de H₂O se calienta a 75° y se trata en forma de porciones con 0.5 g de cloruro 2-tert-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfonyl (US 2007/0249672 página 9). Una mezcla obtenida se calienta a 75° durante 2 horas y 4 ml de EtOH se agregan seguido por 0.11 ml de yodometano. Una mezcla obtenida se calienta a 90° durante la noche y se deja enfriar a temperatura ambiente. Una mezcla obtenida se extrae con 3 x 30 ml de EtOAc y los extractos orgánicos combinados obtenidos se lavan con solución salina, se secan sobre MgSO₄ y el solvente se evapora. Se obtiene el compuesto del título.

b.) 3-(4-Cloro-2-hidroxi-3-metanosulfonyl-fenilamino)-4-etoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona

El compuesto del título se prepara análogamente a 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (Ejemplo 3 etapa 2) al reemplazar dimetilamida de ácido 2-tert-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfonyl (Ejemplo 3 etapa 2) con 2-tert-Butil-6-cloro-7-metanosulfonyl-benzooxazol.

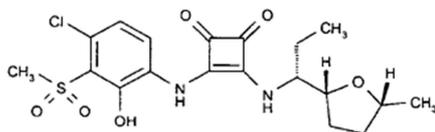
- 15 c.) 3-(4-Cloro-2-hidroxi-3-metanosulfonyl-fenilamino)-4-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona

- 20 El compuesto del título se prepara a partir de 3-(4-cloro-2-hidroxi-3-metanosulfonyl-fenilamino)-4-etoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona análogamente a 6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonamida (Ejemplo 3) al reemplazar la sal p-toluenosulfonato de (R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il)-propilamina con tetrahidrotiofen-3-ilamina. La reacción se lleva a cabo en EtOH. Se obtiene el compuesto del título. MH⁺ 403.



Ejemplo 25: 3-(4-Cloro-2-hidroxi-3-metanosulfonyl-fenilamino)-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona

El compuesto del título se prepara análogamente a Ejemplo 26 al reemplazar tetrahidrotiofen-3-ilamina con sal p-toluenosulfonato de (R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il)-propilamina. MH^+ 443

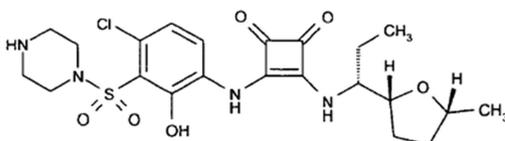


5

Ejemplo 26: 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(piperazina-1-sulfonyl)-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona

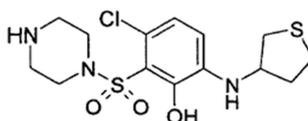
Se agregan en forma de gotas 0.4 ml de TFA a una solución enfriada en hielo de 54 mg de tert-butil éster de ácido 4-(6-cloro-2-hidroxi-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-benceno sulfonyl)-piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 17) en 1 ml de DCM seco bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se agrega una mezcla de reacción obtenida se diluye con 25 ml de DCM y 25 ml de $NaHCO_3$ (ac). Una porción orgánica se separa y se lava con 3x $NaHCO_3$ (ac), se seca sobre $MgSO_4$ y el solvente se evapora. Se obtiene el compuesto del título. MH^+ 513.

10



15 **Ejemplo 27:** 3-Cloro-2-(piperazina-1-sulfonyl)-6-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-fenol

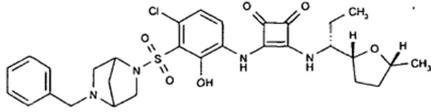
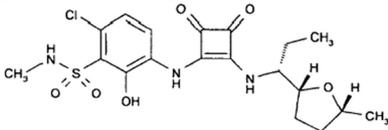
El compuesto del título se prepara a partir de tert-butil éster de ácido 4-[6-cloro-3-[3,4-dioxo-2-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-bencenosulfonyl]-piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 8) análogamente al Ejemplo 30. MH^+ 473.



20 **Los Ejemplos 28 a 37** se preparan en una forma análoga al Ejemplo 3 utilizando la bencenosulfonamida y las aminas apropiadamente sustituidas. Las bencenosulfonamidas se preparan análogamente a 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (Ejemplo 3 etapa 3) utilizando la amina apropiada en el Ejemplo 3 etapa 1.

