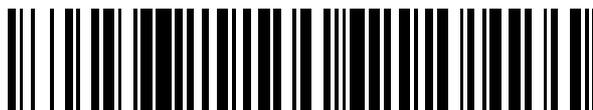


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 458 596**

51 Int. Cl.:

**C07C 311/48** (2006.01)

**C07D 213/38** (2006.01)

**C07D 231/12** (2006.01)

**C07D 241/12** (2006.01)

**C07D 307/14** (2006.01)

**C07D 307/42** (2006.01)

**C07D 333/36** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**A61K 31/18** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2009 E 09804555 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014 EP 2310359**

54 Título: **Compuestos orgánicos**

30 Prioridad:

**04.08.2008 EP 08161765**

**19.03.2009 US 161627 P**

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

**06.05.2014**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**

**Lichtstrasse 35**

**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BAETTIG, URS;**

**D'SOUZA, ANNE-MARIE;**

**HUNT, PETER;**

**PRESS, NEIL JOHN y**

**WATSON, SIMON JAMES**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 458 596 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).

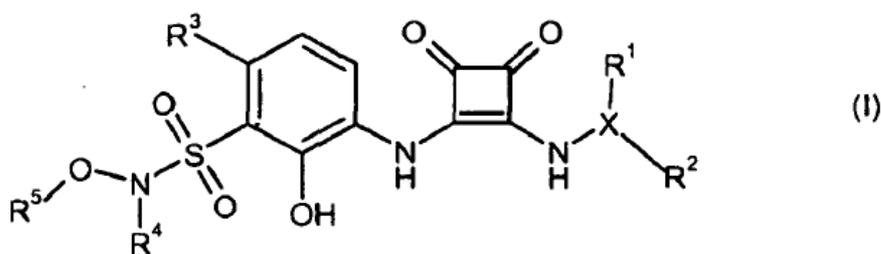
## DESCRIPCIÓN

## Compuestos Orgánicos

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

- 5 WO2004/011418 (Schering) describe las ciclobuteno-1,2-dionas 3,4-di-substituidas como ligandos del receptor de la CXC-quimioquina.

En un aspecto la presente invención provee un compuesto de fórmula I



- 10 o solvatos, hidratos o sales de estos farmacéuticamente aceptables, en donde R<sup>1</sup> es H, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, grupo carbocíclico (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, grupo heterocíclico (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos OH o CN, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos OH, o un grupo éter que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y 1 a 3 átomos de oxígeno, en donde el grupo éter es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de OH, halógeno, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z y un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;

- 20 R<sup>2</sup> es un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, grupo carbocíclico (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, grupo heterocíclico (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos OH o CN, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos OH, o un grupo éter que contiene 2 a 10 átomos de carbono y 1 a 3 átomos de oxígeno, en donde el grupo éter es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de OH, halógeno, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z y un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z; o

- 30 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos con el átomo de carbono al cual ellos se unen forman un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, o un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno o ciano;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> o (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-R<sup>6</sup>, en donde los grupos alquilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

- 35 R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, en donde los grupos alquilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con los átomos de nitrógeno y oxígeno al cual ellos se unen, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;

- 40 R<sup>6</sup> se selecciona a partir de un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, NR<sup>7</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>7</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>9</sup>, (SO<sub>2</sub>)NR<sup>7</sup>R<sup>9</sup>, (SO<sub>2</sub>)R<sup>9</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>9</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, OC(O)R<sup>9</sup>,

$OC(O)NR^7$ ,  $C(O)R^9$ ,  $SR^7$ ,  $CN$  y  $NO_2$ ;  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno independientemente seleccionado de H, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , cicloalqueno  $C_5-C_{10}$  y  $-(alquileo\ C_1-C_3)-cicloalquilo\ C_3-C_{10}$ ;

5  $R^9$  se selecciona a partir de H, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(alquileo\ C_1-C_3)-cicloalquilo\ C_3-C_{10}$ , un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros y un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, en donde cada uno de los grupos alquilo y sistemas del anillo es opcionalmente sustituido por OH, halo, alquilo  $C_1-C_3$  y alcoxi  $C_1-C_3$ ;

X es  $CR^{14}$  o N;

10 Z independientemente se selecciona de OH; un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros; un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros; bencilo; alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos OH o CN; alcoxi  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos OH o CN;  $-O-arilo$ ;  $-O-bencilo$ ;  $-O(CH_2)_aC(O)E$ ;  $NR^{10}(SO_2)R^{12}$ ;  $(SO_2)NR^{10}R^{11}$ ;  $(SO_2)R^{12}$ ;  $NR^{10}C(O)R^{12}$ ;  $C(O)NR^{10}R^{12}$ ;  $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$ ;  $NR^{10}C(O)OR^{12}$ ;  $NR^{10}R^{12}$ ;  $C(O)OR^{10}$ ;  $OC(O)R^{12}$ ;  $OC(O)NR^{10}$ ;  $C(O)R^{12}$ ;  $SR^{12}$ ;  $CN$ ;  $NO_2$ ; y halógeno; o cuando existen dos o más sustituyentes Z, dos sustituyentes Z junto con los átomos a los cuales ellos se unen, opcionalmente forman un sustituyente carbocíclico de 5- a 7-miembros o un heterocíclico de 4- a 7- miembros fusionado al sistema de anillo;

15 a es 0, 1, 2, 3 o 4, en donde el grupo alquileo es opcionalmente sustituido por OH o  $NH_2$  cuando a es 1, 2, 3 o 4;

E es  $NR^{10}R^{12}$  u  $OR^{12}$ ;

cada  $R^{10}$  y  $R^{11}$  independientemente se selecciona de H, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , cicloalqueno  $C_5-C_{10}$  y  $-(alquileo\ C_1-C_3)-cicloalquilo\ C_3-C_{10}$ ;

20 cada  $R^{12}$  se selecciona de H, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(alquileo\ C_1-C_3)-cicloalquilo\ C_3-C_{10}$ , un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros y un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, en donde cada uno de los sistemas del anillo es opcionalmente sustituido por OH, halo, alquilo  $C_1-C_3$  y alcoxi  $C_1-C_3$ ; y  $R^{14}$  es H o alquilo  $C_1-C_6$ .

En una modalidad de la invención,  $R^1$  es H o alquilo  $C_1-C_4$  y las otras variables son como se definen en cualquier parte en este documento.

25 En una modalidad adicional de la invención,  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos OH o CN, un grupo éter que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y 1 a 3 átomos de oxígeno, un grupo carbocíclico de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z; y las otras variables son como se definen en cualquier parte en este documento.

30 En una modalidad adicional de la invención,  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de carbono al cual ellos se unen forman un grupo carbocíclico de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z; y las otras variables son como se definen en cualquier parte en este documento.

En una modalidad adicional de la invención,  $R^3$  es halógeno, convenientemente cloro; y las otras variables son como se definen en cualquier parte en este documento.

35 En una modalidad adicional de la invención,  $R^4$  es H, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  o  $(alquilo\ C_1-C_3)-cicloalquilo\ C_3-C_6$ ; y las otras variables son como se definen en cualquier parte en este documento.

En una modalidad adicional de la invención,  $R^5$  es alquilo  $C_1-C_6$ , convenientemente alquilo  $C_1-C_4$ , más convenientemente alquilo  $C_1-C_3$ ; y las otras variables son como se definen en cualquier parte en este documento.

40 En una modalidad adicional,  $R^4$  y  $R^5$ , junto con los átomos de nitrógeno y oxígeno al cual ellos se unen forman un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros. De conformidad,  $R^4$  y  $R^5$ , junto con los átomos de nitrógeno y oxígeno a los cuales ellos se unen forman un grupo heterocíclico de 5 miembros.

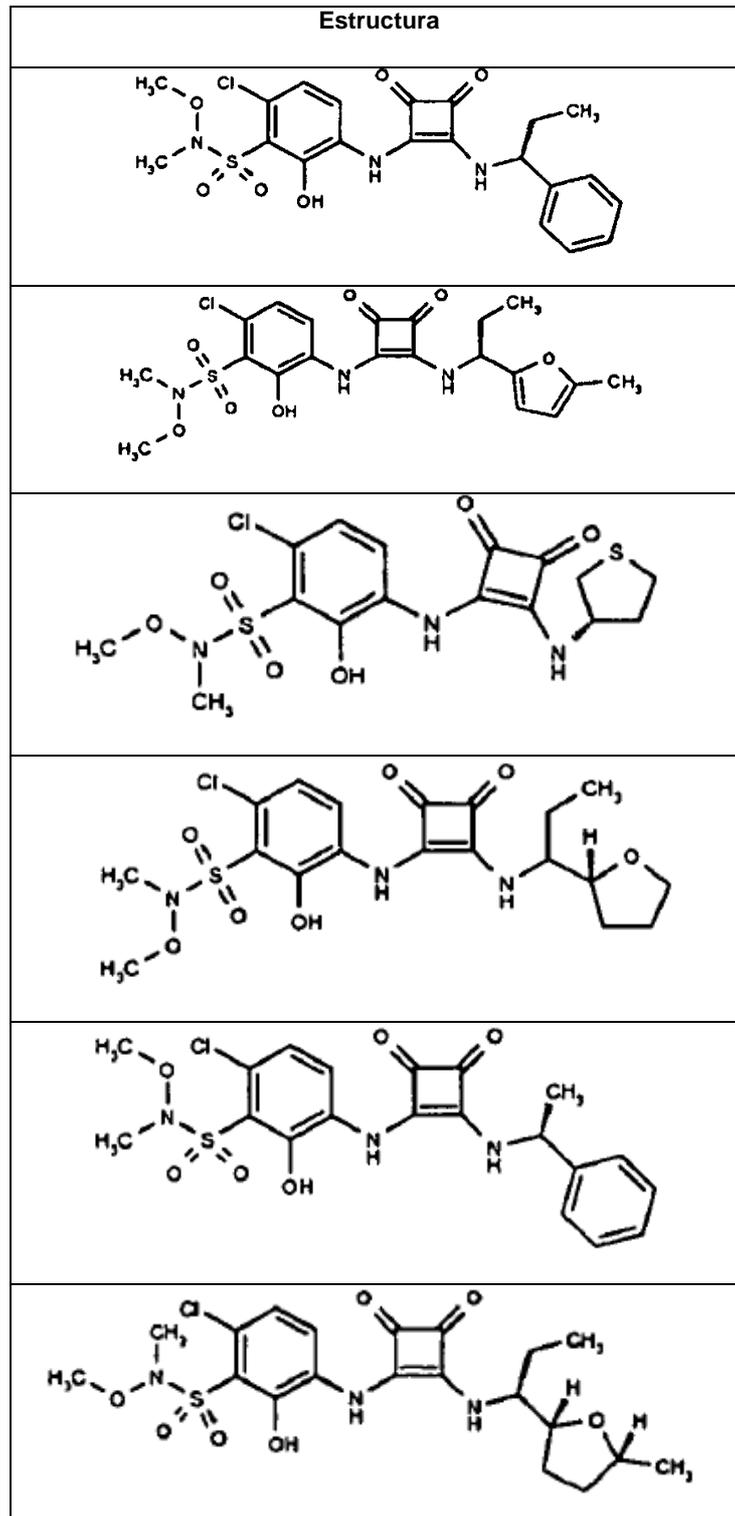
En una modalidad adicional, X es  $CR^{14}$ , en donde  $R^{14}$  es H o alquilo  $C_1-C_6$ . Opcionalmente,  $R^{14}$  es H o metilo. De conformidad X es CH.

45 En una modalidad adicional de la invención, Z se selecciona de alquilo  $C_1-C_4$  opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos OH, alcoxi  $C_1-C_4$  opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos OH, halógeno, OH y  $NR^{10}R^{12}$ , en donde  $R^{10}$ ,  $R^{12}$  y las otras variables son todas como se define en cualquier parte en este documento.

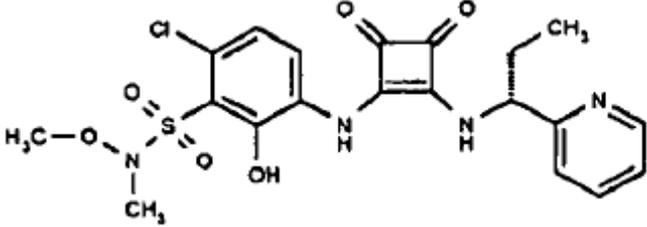
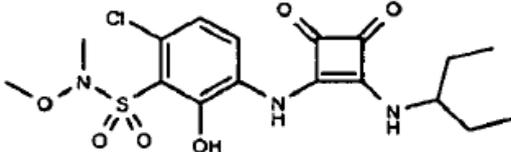
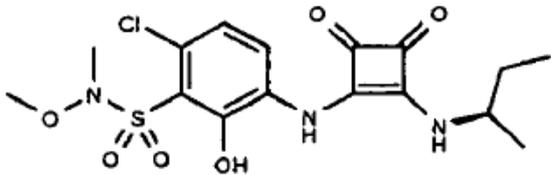
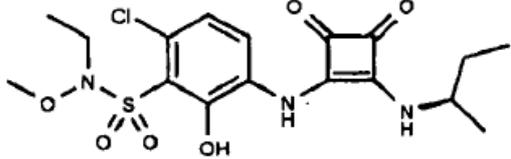
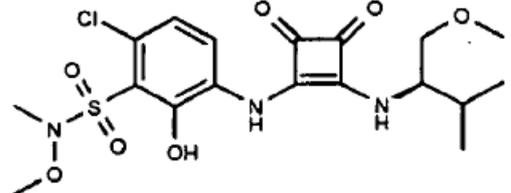
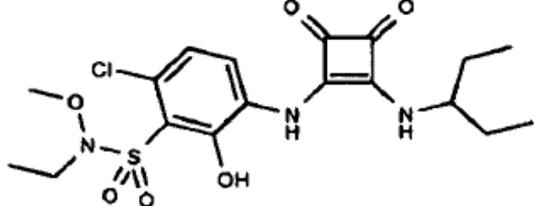
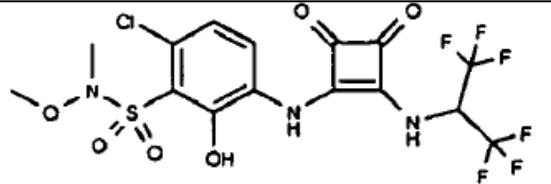
La referencia a "las otras variables son todas como se define en cualquier parte en este documento" se debe entender que significa que todas las palabras utilizadas en la definición de los compuestos de Fórmula I, pueden tener cualquiera de las definiciones aplicadas a las mismas anteriormente o en las reivindicaciones. Por lo tanto, las combinaciones de las sub-definiciones de las variables se considera que están dentro del alcance de la invención. En particular, la definición de una variable en una modalidad de la invención se puede combinar con la definición de una segunda variable a partir de una modalidad separada de la invención.