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH ⁺
28		6-Cloro-N-etil-2-hidroxi-Nisopropil- 3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5- metiltetrahidrofuran-2- il) - propilamino]- 3,4-dioxociclobut- 1- enilamino}- bencenosulfonamida	514
29		2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)- 1- ((2R, 5R)-5-metiltetrahidrofuran- 2- il) - propilamino]-3,4-dioxociclobut- 1- enilamino}-benzamida	402
30		3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(4- isopropil- piperazina-1- sulfonyl)-fenilamino]-4- [(R)- 1-((2R, 5R)-5- metiltetrahidrofuran- 2- il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona	555
31		3-[4-Cloro-3-(4-ciclo propilpiperazina- 1-sulfonyl)-2-hidroxi-fenilamino]- 4- [(R)-1-((2R, 5R)-5- metil-tet rahidrofuran-2- il) - propilamino]- ciclobut-3-eno- 1,2-diona	553
32		3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(4- isopropil-3- metil-piperazina-1- sulfonyl)- fenilamino]-4-[(R)- 1-((2R, 5R)-5- metiltetrahidrofuran- 2- il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona	569
33		3-[3-(4-tert-Butil-piperazina-1- sulfonyl)-4-cloro-2-hidroxi-fenilamino]- 4-[(R)-1-((2R, 5R)-5- metil- tetrahidrofuran-2- il) - propilamino]- ciclobut-3-eno- 1,2-diona	569
34		3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(4- propilpiperazina- 1- sulfonyl)- fenilamino]-4-[(R)- 1-((2R, 5R)-5- metiltetrahidrofuran- 2- il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona	555
35		3-[4-Cloro-3-(4-etil-3-metilpiperazina- 1-sulfonyl)-2-hidroxi-fenilamino]-4-[(R)- 1-((2R, 5R)-5- metil-tetrahidrofuran- 2- il) - propilamino] -ciclobut-3-eno- 1,2-diona	555

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH ⁺
36		3-[3-(5-Bencil-2,5-diaza-biciclo [2.2.1]heptano-2-sulfonyl)-4-cloro-2-hidroxi-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metiltetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona	615
37		6-Cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metiltetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-bencenosulfonamida	458

Ejemplo 38: 2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-((2R,5S)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo- ciclobut-1-enilamino}-benzamida

- 5 Este compuesto se aísla de una mezcla diastereomérica de 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-(5-metiltetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-benzamida (Ejemplo 1) utilizando Columna HPLC dirigida a masa de fase inversa HICROM HIRPB: 250 X 20 mm, 10 mm, eluyente: 5-20 % de MeCN/H₂O-0.1 % de dietilamina.

Preparación de los Intermedios

Intermedio A: 3-(2-Etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida

- 10 a.) 2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-nitro-benzamida

Se disuelven 65 g de ácido 2-nitrosalicílico en 650 ml de MeCN y se agregan 39 ml de cloruro de tionilo. Una mezcla de reacción obtenida se agita durante 3 horas a 70°. Una mezcla de reacción obtenida se enfría a 5° y se agregan en forma de gotas 700 ml de dimetilamina en THF. Una mezcla de reacción obtenida se calienta lentamente a 35° y se agita durante 30 minutos. Una mezcla de reacción obtenida se acidifica a pH 2 con ácido sulfúrico 1 M y se extrae 2x con 500 ml de EtOAc. Las capas orgánicas obtenidas se lavan con 300 ml de H₂O, se secan, se filtran, el solvente se evapora y se obtiene el compuesto del título.

b.) 3-(2-Etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida

Se disuelven 67.5 g de 2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-nitro-benzamida en 1000 ml de EtOH/AcOH 9/1 y se desgasifica 4x al evacuar y purgar con argón. Se agregan 7.5 g de Ru/C y la mezcla obtenida se desgasifica 4x al evacuar y purgar con argón. Una mezcla de reacción obtenida se calienta hasta reflujo y se agregan lentamente 25 ml de hidrato de hidrazida. En intervalos de 1 hora se agregan 3 porciones adicionales de 25 ml de hidrato de hidrazida. Una mezcla de reacción obtenida se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se lava con EtOH. Se evapora el solvente del filtrado obtenido. Se agrega tolueno 4x al residuo obtenido y el solvente se evapora. Un residuo obtenido se toma en 1 l de H₂O y 1 l de EtOAc. Una capa acuosa obtenida se extrae 3x con EtOAc. Las capas orgánicas obtenidas se lavan 2x con solución salina, se secan, se filtran y el solvente se evapora. Un residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre 500 g de sílice utilizando EtOAc/heptano 1/1 como el eluyente para dar 3-amino-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida. 44 g de 3-amino-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida se disuelven en 880 ml de EtOH. Se agregan 46 g de 3,4-dietoxi-3-ciclobuten- 1,2- diona y 4.4 g de K₂CO₃ y la mezcla de reacción obtenida se agita durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evapora. Un residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna sobre 500 g de sílice utilizando CH₂Cl₂/MeOH 98/2 como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se combinan y el solvente se evapora. Un residuo obtenido se suspende en 1 l de MeOH y se filtra. Este proceso se repite 3 veces adicionales.

Se obtiene el compuesto del título.

Intermedio B: (R)-1-(5-Metil-tetrahidrofuran-2-il)-propilamina p-toluenosulfonato

- 35 a.) (R)-2-[[1-(5-Metil-furan-2-il)-met-(E)-ilideno]-amino]-2-fenil-etanol

Se agregan 73.8 ml de 5-Metilfuran-2-carbaldehído a 100 g de (R)-2-amino-2-fenil-etanol disuelto en 800 ml de THF. Una mezcla de reacción obtenida se calienta en reflujo durante 5.5 horas y después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el solvente. Se obtiene el compuesto del título.

b.) [1-(5-Metil-furan-2-il)-met-(E)-ilideno]-((R)-1-fenil-2-trimetilsilaniloxi-etil)-amina

- 5 A 179.08 g de (R)-2-[[1-(5-Metil-furan-2-il)-met-(E)-ilideno]-amino]-2-fenil-etanol en 1790 ml de THF, 9.9 g de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ se agregan seguido por la adición en forma de gotas de 70 ml de HMDS y la mezcla de reacción obtenida se calienta hasta reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente el solvente se evapora y el catalizador se retira mediante filtración.

Se obtiene el compuesto del título.

- 10 c.) [(R)-1-(5-Metil-furan-2-il)-propil]-((R)-1-fenil-2-trimetilsilaniloxi-etil)-amina

- 15 Se agregan en forma de gotas 580 ml de bromuro de etilmagnesio como una solución en Et_2O durante un periodo de 30 minutos a 22-35° a una solución de 218 g de [1-(5-metilfuran-2-il)-met-(E)-ilideno]-((R)-1-fenil-2-trimetilsilaniloxi-etil)-amina en 100 ml de Et_2O . La mezcla de reacción obtenida se enfría a temperatura ambiente y se agregan lentamente 500 ml de una solución saturada de NH_4Cl . La mezcla de reacción obtenida se diluye con 1 l de H_2O y se extrae con Et_2O (3x 200 ml), las porciones orgánicas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el solvente se evapora.

Se obtiene el compuesto del título.

d.) (R)-2-[(R)-1-(5-Metil-furan-2-il) - propilamino]-2-fenil-etanol

- 20 Se enfrían 700 ml de 5M H_2SO_4 a 5° y se agregan en forma de gotas 232 g de [(R)-1-(5-Metil-furan-2-il)-propil]-((R)-1-fenil-2-trimetilsilaniloxi-etil)-amina disuelto en 1 l de TBME durante un periodo de 30 minutos a 5-10°. Se agregan 345 ml de sec-BuOH y 345 ml de H_2O y la mezcla de reacción obtenida se calienta lentamente a temperatura ambiente. La capa acuosa obtenida se separa. La porción orgánica obtenida se ajusta a pH 11 con 2.5 M NH_4OH , la capa acuosa se separa y las fases orgánicas obtenidas se lavan 2x con solución salina. La capa acuosa obtenida se extrae con 1 l de EtOAc, las porciones orgánicas obtenidas se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el solvente se evapora. Un residuo obtenido se disuelve en 500 ml de TBME y 500 ml de H_2O y el pH se ajusta a pH 11 con 2.5M NaOH y se extrae 2x con 6 l de TBME. La porción orgánica obtenida se seca, se filtra y el solvente se evapora. Se obtiene el compuesto del título.