5

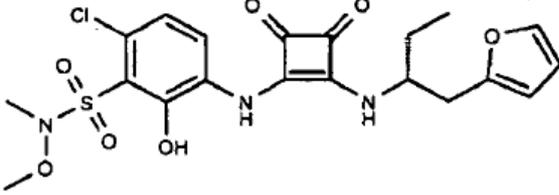
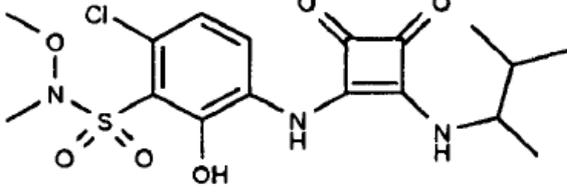
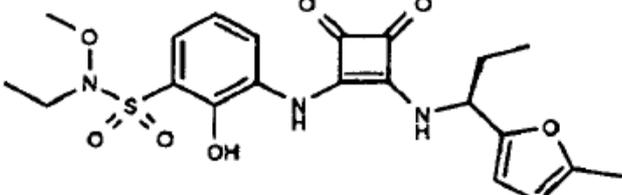
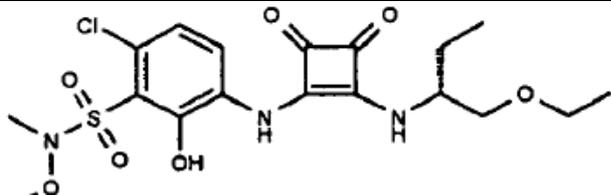
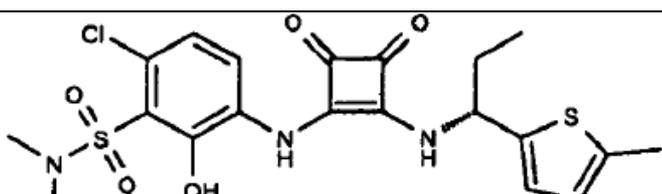
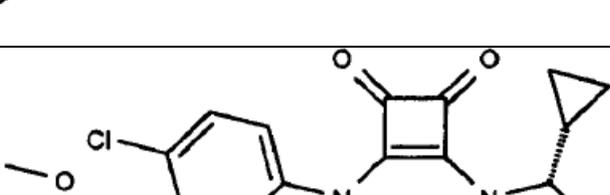
En una modalidad adicional, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:



(continuación)

Estructura








(continuación)

Estructura







(continuación)

Estructura

(continuación)

Estructura

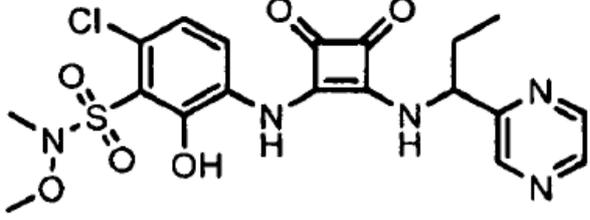
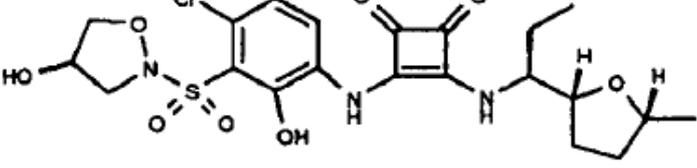
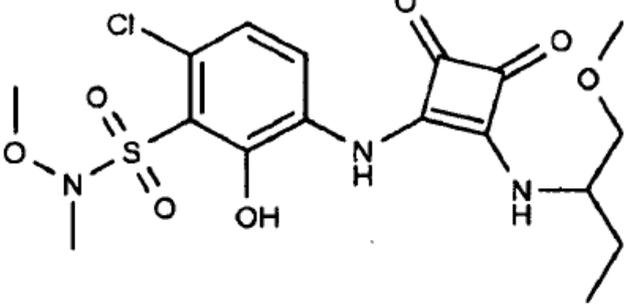
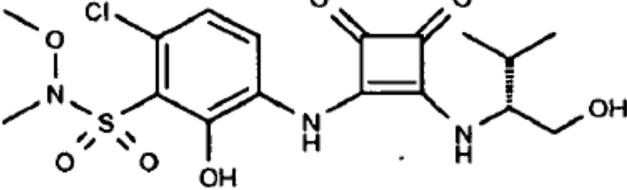
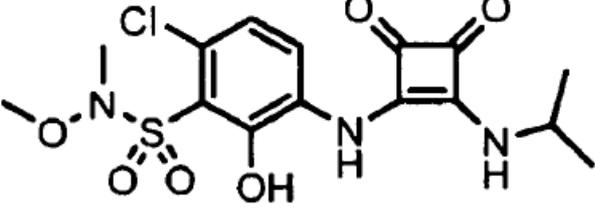
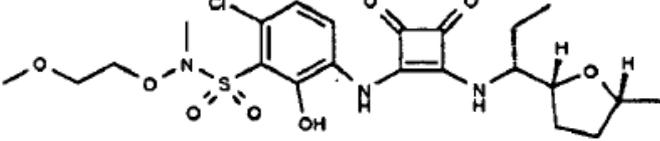
(continuación)

Estructura

(continuación)

Estructura

(continuación)

Estructura







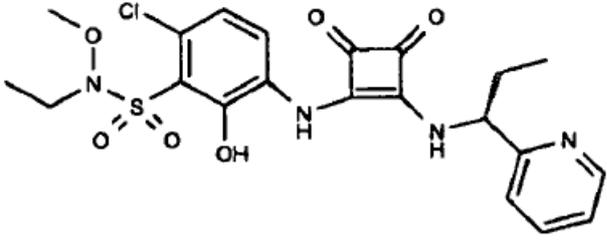
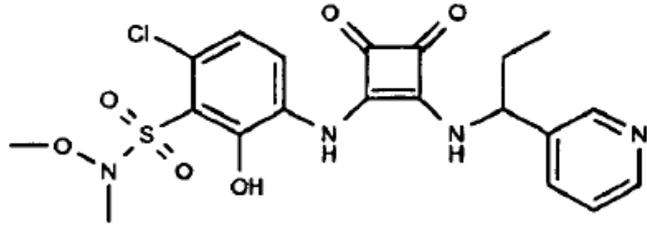
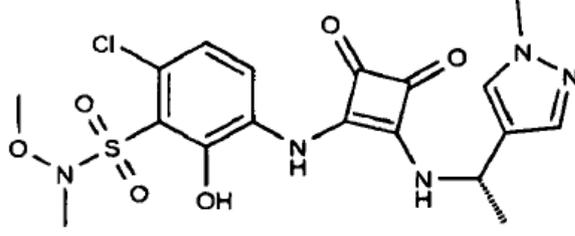
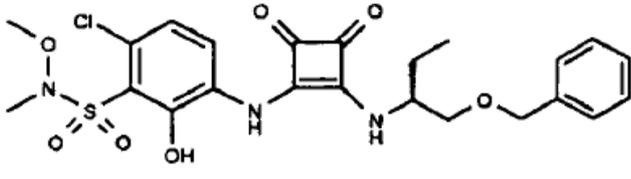
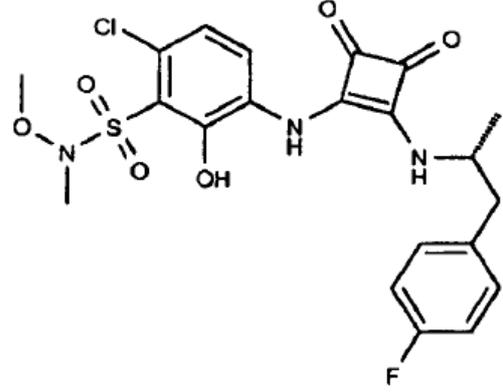
(continuación)

Estructura

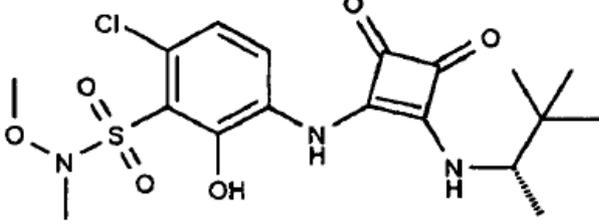
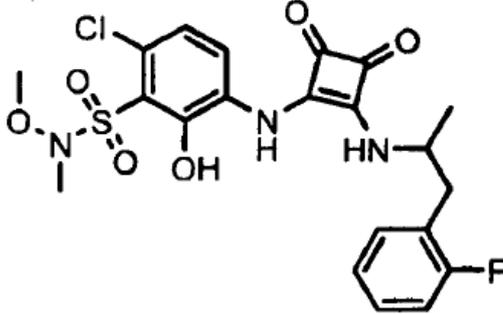
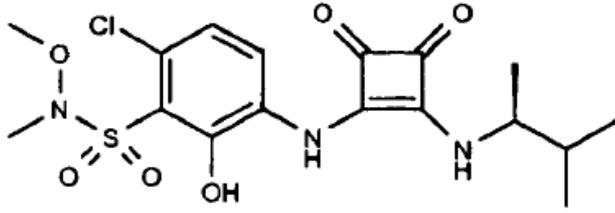
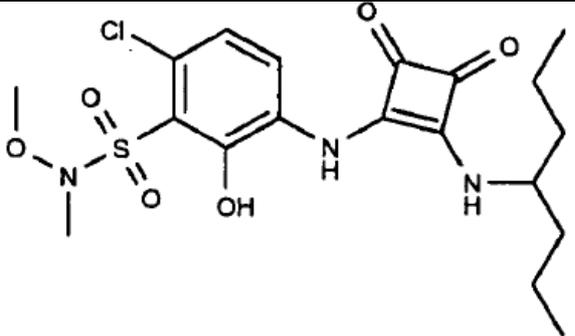
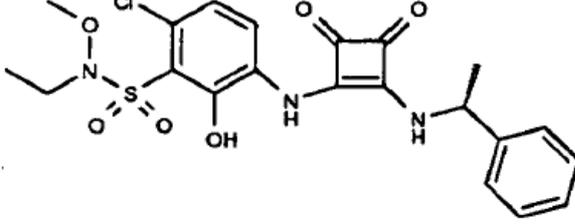
(continuación)

Estructura

(continuación)

Estructura






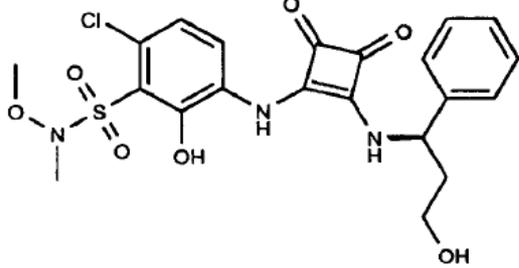
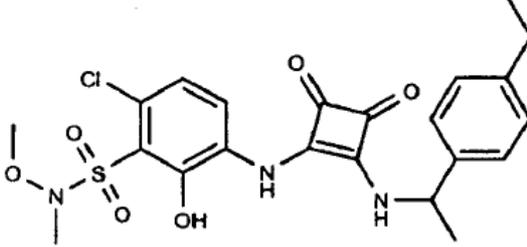
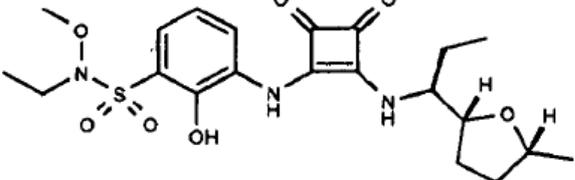
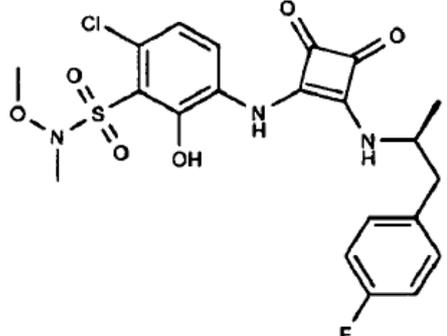
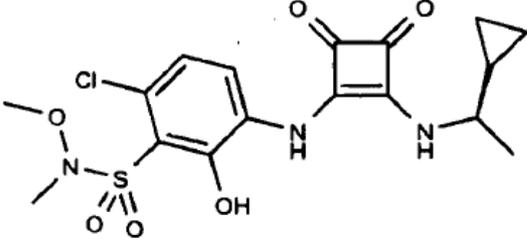
(continuación)

Estructura






(continuación)

Estructura

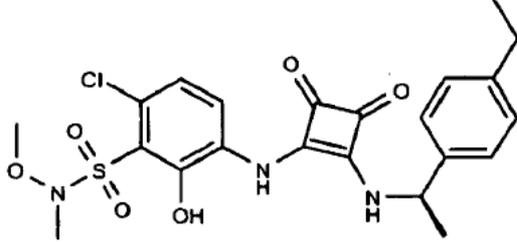
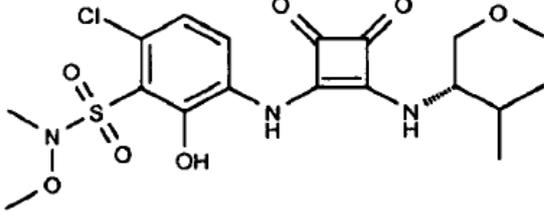
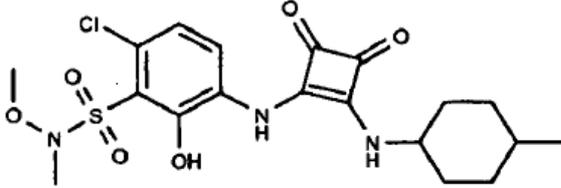
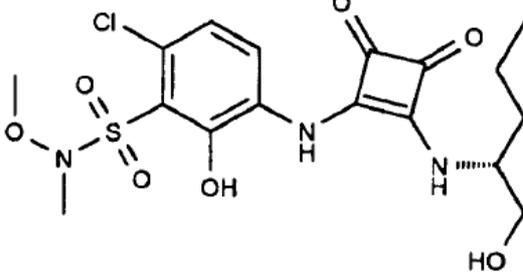
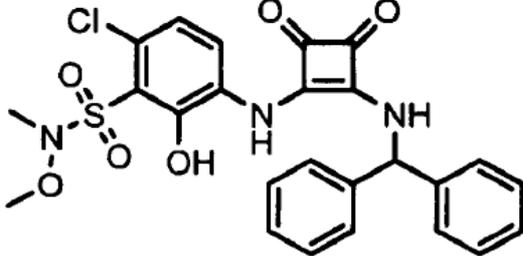
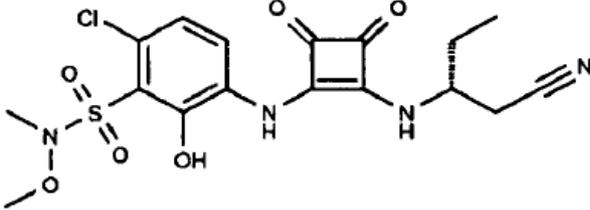
(continuación)