e.) (R)-1-(5-Metil-furan-2-il)-propilamina, sal para-toluenosulfonato

- 30 Se disuelven 80 g de (R)-2-[(R)-1-(5-Metil-furan-2-il) - propilamino]-2-fenil-etanol en 160 ml de EtOH y la mezcla de reacción obtenida se enfría a 5°. Se agregan 40 % de metilamina en 23.5 ml de H_2O y se agregan en forma de gotas 70 g de peróxido de sodio disuelto en 400 ml de H_2O durante un periodo de 1.5 horas a 5°. La mezcla de reacción obtenida se agita durante 1.5 horas a temperatura ambiente, se filtra y el filtrado obtenido se lava con TBME, H_2O y solución salina y la porción orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y el solvente se evapora. Un residuo obtenido se disuelve en 80 ml de THF y se agrega en forma de gotas a una solución de ácido para-toluenosulfónico en 150 ml de THF a 0°. La mezcla de reacción obtenida se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se agregan 200 ml de TBME y se continúa la agitación durante la noche. Se obtiene un sólido y se recolecta mediante filtración, se lava con TBME y se seca. Se obtiene el compuesto del título.

f.) (R)-1-(5-Metil-tetrahidrofuran-2-il)-propilamina, sal para-toluenosulfonato

- 40 Una mezcla agitada de 1.5 g de (R)-1-(5-metil-furan-2-il)-propilamina, sal para-toluenosulfonato y 10 % Pd en 300 mg de carbono en 100 ml de MeOH se hidrogena a 0.35 bar por encima de presión atmosférica a temperatura ambiente durante la noche. Una mezcla de reacción obtenida se filtra a través de Celite® (material de filtro) para retirar el catalizador y se evapora el solvente.

Se obtiene el compuesto del título.

Intermedio C: sal para-toluenosulfonato de ((R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il)-propilamina

- 45 a.) tert-butil éster de ácido [(R)-1-(5-Metil-furan-2-il)-propil]-carbámico

Una solución enfriada en hielo de 591 mg de sal PTSA de (R)-1-(5-metil-furan-2-il)-propilamina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la US 2004/0209946 página 19) y 0.264 ml de Et_3N en 4 ml de MeCN seco

se tratan con 456 mg de anhídrido BOC a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Una mezcla de reacción obtenida se agita a 0° durante 30 minutos y se deja calentar a temperatura ambiente. El solvente se evapora, un residuo obtenido se disuelve en 20 ml de EtOAc y se lava con 10 ml de 1 M HCl, 10 ml de Na₂SO₄, 10 ml de solución salina, se seca y el solvente se evapora. Un sólido obtenido se disuelve en un volumen mínimo de EtOH y se tritura con EtOAc/éter de dietilo. Se obtiene el compuesto del título. MH⁺ 332.

b.) tert-butil éster de ácido [(R)-1-(2R, 5R)-(5-Metil-tetrahidrofuran-2-il)-propil]-carbámico

Se agrega 55 mg de 10 % de Pd/C a una solución de 453 mg de tert-butil éster de ácido [(R)-1-(2R, 5R)-(5-metil-furan-2-il)-propil]-carbámico en 20 ml de MeOH eco a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Una mezcla obtenida se pone bajo una atmósfera positiva de hidrógeno y se agita vigorosamente. El catalizador se retira mediante filtración y desde un filtrado obtenido el solvente se evapora. Se obtiene el compuesto del título como una mezcla de dos diastereómeros.

c.) sal para-toluenosulfonato de ((R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il)-propilamina

A una solución enfriada en hielo de 416 mg de tert-butil éster de ácido [(R)-1-(2R, 5R)-(5-metil-tetrahidrofuran-2-il)-propil]-carbámico en 4 ml de DCM seco se agrega 200 ml de TFA bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Después de agitar durante 3 horas, una mezcla obtenida se diluye con 15 ml de EtOAc y se lava con Na₂CO₃ acuoso saturado. La porción orgánica se seca y se agregan 147 mg de ácido para-toluenosulfónico. Después de agitar, el solvente se evapora. Se obtiene el compuesto del título.