Estructura






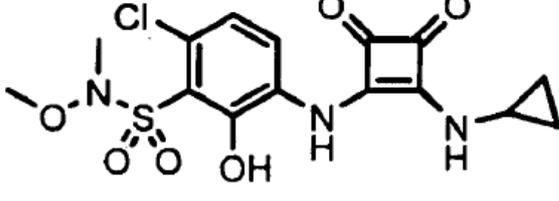
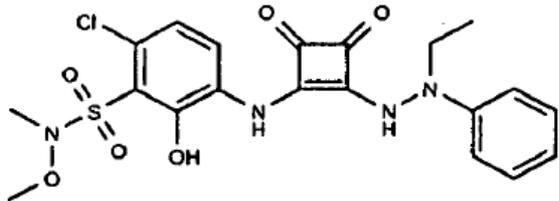
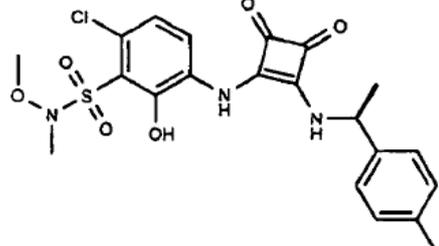
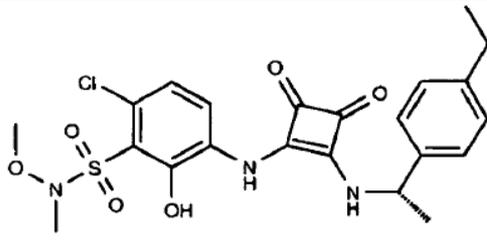
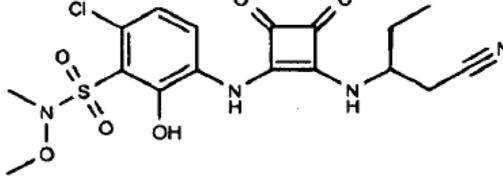
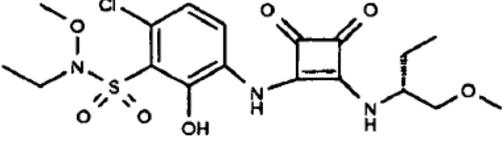
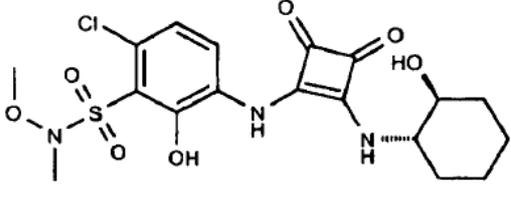
(continuación)

Estructura

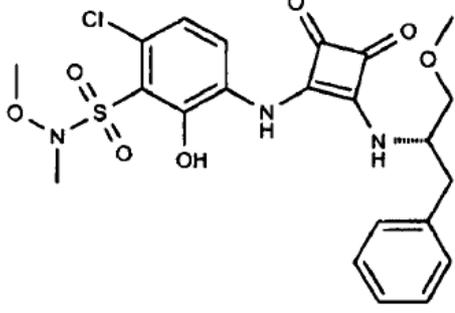
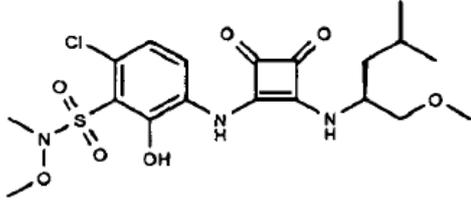
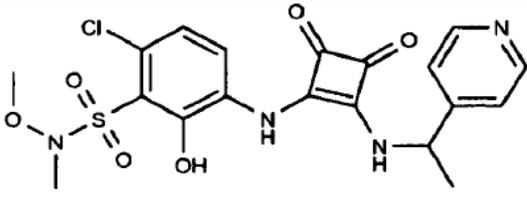
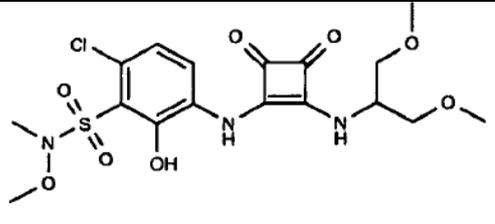
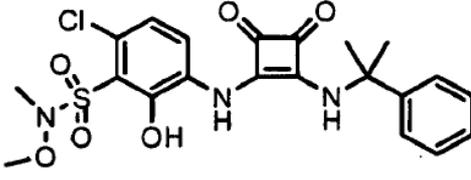
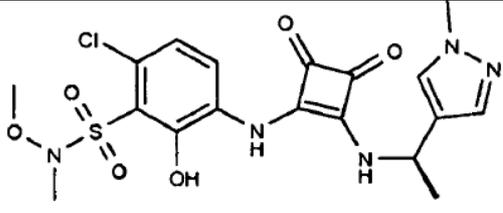
(continuación)

Estructura







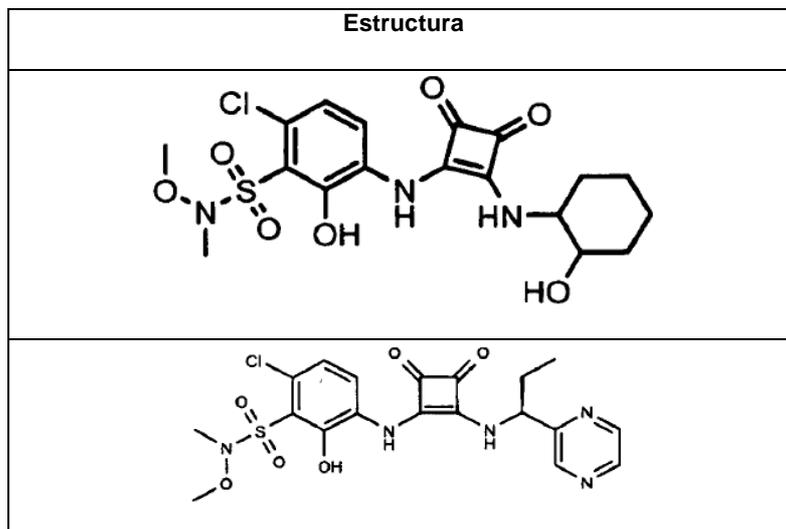
(continuación)

Estructura








(continuación)

Estructura







(continuación)



Si no se define de otra manera en este documento:

- 5 - "Alquilo" incluye alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, incluyendo alquilo sustituido y no sustituido, por ejemplo alquilo sustituido por grupos que son convencionales en química orgánica, por ejemplo halógeno, OH, NH<sub>2</sub> o haloalquilo (C<sub>1-6</sub>),
- "Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, yodo, por ejemplo flúor, cloro, bromo, convenientemente cloro,
- 10 - "Grupo carbocíclico" indica un sistema de anillo que consiste del número pertinente de átomos de carbono, por ejemplo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. El sistema de anillo puede ser un único anillo, un sistema de anillo fusionado o un sistema de anillo espirocíclico. Adicionalmente, el grupo carbocíclico puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático. En particular, puede incluir un anillo saturado o parcialmente insaturado fusionado a un anillo aromático o un segundo anillo saturado o parcialmente insaturado; o puede incluir dos anillos aromáticos fusionados juntos. De esta manera, "grupo carbocíclico" incluye, por ejemplo, cicloalqueno, cicloalquilo, fenilo, indano, indeno, naftaleno, tetralina y azuleno.
- 15 - "Ariolo" indica un sistema de anillo carbocíclico aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo, que puede ser no sustituido o sustituido según se define.
- 20 - "Grupo heterocíclico" indica un sistema de anillo que consiste del número pertinente de átomos del miembro, por ejemplo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, incluyendo al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S. El sistema de anillo puede ser un único anillo, un sistema de anillo fusionado o un sistema de anillo espirocíclico. Adicionalmente, el grupo heterocíclico puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático (i.e. heterocíclico incluye heterocicloalquilo, heterocicloalqueno y heteroarilo). En particular, puede incluir un anillo saturado o parcialmente insaturado fusionado a un anillo aromático o un segundo anillo saturado o parcialmente insaturado; o puede incluir dos anillos aromáticos fusionados juntos. Además, el grupo heterocíclico incluye un anillo heterocíclico fusionado a un anillo carbocíclico, por ejemplo grupos heterocíclicos benzofusionados. De conformidad, el grupo heterocíclico
- 25 incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.
- "Opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z" indica que el grupo pertinente puede incluir uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de los grupos incluidos dentro de la definición de Z. De esta manera, cuando existen dos o más sustituyentes del grupo Z, estos pueden ser iguales o diferentes.
- 30 - "-(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-" o "-(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-" indican un grupo de enlace de hidrocarburo que tiene el número pertinente de átomos de carbono.

A lo largo de esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, se entenderá que la palabra "comprenden", o las variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implica la inclusión de un indicado número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Los compuestos de fórmula (I), en la forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, se mencionan a continuación alternativamente como los compuestos de la invención.

Los compuestos de fórmula I, que contienen un centro básico son capaces de formar sales de adición de ácido, en particular sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I, incluyen aquellos a partir de ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrogenados tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico, ácido caprílico, ácido dicloroacético, ácido hipúrico, ácidos hidroxialifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico o ácido succínico, ácido adípico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido malónico, ácido sebácico, ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido p-cloro-benzoico, ácido nicotínico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, ácidos hidroxiaromáticos tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2- carboxílico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico o ácido benzenosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido etano-1,2- disulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido (+) canfor-10- sulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5- disulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula I, mediante conocidos procedimientos de formación de sal. Generalmente los solvatos farmacéuticamente aceptables son hidratos.

Los compuestos de fórmula I, que contienen grupos ácidos, por ejemplo carboxilo, también son capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables tales como las bien conocidas en la técnica; tales sales apropiadas incluyen sales metálicas, en particular sales metálicas de metal alcalino, tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales con amoníaco o bases heterocíclicas o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables tales como etanolaminas, bencilaminas o piridina, arginina, benetamina, benzatina, dietanolamina, colina, 4-(2-hidroxi-etil)morfolina, 1-(2-hidroxi-etil) pirrolidina, N-metil glutamina, piperazina, trietanolamina o trometamina. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula I, mediante conocidos procedimientos de formación de sal. Los compuestos de fórmula I, que contienen grupos ácidos, por ejemplo carboxilo, también pueden existir como zwitteriones con el centro de amonio cuaternario.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede ser sustituido de forma isotópica por ejemplo D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona o d<sub>6</sub>-DMSO.

Los compuestos de fórmula I en forma libre, se pueden convertir en forma de sal, y viceversa, de una manera convencional. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos que contienen un solvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de fórmula I se pueden recuperar a partir de mezclas de reacción y se pueden purificar de una manera convencional. Los isómeros, tales como enantiómeros, se pueden obtener de una manera convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccionada o síntesis asimétrica a partir de materiales iniciales sustituidos asimétricamente de forma correspondiente, por ejemplo ópticamente activos.

Algunos compuestos de la invención contienen al menos un átomo de carbono asimétricamente y por lo tanto existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de las mismas, por ejemplo como mezclas racémicas. En casos cuando existen centros asimétricos adicionales, la presente invención también abarca tanto isómeros ópticamente activos individuales así como mezclas, por ejemplo mezclas diastereoméricas, de las mismas.

La invención incluye todas las formas, en particular las formas isoméricas puras. Las diferentes formas isoméricas se pueden separar o resolver una de la otra mediante métodos convencionales, o se puede obtener cualquier isómero determinado, mediante métodos sintéticos convencionales o; por síntesis estereoespecífica o asimétrica. Dado que los compuestos de la invención tienen la intención de ser utilizados en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno se provee preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 60% pura, más adecuadamente al menos 75% pura y preferiblemente al menos 85%, especialmente al menos 98% pura (los % están en una base de peso por peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden utilizar para preparar las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener al menos 1 %, más adecuadamente al menos 5% y preferiblemente de 10 a 59% de un compuesto de la invención.

La invención incluye todos los compuestos marcados de forma isotópica farmacéuticamente aceptable de fórmula I, en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrada habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos apropiados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno por ejemplo <sup>2</sup>H y <sup>3</sup>H, carbono por ejemplo <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C, cloro por ejemplo <sup>36</sup>Cl, flúor por ejemplo <sup>18</sup>F, yodo por ejemplo <sup>123</sup>I y <sup>125</sup>I, nitrógeno por ejemplo <sup>13</sup>N y <sup>15</sup>N, oxígeno por ejemplo <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O y <sup>18</sup>O, y azufre por ejemplo <sup>35</sup>S.

5 Ciertos compuestos de fórmula I marcados isotópicamente, por ejemplo los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución en el tejido del sustrato y/o fármaco. Los isótopos radioactivos tritio ( $^3\text{H}$ ) y carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ) son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios rápidos de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio ( $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento en la vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos, y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ , y  $^{13}\text{N}$  puede ser útil en estudios con Tomografía por Emisión de Positrones (PET), para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

10 Generalmente, los compuestos de fórmula I marcados isotópicamente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos acompañantes utilizando un apropiado reactivo, marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado utilizado previamente.