Intermedio D: (R)-5-Aminometil-dihidro-furan-2-ona (para el Ejemplo 10)

Una solución de 1.0 g de (R)-5-Hidroxi-piperidin-2-ona en 20 ml de HCl conc. se calienta en reflujo durante 5 horas. El solvente se evapora y un residuo obtenido se tritura con EtOH.

Se obtiene el compuesto del título. MH⁺ 116.

Intermedio E: 3-Amino-N,N-dietil-2-hidroxi-benzamida

a.) N,N-Dietil-2-hidroxi-3-nitro-benzamida

Se agregan 1.19 ml de DIPEA a una dispersión agitada de 0.5 g de ácido 3-nitrosalicílico y 1.14 g de HATU en 4 ml de DMF a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 minuto, se agregan 0.31 ml de dietilamina en 1 ml de DMF seco. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, una mezcla de reacción obtenida se agrega a 50 ml de 1 M HCl y se extrae con 50 ml de EtOAc. El solvente se evapora y un residuo obtenido se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 2: 1 iso-hexano/EtOAc. Se obtiene el compuesto del título. MH⁺ 239.

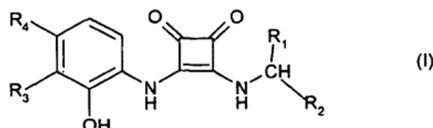
b.) 3-Amino-N,N-dietil-2-hidroxi-benzamida

Se agregan 20 mg de 10 % de Pd/C a una solución de 127 mg de N,N-dietil-2-hidroxi-3-nitrobenzamida en 10 ml de EtOH a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Una mezcla obtenida se pone bajo una atmósfera positiva de hidrógeno y se agita vigorosamente durante la noche. El catalizador se retira mediante filtración y el solvente de un filtrado obtenido se evapora. Un residuo crudo obtenido se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc.

Se obtiene el compuesto del título. MH⁺ 209

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



en donde

5 R_1 es hidrógeno o alquilo (C_{1-8}), y

R_2 es un sistema de anillo heterocíclico sustituido una o más veces o no sustituido de 5 miembros no aromático que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S; o

R_1 y R_2 junto con el grupo -CH al que ellos se unen forman un sistema de anillo heterocíclico sustituido una o más veces o no sustituido de 5 miembros no aromático que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S,

10 R_3 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C_{1-8}), alcoxi (C_{1-8}), amino, alquilamino (C_{1-8}), dialquilamino (C_{1-8}), alquilaminocarbonilo (C_{1-8}), dialquilaminocarbonilo (C_{1-8}), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo (C_{1-8}), dialquilaminosulfonilo (C_{1-8}), alquilsulfonilo (C_{1-8}), heterociclicarbonilo o heterociclicilsulfonilo, en donde heterocicilo es un sistema de anillo sustituido una o más veces o no sustituido de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S,

15 R_4 es hidrógeno, halógeno o ciano.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula (I), en donde

R_1 es hidrógeno, metilo o etilo, y

R_2 es un sistema de anillo heterocíclico sustituido una o más veces o no sustituido de 5 miembros no aromático que tiene 1 heteroátomo seleccionado de O, S; o

20 R_1 y R_2 junto con el grupo -CH al que ellos se unen forman un sistema de anillo heterocíclico sustituido una vez o no sustituido de 5 miembros no aromático que tiene 1 heteroátomo seleccionado de O, S, en donde el sustituyente es metilo o oxo,

25 R_3 es hidrógeno, dialquilaminocarbonilo (C_{1-2}), dialquilaminosulfonilo (C_{1-4}), alquilsulfonilo (C_{1-2}), heterociclicarbonilo o heterociclicilsulfonilo, en donde heterocicilo es un sistema de anillo sustituido una o más veces o no sustituido de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O,

R_4 es hidrógeno o cloro.