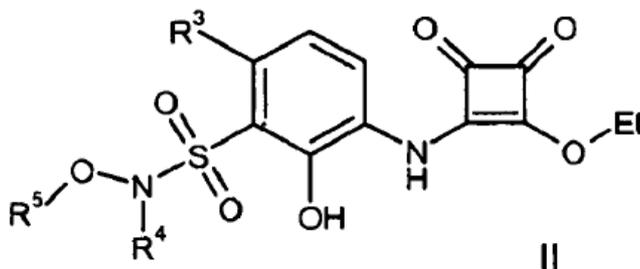
15 Algunos de los compuestos de Fórmula I pueden existir en diferentes formas tautoméricas. La tautomería es bien conocida por los expertos en la técnica y el experto apreciará fácilmente cuales grupos son capaces de tautomerizar para formar las diferentes formas tautoméricas. La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos de Fórmula I.

20 Cualquier compuesto descrito en este documento como un compuesto de la presente invención se puede preparar de acuerdo con o análogamente a un método convencional o como se especifica en este documento. Los materiales iniciales se conocen o se pueden preparar de acuerdo con o análogamente a un método convencional o como se especifica en este documento.

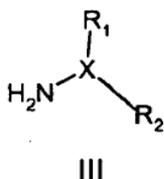
Un compuesto de fórmula I obtenido de esta manera se puede convertir en otro compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula I obtenido en forma libre se puede convertir en una sal de un compuesto de fórmula I y viceversa.

25 En otro aspecto, la presente invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de la presente invención que comprende:

la reacción de un compuesto de fórmula II



en donde  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son como se definen anteriormente, con un compuesto de fórmula III



30 en donde X,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son como se definen anteriormente, bajo condiciones apropiadas, por ejemplo en la presencia de trietilamina, acetonitrilo, metanol, por un tiempo apropiado, por ejemplo 2 a 24 horas, a temperaturas apropiadas, por ejemplo temperatura ambiente, para obtener un compuesto de fórmula (I) de la invención.

35 Los compuestos de la invención, son útiles como productos farmacéuticos. Por consiguiente la invención también provee un compuesto de fórmula I, en la forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable para utilizar como un producto farmacéutico.

En otro aspecto la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I), en donde los sustituyentes son como se definen anteriormente como un producto farmacéutico.

Los compuestos de la invención actúan como antagonistas del receptor CXCR2, inhibiendo así la infiltración y activación de las células inflamatorias, en particular las células T CD8+, neutrófilos y monocitos y los mediadores involucrados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Por lo tanto, los compuestos de la invención proveen alivio sintomático y reducen la progresión de la enfermedad.

Las vías aéreas de los sujetos con EPOC presentan una respuesta inflamatoria que es predominantemente neutrofílica. Cuando las vías aéreas están expuestas al humo del cigarrillo, se activan los macrófagos, células T CD8+ y células epiteliales y se liberan los mediadores pro-inflamatorios, oxidantes, citoquinas y factores quimiotácticos neutrofílicos, IL-8, GRO $\alpha$ , ENA-78 y leucotrienos. IL-8, GRO $\alpha$  y ENA-78 son quimioatrayentes selectivos de los neutrófilos. En neutrófilos humanos IL-8 se une a dos receptores distintos con afinidad similar, CXCR1 y CXCR2. Las quimiocinas estrechamente relacionadas incluyendo GRO $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , NAP-2 y ENA-78 se unen solo a CXCR2. Por lo tanto, la inhibición del reclutamiento de neutrófilos es una estrategia terapéutica reconocida para el tratamiento de varias enfermedades pulmonares. El bloqueo del enlace de IL-8, GRO $\alpha$  y ENA-78 con el receptor de la quimiocina CXCR2 puede proveer efectos beneficiosos en pacientes con EPOC mediante la supresión de la infiltración y activación de las células inflamatorias clave, reduciendo de este modo el posterior daño del tejido, la secreción de moco, la obstrucción del flujo aéreo y la progresión de la enfermedad.

Las propiedades inhibidoras de la quimiocina IL-8 y GRO $\alpha$  de los compuestos de la invención se pueden demostrar en los siguientes ensayos:

#### 20 Ensayo de Enlace del Receptor

[<sup>125</sup>I] IL-8 (recombinante humano) se obtiene de Amersham Pharmacia Biotech, con una actividad específica de 2000 Ci/mmol. Todos los otros productos químicos son de grado analítico. El receptor CXCR2 recombinante humano expresado en células de ovario de hámster Chino (CHO-K1) se adquirió de Euroscreen. Las membranas de ovario de hámster Chino se preparan de acuerdo con el protocolo suministrado por Euroscreen. Se determina la concentración de proteína de la membrana utilizando un ensayo de proteína Bio-Rad. Los ensayos se realizan en un formato de microplacas de 96 pozos de acuerdo con el método descrito en White, et al., J Biol Chem., 1998, 273, 10095). Cada mezcla de reacción contiene 0.05 mg/ml de proteína de membrana CXCR2 en Bis-Tris-propano 20 mM, pH 8.0, que contiene MgSO<sub>4</sub> 1.2 mM, EDTA 0.1 mM, NaCl 25 mM y 0.03% de CHAPS. Además, se adiciona el compuesto de interés pre-disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO) con el fin de lograr una concentración final entre 10  $\mu$ M y 0.0005  $\mu$ M (concentración final de 2 % de DMSO (v/v)). El enlace se inicia por la adición de [<sup>125</sup>I]-IL-8 0.02 nM. Después de 2 horas a temperatura ambiente la placa se cultiva utilizando un cosechador de 96 pozos Brandell™ sobre una placa de filtro de fibra de vidrio (GF/c) bloqueada con 1% de polietilénimina + 0.5% de BSA y se lava 3 veces con NaCl 25 mM, Tris HCl 10 mM, MgSO<sub>4</sub> 1 mM, EDTA 0.5 mM, 0.03% de CHAPS, pH 7.4. El filtro se seca a 50°C durante la noche. Se aplica Backseal a la placa y se adiciona 50  $\mu$ l de fluido de centelleo líquido. Los recuentos se miden en el contador de centelleo Packard Topcount™.

#### Ensayo de enlace [<sup>35</sup>S]-GTP $\gamma$ S para el receptor CXCR2 humano utilizando tecnología SPA

[<sup>35</sup>S]-GTP $\gamma$ S (con actividad específica 1082 Ci/mmol) y perlas de aglutinina de germen de trigo poli vinil tolueno para proximidad de centelleo se adquieren de Amersham Pharmacia Biotech. Las membranas de células de ovario de hámster Chino (CHO-K1) que expresan los receptores CXCR2 humanos se adquieren de Biosignal Packard Inc. Todos los otros productos químicos son de grado analítico. Las microplacas Optiplate™ de 96 pozos de superficie sin-enlace blancas se obtienen de Packard. IL-8 recombinante humana se sintetiza, clona y expresa en *Escherichia coli* como se describe previamente (Lindley I, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 1988, 85(23):9199).

El ensayo se realiza por duplicado en microplacas Optiplate™ de 96 pozos en un volumen final de 250  $\mu$ l por pozo. Los compuestos se diluyen en DMSO (concentración final 0.5%) y se incuban en solución reguladora HEPES 20 mM pH 7.4, que contiene MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM más IL-8 100 nM, GDP 50  $\mu$ M y [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S 500 pM por pozo. Las perlas de SPA (concentración final 1 mg/pozo) se pre-mezclaron con las membranas (concentración final 10  $\mu$ g/pozo) en solución reguladora de ensayo: solución reguladora HEPES 20 mM pH 7.4 que contiene MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM. La mezcla de membranas de perlas se adiciona a cada pozo, las placas se sellan e incuban a temperatura ambiente durante 60 minutos. La placa se centrifuga y se lee en un contador de centelleo Packard TopCount™, programa [<sup>35</sup>S dpm] para 1 min/pozo. Los datos se expresan como el % de respuesta a IL-8 100 nM menos basal.

#### Ensayo de Quimiotaxis

Las propiedades inhibitoras *in vitro* de estos compuestos se determinan en el ensayo de quimiotaxis de neutrófilos. Los ensayos se realizan en un formato de placa de 96 pozos de acuerdo con método publicado previamente (Frevert C W, et al., J Immunolog. Methods, 1998, 213, 41). Se obtienen cámaras de quimiotaxis de 96 pozos de 5  $\mu\text{m}$  de Neuro Probe, todas las soluciones reguladoras de células se obtienen de Invitrogen Paisley, UK, dextran -T500 y los medios de centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-Paque Plus™ se adquieren de Pharmacia Biotech Buckinghamshire, el colorante UK. Calceína-AM se obtiene de Molecular Probes. Los neutrófilos se aíslan como se describe previamente (Haslett, C., et al. Am J Path., 1985, 119:101). La sangre completa citrada se mezcla con 4% (p/v) dextran-T500 y se deja en reposo sobre hielo por 30 minutos para eliminar los eritrocitos. Los granulocitos (PMN) se separan a partir de células mononucleares de sangre periférica mediante estratificación de 15 ml de suspensión celular sobre 15 ml de gradiente de densidad Ficoll-Paque PLUS y se centrifugan a 250 xg por 25 minutos. Después de la centrifugación cualquier contaminación de los eritrocitos del pellet PMN se elimina por lisis de choque hipotónico utilizando 10 ml de agua estéril libre de endotoxina congelada durante 50 segundos y se neutraliza con 10 ml de 2x solución salina estandarizada de fosfato fría. Los neutrófilos aislados ( $1 \times 10^7$ ) se marcan con el fluorocromo calceína-AM (5  $\mu\text{g}$ ) en un volumen total de 1 ml y se incubaron por 30 minutos a 37°C. Las células marcadas se lavan con RPMI sin fenol rojo + 0.1% de albúmina de suero de bovino, antes de utilizar las células se recuentan y ajustan a una concentración final de  $5 \times 10^6$  células /ml. A continuación, los neutrófilos marcados se mezclan con los compuestos de prueba (0.001-1000 nM) diluidos en DMSO (concentración final 0.1%) y se incuban por 10 minutos a temperatura ambiente. Los quimioatrayentes (29  $\mu\text{l}$ ) se colocan en la cámara inferior de una cámara de quimiotaxis de 96 pozos a una concentración entre (0.1-5 nM). El filtro de policarbonato (5  $\mu\text{m}$ ) se cubre con una capa sobre la placa, y las células (25  $\mu\text{l}$ ) se cargan sobre el filtro superior. Las células se dejan migrar, durante 90 minutos a 37°C en una incubadora humidificado con 5% de CO<sub>2</sub>. Al final del periodo de incubación, las células migradas se cuantifican utilizando un lector de placa fluorescente multi-pozo (Fluorskan II™, Labsystems) a una excitación de 485 nm y una emisión de 538 nm. Cada compuesto se prueba por cuádruplo utilizando 4 diferentes donantes. Las células de control positivo, i.e. células que no han sido tratadas con el compuesto, se adicionan al pozo inferior. Estas representan la respuesta quimiotáctica máxima de las células. Las células de control negativo, i.e. las que no han sido estimuladas por un quimioatrayente, se adicionan a la cámara inferior. La diferencia entre el control positivo y control negativo representa la actividad quimiotáctica de las células.

Los compuestos de los Ejemplos a continuación en este documento tienen valores de IC<sub>50</sub> por debajo de 10  $\mu\text{M}$  en el ensayo de enlace [<sup>35</sup>S]-GPT $\gamma$ S. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos mostrados en la siguiente tabla tienen los valores de IC<sub>50</sub> indicados.

Ejemplo	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{m}$ )
2	0.002
3	0.026
4	0.013
5	0.033
6	0.028
7	0.004
8	0.005
2.13	0.006
2.17	0.008
2.19	0.009
2.23	0.021
2.27	0.234
2.32	0.011

(continuación)

Ejemplo	IC50 ( $\mu\text{m}$ )
2.35	0.014
2.43	0.017
2.47	0.019
2.50	0.093
2.57	0.026
2.58	0.028
2.60	0.030
2.71	0.056
2.95	0.283

- 5 Con respecto a su inhibición del enlace de CXCR2, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de condiciones o enfermedades mediadas por CXCR2, por ejemplo enfermedades o condiciones antiinflamatorias o alérgicas, particularmente enfermedad obstructiva crónica pulmonar o de las vía aéreas (EPOC, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, síndrome de bronquiolitis obliterante y asma agudo.
- 10 Los compuestos de la presente invención además son útiles en el tratamiento de diferentes enfermedades, tales como cáncer, por ejemplo cáncer de ovario, cáncer de próstata, melanoma incluyendo melanoma metastásico, cáncer pulmonar, por ejemplo cáncer pulmonar de células no pequeñas, carcinoma de células renales; angiogénesis tumoral, lesión de isquemia/reperfusión, retraso en la función del injerto, osteoartritis, metaplasia mieloide con mielofibrosis, Adenomiosis, hipersensibilidad al contacto (piel) y en cicatrización de heridas. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.
- 15 La eficacia profiláctica en el tratamiento de bronquitis crónica o EPOC se pondrá de manifiesto por una menor frecuencia o severidad, suministrará el alivio sintomático y reducirá la progresión de la enfermedad, mejora en la función pulmonar. Además se pondrá de manifiesto por una necesidad menor de otra terapia sintomática, i.e. una terapia para o destinada a restringir o abortar el ataque sintomático cuando este se presente, por ejemplo terapia anti-inflamatoria (por ejemplo, corticosteroides) o broncodilatadora.
- 20 Otras enfermedades y condiciones obstructivas o inflamatorias de las vía aéreas a las cuales la invención es aplicable incluyen daño pulmonar agudo (ALI), síndrome de molestia respiratoria aguda/adultos (ARDS), fibrosis pulmonar idiopática, pulmón fibroide, hiperreactividad de las vías aéreas, disnea, fibrosis pulmonar, inflamación alérgica de las vías aéreas, enfermedad de las vías aéreas pequeñas, carcinoma pulmonar, síndrome torácico agudo en pacientes con enfermedad de células falciformes e hipertensión pulmonar, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vía aéreas consecuentes con otra terapia con fármacos, en particular otra terapia por inhalación de fármacos. La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica o ftinoidea. Otras enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías aéreas a las cuales la invención es aplicable incluyen pneumoconiosis (una enfermedad pulmonar e inflamatoria, normalmente ocupacional, acompañada frecuentemente de obstrucción de las
- 25 hiperreactividad de las vía aéreas consecuentes con otra terapia con fármacos, en particular otra terapia por inhalación de fármacos. La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica o ftinoidea. Otras enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías aéreas a las cuales la invención es aplicable incluyen pneumoconiosis (una enfermedad pulmonar e inflamatoria, normalmente ocupacional, acompañada frecuentemente de obstrucción de las
- 30 vía aéreas, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.
- Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento infecciones virales respiratorias, que exacerban condiciones crónicas subyacentes tales como asma, bronquitis crónica, EPOC, otitis media, y sinusitis. La infección viral respiratoria tratada se puede asociar con la infección bacteriana secundaria, tal como otitis media, sinusitis o neumonía.
- 35

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

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar para el tratamiento de otras enfermedades o condiciones, en particular enfermedades o condiciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, enfermedades que afectan la nariz incluyendo rinitis alérgica, por ejemplo rinitis atrófica, crónica, o estacional, condiciones inflamatorias del tracto gastrointestinal, por ejemplo enfermedad intestinal inflamatoria tal como colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, enfermedades de los huesos y articulaciones incluyendo artritis reumatoide, artritis psoriásica, y otras enfermedades tales como aterosclerosis, esclerosis múltiple, y rechazo agudo y crónico de aloinjerto, por ejemplo después del trasplante de corazón, riñón, hígado, pulmón o médula ósea.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de shock endotóxico, glomerulonefritis, isquemia cerebral y cardíaca, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, infecciones virales y las exacerbaciones asociadas con estas, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), esclerosis múltiple (MS), gastritis asociada con el *Helicobacter pylori*, y cánceres, particularmente el desarrollo de cáncer de ovario.

Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de los síntomas causados por infección viral en un humano que se causa por el rinovirus humano, otros enterovirus, coronavirus, virus del herpes, virus de la influenza, virus de la parainfluenza, virus respiratorio sincitial o un adenovirus. Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de la pancreatitis.

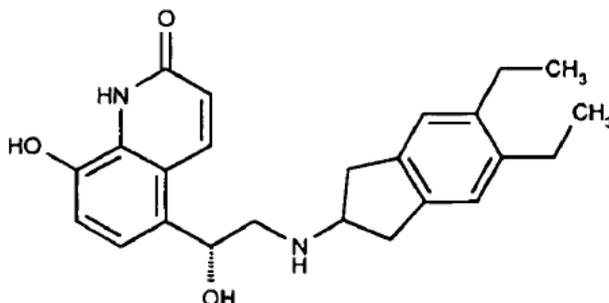
La eficacia de un compuesto de la invención a la hora de inhibir las condiciones inflamatorias, por ejemplo en enfermedades inflamatorias de las vías aéreas, se puede demostrar en un modelo animal, por ejemplo un modelo de ratón, rata o conejo, de inflamación de las vías aéreas o de otras condiciones inflamatorias, por ejemplo como se describe por 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.

Los compuestos de la invención también son útiles como compuestos co-terapéuticos para utilizarse en combinación con otras sustancias farmacéuticas tales como sustancias farmacéuticas anti-inflamatorias, broncodilatadoras, antihistamínicas o anti-tusivas, en particular en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías aéreas, tales como aquellas mencionadas anteriormente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de tales fármacos. Se puede mezclar un agente de la invención con la otra sustancia farmacéutica en una composición farmacéutica fija o se puede administrar por separado, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia farmacéutica. Por consiguiente, la invención incluye una combinación de un compuesto de la invención como anteriormente se ha descrito con una sustancia farmacéutica anti-inflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o anti-tusiva, encontrándose dicho compuesto de la invención y dicha sustancia farmacéutica en la misma o distinta composición farmacéutica.

Apropiados fármacos antiinflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, beclometasona dipropionato, fluticasona propionato, ciclesonida o furoato de mometasona o los esteroides descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente los 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 de glucocorticoide no esteroideal, tal como los descritos en 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 de LTD4 tal como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4 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-1 0004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y los revelados en 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 de A2A tales como los descritos en 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 los descritos en WO 02/42298.

Los fármacos broncodilatadores apropiados incluyen compuestos anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular sales de bromuro de ipatropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato pero también aquellos descritos en 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, WO2004096800, WO2006048225 y WO2008025541; y agonistas de adrenoceptores beta-2 tales como albuterol

(salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol y, especialmente, formoterol, carmoterol y las sales de estos farmacéuticamente aceptables (salbutamol), terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol, y los compuestos (en forma libre o de sal o solvato) de fórmula I de WO 00/75114, preferiblemente los compuestos de los Ejemplos de los mismos, especialmente un compuesto de fórmula



5

y las sales de estos farmacéuticamente aceptables, así como los compuestos (en forma libre o de sal o solvato) de fórmula I de WO 04/16601, y también los compuestos de 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.

10

Tales sustancias farmacéuticas antihistamínicas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofen, fumarato de clemastina, prometazina, loratadina, desloratadina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina.

15

20

También se pueden utilizar combinaciones de los compuestos de la invención y compuestos anticolinérgicos o antimuscarínicos, esteroides, agonistas beta-2, inhibidores de PDE4, agonistas del receptor de la dopamina, antagonistas LTD4, antagonistas LTB4, Otras combinaciones útiles de los compuestos con fármacos anti-inflamatorios son aquellas con antagonistas de los receptores de quimioquina, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, en particular los antagonistas CCR-5 tales como los antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D, antagonistas de Takeda tales 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-amino (TAK-770), y los antagonistas CCR-5 descritos en US6166037 (particularmente en las reivindicaciones 18 y 19), WO00/66558 (particularmente en la reivindicación 8) y WO00/66559 (particularmente en la reivindicación 9).

25

De conformidad con lo anterior, los compuestos de fórmula I, en la forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente se pueden utilizar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición o enfermedad mediada por CXCR2, por ejemplo una condición o enfermedad inflamatoria o alérgica, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías aéreas.

30

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta apropiada, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en la forma de un comprimido o cápsula; por vía parenteral, por ejemplo intravenosa; por inhalación, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías aéreas; por vía intranasal, por ejemplo en el tratamiento de rinitis alérgica; por vía tópica en la piel, por ejemplo en el tratamiento de dermatitis atópica; o por vía rectal, por ejemplo en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino.

35

40

En un aspecto adicional, la invención también provee una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de fórmula I en la forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o portador para este farmacéuticamente aceptable. La composición puede contener un compuesto co-terapéutico, tal como un fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador o antihistamínico como se describe anteriormente. Tales composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. De esta manera, las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de administración transdérmica, por ejemplo parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender aerosoles u otras formulaciones atomizables o formulaciones de polvo seco.

45

Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, preferiblemente contiene, por ejemplo, un propulsor hidrofluoroalcano (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 agentes tensoactivos tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de carga tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de

5 fórmula I, que tiene un diámetro de partícula de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o portador, tal como lactosa, de la deseada distribución del tamaño de partícula y un compuesto que ayuda a proteger el producto contra el deterioro del rendimiento, debido a la humedad. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de 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 agente tensoactivo.

10 La invención incluye (A) un compuesto de la invención en forma inhalable, por ejemplo en un aerosol u otra composición atomizable o en un 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 dicho 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.

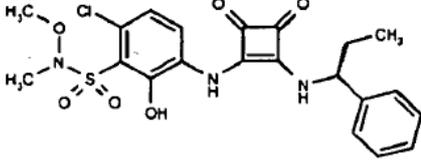
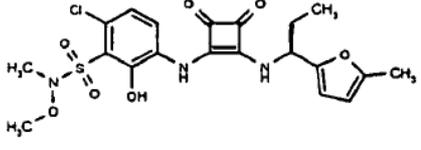
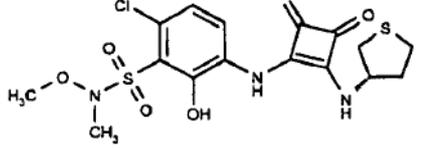
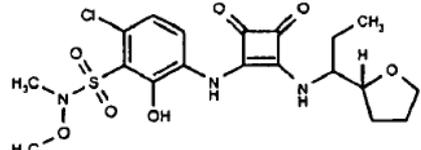
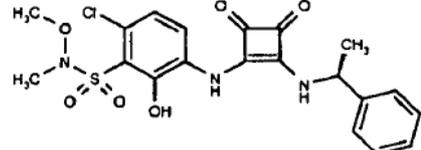
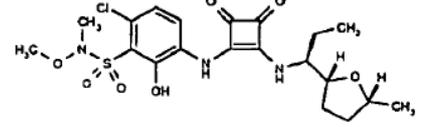
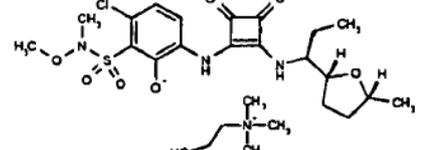
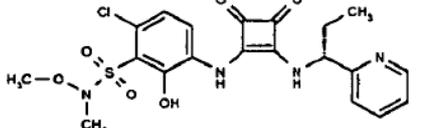
15 Las dosificaciones de los compuestos de la invención empleados en la práctica de la presente invención, por supuesto, variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se trata, el efecto deseado y el modo de administración. En general, las dosificaciones diarias apropiadas para la administración por inhalación son del orden de 0.1 a 10 mg/kg por día, mientras que para la administración oral las dosis diarias apropiadas son del orden de 0.005 a 100 mg/kg del peso corporal total. El régimen de dosificación parenteral diario es aproximadamente 0.001 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación por vía tópica diario preferiblemente será de 0.1 mg a 150 mg, administrado uno a cuatro, preferiblemente dos o tres veces diarias.

La invención se ilustra por medio de los siguientes Ejemplos.

## 20 EJEMPLOS

A continuación, en la Tabla 1 se muestran los compuestos ejemplo de la presente invención incluyendo los compuestos de fórmula I, más adelante se describe el método de preparación.

TABLA 1

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] <sup>+</sup>
1		6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-fenilpropilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida	480
2		6-Cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-{2-[(R)-1-(5-metil-furan-2-il)-propilamino]-3,4-dioxociclobut-1-enil amino}-bencenosulfonamida	484
3		6-Cloro-3-{3,4-dioxo-2-[(S)-(tetrahidro-tiofen-3-il)amino]-ciclobut-1-enilamino}-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida	448
4		6-Cloro-3-{3,4-dioxo-2-[(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)-propilamino]-ciclobut-1-enilamino}-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida	474
5		6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-feniletilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida	466
6		6-Cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetrahidro-furan-2-il)-propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-benceno sulfonamida	488
6a		3-Cloro-2-(metoxi-metil-sulfamoil)-6-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetrahidrofurano-2-il)-propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-fenolato(2-hidroxi-etil)-trimetilamonio;	488
7		6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-piridin-2-ilpropilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida	481

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] <sup>+</sup>
8		6-Cloro-3-[2-(1-etil-propilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida	432
9		3-[2-((R)-sec-Butilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	418
10		3-[2-((R)-sec-Butilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-6-cloro-N-etil-2-hidroxi-N-metoxibencenosulfonamida	432
11		6-Cloro-2-hidroxi-N-metoxi-3-[2-((R)-1- metoximetil-2-metil-propilamino)-3,4-dioxociclobut- 1-enilamino]-N-metilbencenosulfonamida	462
12		6-Cloro-N-etil-3-[2-(1-etil-propilamino)-3,4- dioxo-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxibencenosulfonamida	446
13		6-cloro-3-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi- N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	512

Haciendo referencia a los Ejemplos en la Tabla 1 y la Tabla 2, los compuestos se sintetizaron utilizando los métodos descritos en este documento, u otros métodos, que se conocen en la técnica.

- 5 Se debe entender que los compuestos orgánicos de acuerdo con las modalidades preferidas pueden mostrar el fenómeno de tautomería. Como las estructuras en esta memoria descriptiva solo puede representar una de las posibles formas tautoméricas, se debe entender que las modalidades preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura obtenida.

- 10 Se entiende que la invención no se limita a las modalidades establecidas en este documento para la ilustración, sino que abarca todas esas formas de las mismas como comprendidas dentro del alcance de la descripción anterior.

Condiciones Generales:

Los espectros de masas se realizaron en sistemas LCMS utilizando ionización por electrospray. [M+H]<sup>+</sup> se refiere a pesos moleculares mono-isotópicos. Si no se indica de otra manera, las condiciones analíticas fueron de la siguiente manera:

- 15 **Método A**

## ES 2 458 596 T3

Instrumento	Waters Acquity
Columna	Waters BEH C18 100x2.1 mm, 1.7 µm
Temperatura de Columna	50 °C
Eluentes A:	H2O, B: acetonitrilo, conteniendo ambas 0.1% de TFA
Velocidad de Flujo	0.7 mL/min
Gradiente	0.25 min 5% de B; 5% a 95% de B en 1.00 min, 0.25 min 95% de B

### Método B

Instrumento	Waters Acquity
Columna	Waters BEH C18 100x2.1 mm, 1.7 µm
Temperatura de Columna	50 °C
Eluentes A:	H2O, B: acetonitrilo, conteniendo ambas 0.1% de TFA
Velocidad de Flujo	0.7 mL/min
Gradiente	0.25 min 30% de B; 30% a 95% de B en 1.00 min, 0.25 min 95% de B

### Método C

Instrumento	Waters Acquity
Columna	Waters BEH C18 100x2.1 mm, 1.7 µm
Temperatura de Columna	50 °C
Eluentes A:	H2O, B: acetonitrilo, conteniendo ambas 0.1% de TFA
Velocidad de Flujo	0.7 mL/min
Gradiente	0.25 min 5% de B; 5% a 95% de B en 7.75 min, 1.00 min 95% de B

5

Los espectros NMR se realizaron en espectrómetros Bruker AVANCE 400 NMR acceso abierto utilizando ICON-NMR. Los espectros se midieron a 298K y se hizo referencia utilizando el pico del solvente.

10 Los distintos materiales iniciales, intermedios, y compuestos de las modalidades preferidas se pueden aislar y purificar, cuando sea apropiado, utilizando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación, y cromatografía. A menos que se indique de otra manera, todos los materiales iniciales fueron obtenidos a partir de proveedores comerciales y utilizados sin una purificación adicional. Las sales se pueden preparar a partir de los compuestos por medio de conocidos procedimientos de formación de sal.

Además, se han utilizado diferentes materiales y reactivos comerciales disponibles. Tales reactivos y materiales se pueden obtener fácilmente de los proveedores indicados.

15 Para los ejemplos a continuación, así como a lo largo de la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los posteriores significados. Si no se define, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

## Abreviaturas:

	RT	temperatura ambiente
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
5	NMP	N-metilpirrolidina
	THF	tetrahidrofurano
	MeOH	metanol
	DCM	diclorometano
	EtOAc	acetato de etilo
10	EtOH	etanol
	LCMS	espectroscopia de masas-cromatografía líquida
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
15	CDI	carbonil diimidazol
	IPA	alcohol isopropílico

## Preparación de los Compuestos Finales

**Ejemplo 1**

6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-fenil-propilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida

- 20 A una suspensión agitada de 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida (Intermedio A) (100 mg, 0.256 mmol) en MeCN (2 ml) y EtOH (1 ml) bajo N<sub>2</sub> a RT se le adicionó (R)-(+)-alfa-etilbencilamina (58.8 mg, 0.435 mmol) y trietilamina (0.142 ml, 1.02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C, durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para proporcionar un sólido de color amarillo el cual se cargó sobre una columna pre-empacada con 1 g de silica, disolviendo en la cantidad mínima de
- 25 5% de MeOH en DCM. La purificación se llevó a cabo eluyendo con 10-40% de EtOAc en iso-hexano y las fracciones apropiadas se concentraron con vacío para proporcionar un sólido de color amarillo cristalino. El sólido se disolvió en EtOAc y se lavó cuatro veces con HCl 1M (ac). La porción orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para producir un sólido pegajoso de color marrón. La trituración con iso-hexano proporcionó el
- 30 compuesto base como un sólido de color marrón; [M+H]<sup>+</sup> 180. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 0.9 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.9 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.0 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.6 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.1 (1H, m, CH), 7.2-7.5 (6H, m, Ar-H), 8.0 (1H, d, Ar-H).

**Ejemplos 2 y 3**

Concretamente los ejemplos,

6-Cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-{2-[(R)-1-(5-metil-furan-2-il)-propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil amino}-bencenosulfonamida; [M+H]<sup>+</sup> 484 Tiempo de Retención 5.1 mins (Método C) (Ej.2) y

- 35 6-Cloro-3-{3,4-dioxo-2-[(S)-(tetrahidro-tiofen-3-il)amino]-ciclobut-1-enilamino}-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida; [M+H]<sup>+</sup> 448 Tiempo de Retención 1.44 mins (Método A) (Ej.3),

se preparan de forma análoga al Ejemplo 1, reemplazando la (R)-(+)-alfa-etilbencilamina con la amina apropiada.

**Ejemplo 4**

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

5 A una solución agitada de 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida (Intermedio A) (500 mg, 1.279 mmol) en MeCN se le adicionó TEA (1.783 ml, 12.79 mmol) y (R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)-propilamina (1 g, 7.74 mmol) (Intermedio DA). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C, durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con HCl 0.1 M acuoso. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó a sequedad. Los diastereómeros se separaron por cromatografía de fluidos Supercríticos de acuerdo con las siguientes condiciones:

10 Fase Móvil: 30% de 2-Propanol / 0.1% de DEA / 70% de CO<sub>2</sub>

Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm id, 5 µm

Detección: UV @ 220nm

Velocidad de flujo: 10 ml/min

Concentración de la muestra: 227mg in 4.5ml EtOH

15 Volumen de inyección: 150µl

Cada uno de los diastereómeros separados se disuelve en DCM y se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron a sequedad para proporcionar el

Diastereómero 1

20 Tiempo de Retención SFC: 3.02 min

(M+H)<sup>+</sup> = 474.0

1H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 1.02 (3H,t,CH<sub>3</sub>), 1.70 (2H,m,CH<sub>2</sub>), 1.75 (1H,m,CH), 1.95 (2H,m,CH<sub>2</sub>), 2.08 (1H,m,CH), 3.09 (3H,s, CH<sub>3</sub>), 3.68 (3H,s,CH<sub>3</sub>), 3.78 (1 H,dd,CH), 3.90 (1 H,dd,CH), 3.95 (1 H,m,CH), 4.15 (1 H,m,CH), 7.20 (1 H,d,CH), 8.29 (1 H,d,CH)

25 Diastereómero 2

Tiempo de Retención: 4.20 min

(M+H)<sup>+</sup> = 474.0

1H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 1.02 (3H,t,CH<sub>3</sub>), 1.51 (1H,m,CH), 1.75 (1H,m,CH), 1.95 (4H,m,2xCH<sub>2</sub>), 3.09 (3H,s,CH<sub>3</sub>), 3.68 (3H, s,CH<sub>3</sub>), 3.78 (1H,dd,CH), 3.85 (1H,dd,CH), 3.95 (1H,dd,CH), 4.20 (1H,m,CH), 7.20 (1H,d,CH), 8.29 (1H,d,CH).

**Ejemplo 5**

6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-fenil-etilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil- bencenosulfonamida

Este compuesto se preparó de forma análoga al Ejemplo 1, reemplazando (R)-(+)-alfa-etilbencilamina con la amina apropiada; [M+H]<sup>+</sup> 466. Tiempo de Retención 5.38 mins (Método C).

**Ejemplo 6**

35 6-Cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-[2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofurano-2-il)-propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-benceno sulfonamida

A una suspensión agitada de 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida (Intermedio A) (7 g, 17.91 mmol) en MeCN (2 ml) y EtOH (1 ml) bajo N<sub>2</sub> a RT, se le adicionó la sal ((R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetrahidro-furan-2-il)-propilamina para-toluenosulfonato (Intermedio E) (5.67 g, 17.91

mmol) y TEA (0.999 ml, 7.16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C, durante 16 horas. Se adicionó más TEA (2.48 ml, 17.91 mmol) y la reacción se calentó a 50°C, durante 1 hora, después a 60°C, durante 20 horas. Se adicionó más TEA (2.48 ml, 17.91 mmol) e Intermedio E (1.13g, 3.58 mmol) y la reacción se calentó a 60°C, durante 17.5 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se sometió a partición entre EtOAc y HCl 1M (ac). La capa acuosa se ajustó a pH 5 utilizando NaOH 2M (ac) y se extrajo utilizando EtOAc. Las capas de EtOAc se combinaron y lavaron con bicarbonato de sodio saturado (ac), agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se recristalizó a partir de tolueno para proporcionar un sólido de color marrón claro; [M+H]<sup>+</sup> 488.2. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 0.9 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.2 (3H, d, CH<sub>3</sub>), 1.3 (1H, m), 1.6 (3H, m), 1.9 (2H, m), 3.6 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.6 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.9 (2H, m), 4.0 (1H, m), 7.2 (1H, d), 8.1 (1H, d), 8.2 (1H, d), 9.5 (1H, s), 10.1 (1H, s).

### Ejemplo 6a

3-Cloro-2-(metoxi-metil-sulfamoil)-6-{2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidro-furan-2-il)-propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino}-fenolato(2-hidroxi-etil)-trimetil-amonio

A una solución agitada de 6-Cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-(2-[(R)-1-((2R, 5R)-5-metil-tetrahidrofurano-2-il)-propilamino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benceno sulfonamida (2.1 g, 4.3 mmol) en EtOAc (30 ml) e IPA (5 ml) en reflujo, se le adicionó una solución de 45% de hidróxido de colina en MeOH (1.213 ml, 4.3 mmol). Después de 20 minutos la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se continuó la agitación, durante 1 hora. El sólido cristalino de color amarillo se recolectó por filtración; [M+H]<sup>+</sup> 488.2 <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 0.9 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.2 (3H, d, CH<sub>3</sub>), 1.3 (1H, m), 1.5 (1H, m), 1.6 (2H, m), 1.9 (2H, m), 3.0 (3H, s), 3.1 (9H, s), 3.4 (2H, t), 3.6 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.9 (4H, m), 4.0 (1H, m), 5.3 (1H, t), 5.9 (1H, d), 7.7 (1H, d), 8.5 (1H, d), 9.6 (1H, s).

### Ejemplo 7

6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-piridin-2-il-propilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida

Este compuesto se preparó de forma análoga al Ejemplo 1, reemplazando la (R)-(+)-alfa-etilbencilamina con la amina apropiada; [M+H]<sup>+</sup> 481. Tiempo de Retención 1.06 mins (Método B).

### Ejemplo 8

6-Cloro-3-[2-(1-etil-propilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida

A una solución agitada de 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida (Intermedio A) (1 g, 2.56 mmol) en THF (20 ml), se le adicionó 3-aminopentano (0.596 ml, 5.12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C, durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se disolvió en EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con HCl 1 M (ac) y salmuera. La solución de EtOAc se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo*. El residuo se cristalizó a partir de tolueno para proporcionar un sólido; [M+H]<sup>+</sup> 432.1. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 0.9 (6H, t, 2xCH<sub>3</sub>), 1.5 (2H, m), 1.6 (2H, m), 3.0 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.6 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.9 (1 H, m), 7.2 (1 H, d), 8.1 (1H, d), 8.2 (1 H, d), 9.4 (1 H, s), 10.1 (1 H, s).

### Ejemplo 9

3-[2-((R)-sec-Butilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida

A una solución agitada de 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida (Intermedio A) (1 g, 2.56 mmol) en THF (20 ml), se le adicionó (R)-(-)-2-aminobutano (0.52 ml, 5.12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C, durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se disolvió en EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con HCl 1M (ac) y salmuera. La solución de EtOAc se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo*. El residuo se cristalizó a partir de tolueno para proporcionar un sólido; [M+H]<sup>+</sup> 418.2. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 0.9 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.2 (3H, d, CH<sub>3</sub>), 1.5 (2H, m), 3.0 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.6 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.0 (1 H, m), 7.2 (1H, d), 8.1 (1H, d), 8.3 (1 H, d), 9.4 (1 H, s), 10.1 (1H, s).

### Ejemplo 10

3-[2-((R)-sec-Butilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-6-cloro-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-bencenosulfonamida

A una solución agitada de 6-Cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-etilbencenosulfonamida (Intermedio FA) (100 mg, 0.25 mmol) en MeCN (1 ml) y EtOH (1 ml), se le adicionó (R)-(-)-2-Aminobutano (30.7 mg, 0.42 mmol) seguido por trietilamina (69 ml, 0.49 mmol). La mezcla de reacción se calentó a

70°C, durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se disolvió en EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con HCl 1M (ac) y se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con DCM para proporcionar un sólido de color blanco;  $[M+H]^+$  432.2.  $^1H$  NMR (DMSO) 0.9 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.2 (6H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 3.3 (2H, m), 3.7 (3H, s, CH<sub>3</sub>) 4.1 (1 H, m), 7.3 (1 H, d), 8.1 (1 H, d), 8.3 (1 H, d), 9.4 (1 H, s), 10.1 (1H, s).

### 5 Ejemplo 11

6-Cloro-2-hidroxi-N-metoxi-3-[2-((R)-1-metoximetil-2-metil-propilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-N-metil-bencenosulfonamida

A una solución agitada de trietilamina (1.192 ml, 8.55 mmol) y (R)-2-Amino-3-metil-butan-1-ol (Intermedio H) en EtOH (36 ml), se le adicionó 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida (Intermedio A) (1.67 g, 4.27 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85°C, durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se disolvió en EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con HCl 1 M (ac) y NaHCO<sub>3</sub> (ac). Las capas de NaHCO<sub>3</sub> (ac) se extrajeron con EtOAc. Las capas de EtOAc se combinaron y concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó utilizando cromatografía instantánea (0-10% de MeOH en DCM) para proporcionar un sólido de color marrón  $[M+H]^+$  462.0.

$^1H$  NMR (DMSO) 0.9 (6H, t, 2xCH<sub>3</sub>), 1.9 (1H, m), 3.0 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.3 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.5 (2H, m), 3.6 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.1 (1H, m), 7.3 (1 H, s), 8.1 (1H, d), 8.4 (1 H, d), 9.5 (1 H, s), 10.2 (1 H, s).

### Ejemplo 12

6-Cloro-N-etil-3-[2-(1-etil-propilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-bencenosulfonamida

A una solución agitada de 6-Cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-etilbencenosulfonamida (Intermedio FA) (100 mg, 0.25 mmol) en THF (2 ml) se adicionó 3-aminopentano (29 mg, 0.25 mmol) adicional y la reacción se calentó a 50°C, durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se disolvió en EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con 10% de ácido cítrico (ac), salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró *in vacuo* para proporcionar un sólido;  $[M+H]^+$  446.1.  $^1H$  NMR (DMSO) 0.9 (6H, t, 2xCH<sub>3</sub>), 1.2 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.5 (2H, m), 1.6 (2H, m), 3.3 (2H, m), 3.7 (3H, s, CH<sub>3</sub>) 3.9 (1 H, m), 7.2 (1H, d), 8.1 (1H, d), 8.3 (1H, d), 9.4 (1H, s), 10.2 (1H, s).

### Ejemplo 13

6-cloro-3-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida

6-Cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida (Intermedio A) (50 mg, 0.102 mmol) y 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilamina (34.0 mg, 0.203 mmol) se disolvieron en THF (1 ml). Se adicionó ácido metanosulfónico (7 ml, 0.108 mmol) a la solución y la mezcla resultante se calentó a 50°C, durante la noche (~18 hr). La solución se concentró *in vacuo* y se volvió a disolver el residuo en DMSO (900ml). La solución fue transferida a un vial de HPLC y se purificó utilizando sistema mass-directed prep utilizando 50-98% de acetonitrilo en agua (0.1 % de TFA). El solvente se eliminó a partir de la fracción purificada *in vacuo*. El residuo se volvió a disolver en MeOH, el solvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el compuesto base como un sólido de color naranja; MS m/z 512  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.21 (1 H, s), 9.70 (1 H, s), 9.43 (1 H, d), 8.01 (1 H, d), 7.30 (1 H, d), 6.05 (1 H, m), 3.64 (3H, s), 3.04 (3H, s).

Los compuestos de la siguiente clasificación (Tabla 2) se preparan mediante un método similar al del Ejemplo 1 utilizando los apropiados compuestos iniciales y aminas, las preparaciones de las que se describen en este documento o están disponibles comercialmente.