3. Un compuesto de la fórmula (I) de la reivindicación 1 o 2 seleccionado del grupo que consiste de

- 3-{3,4-Dioxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-amino]-ciclobut-1-enilamino}-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida,

30 - 6-Cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo- ciclobut-1-enilamino}-bencenosulfonamida,

- 6-Cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo- ciclobut-1-enilamino}-bencenosulfonamida,

- 3-{3,4-Dioxo-2-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-ciclobut-1-enilamino}-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida,

- 6-Cloro-3-{3,4-dioxo-2-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-ciclobut-1-enilamino}-2-hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida,

35 - tert-butil éster de ácido 4-{6-Cloro-3-{3,4-dioxo-2-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-ciclobut-1-enilamino}-2-hidroxi-bencenosulfonil}- piperazina-1-carboxílico,

- 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(morfolino-4-sulfonil)-fenilamino]-4-(tetrahidro-tiofen-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
- 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-tetrahidrotiofen-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
- 3-(4-Cloro-2-hidroxi-fenilamino)-4-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
- 5 - 3-{3,4-Dioxo-2-[(R)-5-oxo-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-amino]-ciclobut-1-enilamino}-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida,
- 3-{3,4-Dioxo-2-[(R)-(tetrahidrofuran-3-il)amino]-ciclobut-1-enilamino}-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida,
- 3-{3,4-Dioxo-2-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)amino]-ciclobut-1-enilamino}-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida,
- 2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-((2S, 5S)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-benzamida,
- 10 - tert-butil éster de ácido 4-(6-Cloro-2-hidroxi-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-benceno sulfonil)-piperazina-1-carboxílico,
- 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(morfolino-4-sulfonil)-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
- 6-Cloro-N-etil-2-hidroxi-N-metil-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-bencenosulfonamida,
- 15 - 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
- 6-Cloro-N-etil-2-hidroxi-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-bencenosulfonamida,
- 20 - 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
- 6-Cloro-N,N-dietil-2-hidroxi-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino}-bencenosulfonamida,
- 2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-benceno sulfonamida,
- 25 - 6-Cloro-3-{3,4-dioxo-2-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)amino]-ciclobut-1-enilamino}-2-hidroxi-N,N-dimetil-benceno sulfonamida,
- N,N-Dietil-2-hidroxi-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-benzamida,
- 30 - 3-(4-Cloro-2-hidroxi-3-metanosulfonil-fenilamino)-4-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
- 3-(4-Cloro-2-hidroxi-3-metanosulfonil-fenilamino)-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
- 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona,
- 35 - 3-Cloro-2-(piperazina-1-sulfonil)-6-(tetrahidrotiofen-3-ilamino)-fenol,
- 6-Cloro-N-etil-2-hidroxi-N-isopropil-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-bencenosulfonamida,
- 2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-benzamida,

- 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(4-isopropil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran- 2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,

- 3-[4-Cloro-3-(4-ciclo propil-piperazina-1-sulfonil)-2-hidroxi-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran- 2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,

5 - 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(4-isopropil-3-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,

- 3-[3-(4-tert-Butil-piperazina-1-sulfonil)-4-cloro-2-hidroxi-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran- 2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,

10 - 3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(4-propil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran- 2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,

- 3-[4-Cloro-3-(4-etil-3-metil-piperazina-1-sulfonil)-2-hidroxi-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran- 2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,

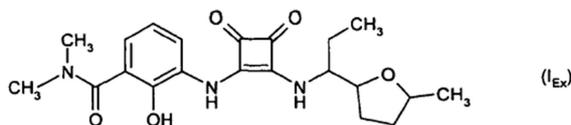
- 3-[3-(5-Bencil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-sulfonil)-4-cloro-2-hidroxi-fenilamino]-4-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-ciclobut-3-eno- 1,2- diona,

15 - 6-Cloro-2-hidroxi-N-metil-3-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut- 1-enilamino}-bencenosulfonamida, y

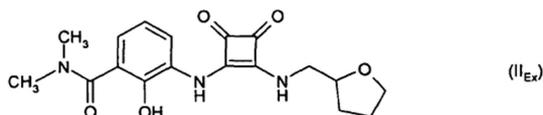
- 2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-{2-[(R)-1-((2R,5S)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il) - propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut- 1-enilamino}-benzamida.

4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es un compuesto de la fórmula

20



o de la fórmula



5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso como un farmacéutico.

25 6. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o enfermedad inflamatoria o alérgica, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con por lo menos una segunda sustancia de fármaco.