TABLA 2

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC/NMR	[M+H] <sup>+</sup>
2.1		6-Cloro-3-[2-((R)-1-furan-2-ilmetil-propilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	484
2.2		6-Cloro-3-[2-(1,2-dimetilpropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	432
2.3		N-Etil-2-hidroxi-N-metoxi-3-[2-((R)-1-(5-metil-furan-2-il)-propilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]-bencenosulfonamida	464
2.4		6-Cloro-3-[2-((R)-1-etoximetilpropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	462
2.5		6-Cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-[2-((R)-1-(5-metil-tiofen-2-il)-propilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-bencenosulfonamida	500
2.6		6-Cloro-3-[2-((S)-1-ciclopropiletilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	430
2.7		6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-pirazin-2-il-propilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	482
2.8		6-Cloro-2-hidroxi-N-metoxi-3-[2-((S)-2-metoxi-1-feniletilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-N-metilbencenosulfonamida	496
2.9		6-Cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-[2-((S)-1-metilbutilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-bencenosulfonamida	432

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC/NMR	[M+H] <sup>+</sup>
2.10		3-[2-((S)-sec-Butilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida	418
2.11		6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-tiofen-2-il-etilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	472
2.12		6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-tiofen-2-il-propilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida	486
2.13		<sup>1</sup> H NMR (DMSO) 1.05 (3H, t, CH <sub>3</sub> ), 1.3 (3H, t, CH <sub>3</sub> ), 1.7 (3H, m), 1.95 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 2.1 (1H, m, CH <sub>2</sub> ), 3.4 (2H, m, CH <sub>2</sub> O), 3.75 (3H, s, CH <sub>3</sub> O), 3.8 (1H, m), 3.9 (2H, m), 4.15 (1H, m), 7.15 (1H, d, ArH), 8.25 (1 H, d, ArH) 488	488
2.14		6-Cloro-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-3-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetrahydro-furan-2-il)-propilamino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino}-bencenosulfonamida	502
2.15		6-Cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-piridin-2-il-etilamino)-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida	467
2.16		3-[3,4-Dioxo-2-((R)-1-fenilpropilamino)-ciclobut-1-enilamino]-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-bencenosulfonamida	460
2.17		6-cloro-3-(2-(d ciclopropilmetilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	456
2.18		3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(isoxazolidina-2-sulfonil)-fenilamino]-4-((R)-1-piridin-2-il-propilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona	493

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC/NMR	[M+H] <sup>+</sup>
2.19		6-cloro-N-etil-2-hidroxi- 3-(2-(isopropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metoxibencenosulfonamida 1H NMR (DMSO) 1.2 (3H, t, CH3), 1.25 (6H, d, 2xCH3), 3.30 (2H, q, CH2), 3.70 (3H, s, CH3), 4.20 (1H, m, CH), 7.25 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.40 (1H, d), 9.40 (1H, s), 10.15 (1H, s)	418
2.20		(R)-6-cloro-2-hidroxi-3-(2-(1-hidroxiopropan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	420
2.21		(R)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-(2-(1-(5-metiltien-2-il)etilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)bencenosulfonamida	486
2.22		(R)-3-(4-cloro-2-hidroxi-3-(isoxazolidin-2-ilsulfonil)fenilamino)-4-(1-(5-metilfuran-2-il)propilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona	496
2.23		6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-3-(2-(1-metoxipropan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metilbencenosulfonamida 1H NMR (DMSO) 1.2 (3H, d, CH3), 3.0 (3H, s, CH3N), 3.35 (3H, s, CH3O), 3.42 (2H, m, CH2O), 3.62 (3H, s, CH3O), 4.35 (1H, m, CHN), 8.05 (1H, d, ArH), 8.56 (1H, d, ArH),	434
2.24		(R)-6-cloro-2-hidroxi-3-(2-(1-hidroxiбутан-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	434
2.25		3-(2-((1R,2R)-2-(benciloxi)ciclopentilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	536
2.26		6-cloro-3-(2-(1-etoxibutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	462

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC/NMR	[M+H] <sup>+</sup>
2.27		6-cloro-2-hidroxi-N-m etoxi-Nmetil-3-(2-(1-(6-metilpiridin-2-il)propilamino)-3,4-dioxociclobut- 1-enilamino)benzenosulfonamida 1H NMR (MeOD) 1.0 (3H, t, CH3), 2.05 (2H, m, CH2), 2.6 (3H, s, ArCH3) 3.1 (3H, s, CH3N), 3.7 (3H, s, CH3O), 5.3 (1 H, m, CHN), 7.2 (2H, 2 x ArH), 7.7 (1 H, t, ArH), 8.2 (1 H, d, ArH)	495
2.28		6-cloro-3-(2-(ciclopentilamino)- 3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-etil- 2-hidroxi-N-metoxibenzenosulfonamida	444
2.29		6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil- 3-(2-(1-(1-metil-1H-pirazol- 4-il)etilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino) benzenosulfonamida	470
2.30		(R)-6-cloro-3-(2-(1-(2- fluorofenil)propan-2-ilamino)- 3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2- hidroxi-N-metoxi-N-metilbenzenosulfonamida	498
2.31		6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(pirazin- 2-il)propilamino)ciclobut-1- enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi- N-metilbenzenosulfonamida	482
2.32		3-(4-cloro-2-hidroxi-3-((S)-4- hidroxiisoxazolidin-2-ilsulfonil) fenilamino)-4-((R)-1-((2R,5R)-5-metiltetrahidrofurano-2-il) propilamino)ciclobut-3- eno-1,2-diona	517
2.33		6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-3-(2-(1-metoxibutan- 2-ilamino)- 3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N- metilbenzenosulfonamida	448
2.34		(R)-6-cloro-2-hidroxi-3-(2-(1- hidroxi-3- metilbutan-2-ilamino)- 3,4-dioxociclobut-1- enilamino)-N-metoxi- N- metilbenzenosulfonamida	448

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC/NMR	[M+H] <sup>+</sup>
2.35		6-cloro-2-hidroxi- 3-(2-(isopropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metoxi- N-metilbencenosulfonamida  1H NMR (DMSO) 1.25 (6H, d, 2xCH <sub>3</sub> ), 3.05 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 3.65 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 4.20 (1H, m, CH), 7.30 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.40 (1H, d), 9.40 (1H, s), 10.15 (1H, s)	404
2.36		6-cloro-2-hidroxi-N-(2- metoxietoxi)-N-metil-3-(2-((R)- 1-((2R,5R)-5- metiltetrahidrofurano-2-il) propilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)bencenosulfonamida	532
2.37		3-(4-cloro-2-hidroxi-3-((R)-4-hidroxiisoxazolidin-2-ilsulfonil) fenilamino)-4-((R)-1-(5- metilfuran-2-il) propilamino) ciclobut-3-eno-1,2-diona	512
2.38		(S)-3-(2-(sec-butilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-6- cloro-N-etil-2-hidroxi-N-metoxibencenosulfonamida	432
2.39		(R)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi- 3-(2-(1-(3-metoxifenil) etilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metilbencenosulfonamida	496
2.40		6-cloro-3-(2-(1-etoxi-3-metilbutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2- hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	476
2.41		6-cloro-3-(2-(1-(4-fluorofenil) propan-2-ilamino)- 3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2- hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	498
2.42		6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(pentan-2-ilamino)ciclobut-1-enilamino)-2- hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	432

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC/NMR	[M+H] <sup>+</sup>
2.43		(R)-6-cloro-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-3-(2-(1-(5-metilfuran-2-il)propilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzenosulfonamida	498
2.44		(R)-6-cloro-3-(2-(1-etoxipropan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbenzenosulfonamida	448/450
2.45		6-cloro-3-(2-(3,3-dimetilbutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbenzenosulfonamida	446
2.46		(R)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-(2-(3-metilbutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzenosulfonamida	432
2.47		(S)-6-cloro-3-(2-(1-etoxipropan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbenzenosulfonamida	448/450
2.48		(S)-6-cloro-3-(2-(1-(2-fluorofenil)propan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbenzenosulfonamida	498
2.49		(R)-6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(piridin-2-il)propilamino)ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxibenzenosulfonamida	495
2.50		6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(piridin-3-il)propilamino)ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbenzenosulfonamida 1H NMR (MeOD) 1.03 (3H, t, CH3), 2.05 (2H, m, CH2), 3.08 (3H, s, CH3N), 3.68 (3H, s, CH3O), 5.3 (1H, t, CHN). 7.18 (1H, d, ArH), 7.5 (1H, m, ArH), 7.9 (1H, d, ArH), 8.28 (1H, d, ArH), 8.5 (1H, d, ArH), 8.62 (1H, s, ArH).	481

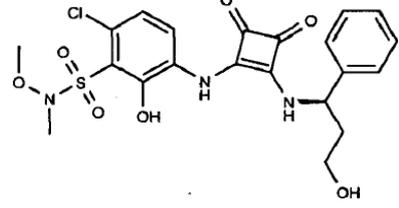
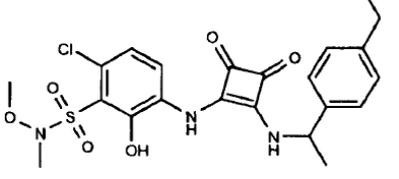
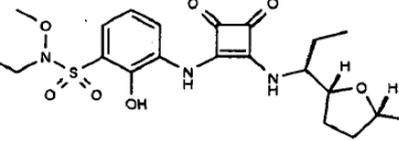
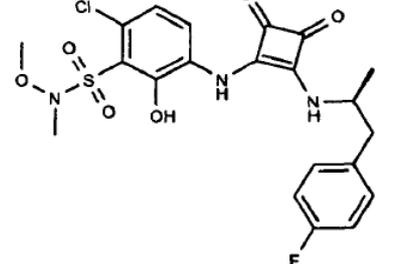
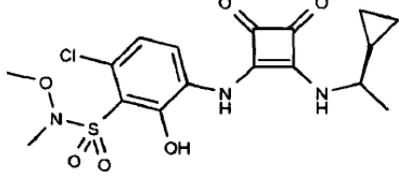
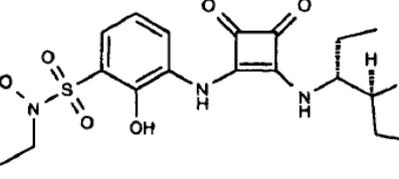
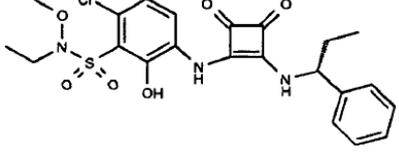
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC/NMR	[M+H] <sup>+</sup>
2.51		(S)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi- N-metil-3-(2-(1-(1-metil-1Hpirazol- 4-il)etilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino) bencenosulfonamida	470
2.52		(R)-3-(2-(1-(benciloxi)butan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi- N-metilbencenosulfonamida	524
2.53		(R)-6-cloro-3-(2-(1-(4- fluorofenil)propan-2-ilamino)- 3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2- hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	498
2.54		(S)-6-cloro-3-(2-(3,3- dimetilbutan-2-ilamino)- 3,4- dioxociclobut-1-enilamino)-2- hidroxi-N- metoxi-N-metilbencenosulfonamida	446
2.55		6-cloro-3-(2-(1-(2-fluorofenil) propan-2-ilamino)- 3,4- dioxociclobut-1-enilamino)-2- hidroxi-N- metoxi-N-metilbencenosulfonamida	498
2.56		(S)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi- N-metil-3-(2-(3- metil butan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino) bencenosulfonamida	432
2.57		6-cloro-3-(2-(heptan-4-ilamino)- 3,4-d ioxociclobut-1-enilamino)-2- hidroxi-N-metoxi-N- metilbencenosulfonamida	460

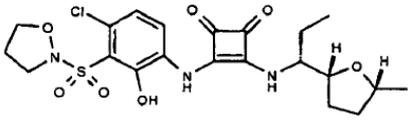
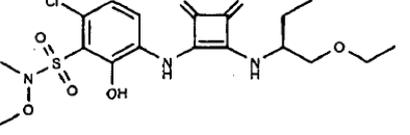
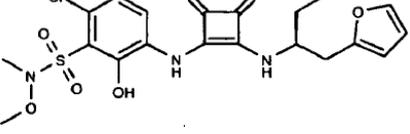
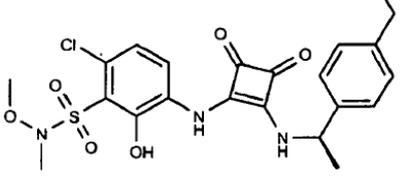
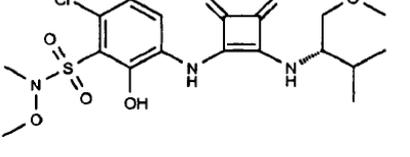
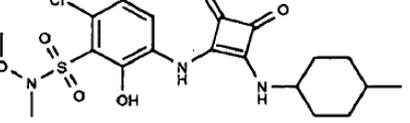
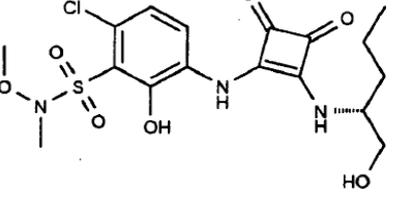
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC/NMR	[M+H] <sup>+</sup>
2.58		(R)-6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1- feniletilamino) ciclobut-1- enilamino)-N-etil-2-hidroxi-N-metoxibencenosulfonamida  <sup>1</sup> H NMR (DMSO) 1.20 (3H, t, CH <sub>3</sub> ), 1.60 (3H, d, CH <sub>3</sub> ), 3.30 (2H, q, CH <sub>2</sub> ), 3.70 (3H, s, CH <sub>3</sub> ), 5.35 (1H, m, CH), 7.25 (1H, d), 7.30 (1H, m), 7.40 (4H, m), 8.10 (1H, d), 8.80 (1H, d), 9.40 (1H, s), 10.15 (1H, s)	480
2.59		(R)-6-cloro-3-(2-(1-(4- fluorofenil)etilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2- hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	484
2.60		6-cloro-3-(2-(ciclopentilamino)- 3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2- hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	430
2.61		(R)-6-cloro-3-(3,4-dioxo- 2-(pentan-2-ilamino)ciclobut-1- enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi- N-metilbencenosulfonamida	432
2.62		(S)-6-cloro-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi- 3-(2-(1-metoxibutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)bencenosulfonamida	462
2.63		3-(4-cloro-2-hidroxi-3-((R)-4- hidroxiisoxazolidin-2-ilsulfonil) fenilamino)-4-((R)-1-((2R,5R)-5-metiltetrahidrofurano-2-il) propilamino)ciclobut-3-eno-1,2- diona	517
2.64		(S)-6-cloro-2-hidroxi-3-(2-(1- hidroxiopropan-2-ilamino)-3,4- dioxociclobut-1-enilamino)-N-metoxi- N-metilbencenosulfonamida	420
2.65		(S)-6-cloro-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi- 3-(2-(2-metoxi-1- feniletilamino)-3,4- dioxociclobut-1-enilamino) bencenosulfonamida	510

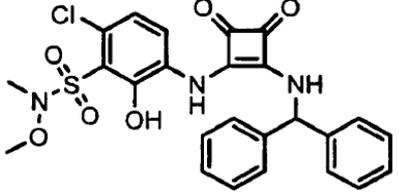
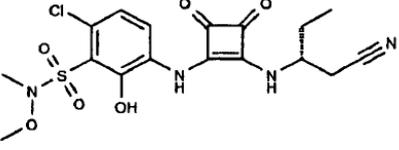
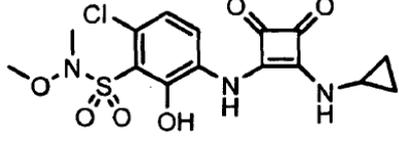
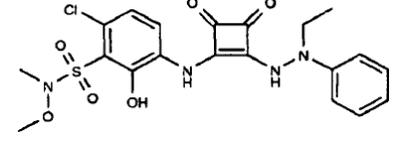
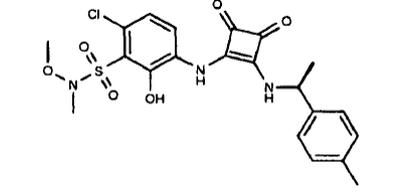
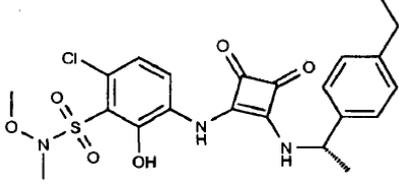
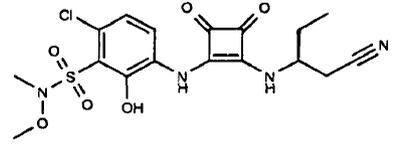
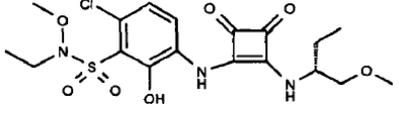
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC/NMR	[M+H] <sup>+</sup>
2.66		(R)-6-cloro-2-hidroxi-3-(2-(3- hidroxi-1- fenilpropilamino)-3,4- dioxociclobut-1-enilamino)- N-metoxi- N-metilbencenosulfonamida	496
2.67		6-cloro-3-(2-(1-(4-etilfenil) etilamino)-3,4- dioxociclobut-1- enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi- N-metilbencenosulfonamida	494
2.68		N-etil-2-hidroxi-N-metoxi- 3-(2-((R)-1-((2R,5R)-5- metiltetrahidrofurano-2-il) propilamino)-3,4- dioxociclobut-1- enilamino) bencenosulfonamida	468
2.69		(S)-6-cloro-3-(2-(1-(4- fluorofenil)propan-2- ilamino)- 3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2- hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	498
2.70		(R)-6-cloro-3-(2-(1-ciclopropiletilamino)-3,4- dioxociclobut-1-enilamino)-2- hidroxi-N-metoxi-N- metilbencenosulfonamida	430
2.71		3-(3,4-dioxo-2-((R)- 1-((S)-tetrahidrofurano-2-il) propilamino)ciclobut-1- enilamino)-N-etil-2- hidroxi-N-metoxibencenosulfonamida  <sup>1</sup> H NMR (DMSO) 0.95 (3H, t, CH <sub>3</sub> ), 1.2 (3H, t, CH <sub>3</sub> ), 1.6 (2H, m), 1.7 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.95 (1H, m), 3.1 (2H, m, CH <sub>2</sub> N), 3.65 (1H, m, CHN), 3.8 (3H, s, CH <sub>3</sub> ON), 3.9 (1H, m, CHO), 4.1 (2H, m, CH <sub>2</sub> O), 7.4 (1H, d, ArH), 8.0 (1H, d, ArH), 8.3 (1H, d, ArH)	464
2.72		(R)-6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1- fenilpropilamino)ciclobut-1-enilamino)-N-etil-2- hidroxi-N-metoxibencenosulfonamida	494

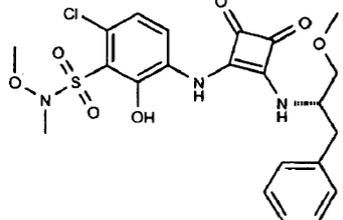
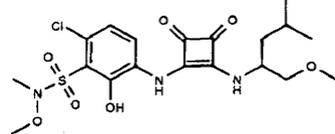
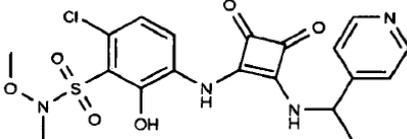
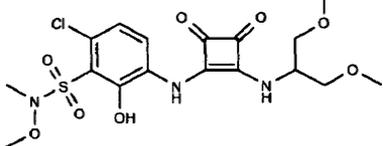
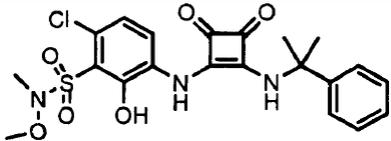
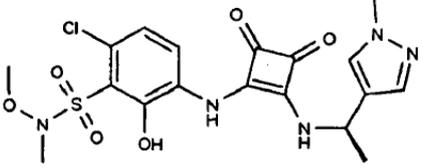
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC/NMR	[M+H] <sup>+</sup>
2.73		3-(4-cloro-2-hidroxi- 3-(isoxazolidin-2-ilsulfonil) fenilamino)-4-((R)-1-((2R,5R)-5-metiltetrahidrofurano-2-il) propilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona	493
2.74		6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-Nmetil- 3-(2-(2-metilciclohexilamino)-3,4- dioxociclobut-1-enilamino) bencenosulfonamida	458
2.75		(S)-6-cloro-3-(2-(1-etoxibutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	462
2.76		(S)-6-cloro-3-(2-(1-(furan-2-il) butan-2-ilamino)-3,4- dioxociclobut-1-enilamino)-2- hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	484
2.77		(R)-6-cloro-3-(2-(1-(4-etilfenil) etilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi- N-metilbencenosulfonamida	494
2.78		(S)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi- 3-(2-(1-metoxi-3-metilbutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metilbencenosulfonamida	462
2.79		6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-Nmetil- 3-(2-(4-metilciclohexilamino)-3,4- dioxociclobut-1-enilamino) bencenosulfonamida	458
2.80		(R)-6-cloro-2-hidroxi-3-(2-(2- hidroxi-pentan-2-ilamino)-3,4- dioxociclobut-1-enilamino)-N-metoxi- N-metilbencenosulfonamida	448

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC/NMR	[M+H] <sup>+</sup>
2.81		3-(2-(benzidrilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	528
2.82		(R)-6-cloro-3-(2-(1-cianobutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	443/445
2.83		6-cloro-3-(2-(ciclopropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	402
2.84		6-cloro-3-(2-(2-etil-2-fenilhidrazinil)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	481
2.85		(S)-6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-poliiletilamino)ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	480
2.86		(S)-6-cloro-3-(2-(1-(4-etilfenil)etilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	494
2.87		(S)-6-cloro-3-(2-(1-cianobutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	443/445
2.88		(R)-6-cloro-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-3-(2-(1-metoxibutan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)bencenosulfonamida	462

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC/NMR	[M+H] <sup>+</sup>
2.89		6-cloro-2-hidroxi-3-(2-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexilamino)-3,4- dioxociclobut-1-enilamino)-N-metoxi- N-metilbencenosulfonamida	460
2.90		(S)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi- 3-(2-(1-metoxi-3-fenilpropan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metilbencenosulfonamida	510
2.91		(S)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi- 3-(2-(1-metoxi-4-metilpentan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-metilbencenosulfonamida	476
2.92		6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(piridin- 4-il)etilamino)ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi- N-metilbencenosulfonamida	467
2.93		6-cloro-3-(2-(1,3- dimetoxipropan-2-ilamino)-3,4-dioxociclobut-2-enilamino)-2- hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	464
2.94		6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(2- fenilpropan-2-ilamino)ciclobut- 1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi- N-metilbencenosulfonamida	480
2.95		(R)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi- N-metil-3-(2-(1-(1-metil-1Hpirazol- 4-il)etilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino) bencenosulfonamida	470
2.96		6-cloro-2-hidroxi-3-(2-(2- hidroxiciclohexilamino)-3,4- dioxociclobut-1-enilamino)-N-metoxi- N-metilbencenosulfonamida	460

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC/NMR	[M+H] <sup>+</sup>
2.97		(S)-6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(pirazin-2-il)propilamino)ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	482

Preparación de los compuestos intermedios

Intermedio A

- 5 6-Cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida

Etapa 1: Metoxi-metil-amida del ácido 2-tert-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfónico

- 10 La N,O-dimetilhidroxilamina (1.98 g, 2 equiv) se suspendió en THF seco (20 ml) y se enfrió a 0°C en un baño de hielo mientras que se agita vigorosamente. Se adicionó trietilamina (4.51 ml, 2 equiv) manteniendo la temperatura a 0°C, seguido por la adición gota a gota de 2-tert-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfonil cloruro (US 2007/0249672 página 9) (5 g, 16.22 mmol, 1 equiv) en THF (10ml), durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C, durante 1 h y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se filtró y se concentró *in vacuo* y el sólido resultante se disolvió en EtOAc (75 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), salmuera sat. (30 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto base como un sólido; [M+H]<sup>+</sup> 333.

- 15 Etapa 2: 3-Amino-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida

- 20 La metoxi-metil-amida del ácido 2-tert-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfónico (4.8 g, 14.42 mmol) en dioxano (55 ml) y agua (20 ml) se trató con ácido sulfúrico concentrado (20 ml) adicionado gota a gota, durante 30 minutos manteniendo la temperatura <30°C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo, durante 2.5 h y a continuación se dejó enfriar a RT. Se eliminó el dioxano *in vacuo* y el residuo acuoso resultante fue basificado con solución de NaHCO<sub>3</sub> sat. (250 ml) a pH 12. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 100ml) salmuera sat. (100 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *in vacuo*, para proporcionar el compuesto base como un sólido de color marrón; [M+H]<sup>+</sup> 266.

Etapa 3: 6-Cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida

- 25 Una solución de 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (2.83 g, 1.2 equiv) en etanol (30 ml) se trató con TEA (1.54 g, 1.1 equiv) y la mezcla de reacción se calentó a 45°C. Se adicionó en porciones 3-Amino-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metilbencenosulfonamida (3.7 g, 1 equiv), durante 30 minutos, con agitación vigorosa, manteniendo la mezcla de reacción a 45°C. La mezcla de reacción se agitó a 45°C, durante 1 hora y a continuación se dejó enfriar a RT. El solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se sometió a partición entre EtOAc (600 ml) y agua (2 x 200 ml). La porción acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 200 ml) y se dejaron reposar durante la noche. El sólido resultante se recolectó por filtración y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto base. El licor madre se evaporó para proporcionar un sólido oleoso amarillo/marrón que se trituró con etanol (100 ml). El sólido se recolectó por filtración, se lavó con EtOH y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto base; [M+H]<sup>+</sup> 390.

Intermedio B

- 35 (R)-1-(5-Metil-furan-2-il)-propilamina p-tolueno sulfonato

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en US 2004/0209946 página 19.

Intermedio C

(S)-(Tetrahidro-tiofen-3-il)amina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis (1992), (10), 947-9.

## Intermedio DA

(R)-1-(Tetrahydro-furan-2-il)-propilamina

Etapa 1: (R)-N-metoxi-N-metiltetrahydrofurano-2-carboxamida

5 A una solución fría (0 °C) de ácido (R) tetrahydrofuroico (25 g, 215 mmol, 1 equiv) en DCM (600 ml), se le adicionó TEA (30 ml, 1 equiv), EDCI (61.9 g, 1.5 equiv), N,O-dimetilhidroxilamina (21 g, 1 equiv) seguido por DMAP (0.263 g, 0.01 equiv). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche y a continuación se lavó con HCl 1 M y NaOH 1 M. La porción orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto base; [M+H]<sup>+</sup> 160, NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.9 (1 H, m), 2.05 (2H, m), 2.2 (1H, m), 3.2 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 3.7 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.9 (1 H, m, CHO), 4.05 (1 H, m, CHO), 4.8 (1 H, m, CHO).

10 Etapa 2: (R)-1-(tetrahydrofurano-2-il) propan-1-ona

15 A una solución fría (0 °C) de (R)-N-metoxi-N-metiltetrahydrofurano-2-carboxamida (20.15 g, 1 equiv) en THF (250 ml), se le adicionó bromuro de etil magnesio (44.3 ml de una solución 3M en THF, 1.05 equiv). La reacción se agitó a -78°C, durante 1 h y a continuación se apagó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se adicionó EtOAc y la porción orgánica se separó y se lavó adicionalmente con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto base; NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.05 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.9 (3H, m), 2.2 (1H, m, CH), 2.6 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.95 (2H, CH<sub>2</sub>O), 4.3 (1 H, m, CHO).

Etapa 3: (R)-1-(tetrahydrofurano-2-il)propan-1-ol

20 A una solución fría (0 °C) de (R)-1-(tetrahydrofurano-2-il) propan-1-ona (16.16 g, 1 equiv) en MeOH, se le adicionó en porciones tetrahydroborato de sodio (4.77 g, 1 equiv). Después de la agitación a 0°C, durante 1 hora, la reacción se apagó con HCl 5M y se dejó agitar por otros 10 minutos. La mezcla se concentró *in vacuo* para eliminar el MeOH y se adicionaron EtOAc y agua. La porción orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto base.

Etapa 4: (2R)-2-(1-azidopropil) tetrahydrofurano

25 A una solución fría (0 °C) de (R)-1-(tetrahydrofurano-2-il)propan-1-ol (13.78 g, 1 equiv) en DCM (250 ml), se le adicionó TEA (16.07 g, 1.5 equiv) y metanosulfonil cloruro (18.19 g, 1.5 equiv). La reacción se agitó a 0°C. Después de 50 min, la reacción se apagó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac.. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac., se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y concentró *in vacuo*. La reacción se dejó enfriar y se sometió a partición entre salmuera y EtOAc. La porción acuosa se separó y además se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación del producto crudo por medio de cromatografía en sílica proporciona el compuesto base. 1.05 (3H, m, CH<sub>3</sub> de dos diastereómeros), 1.6 (3H, m), 1.95 (3H, m), 3.05 (0.5 H, m, CHN<sub>3</sub> de un diastereómero), 3.45 (0.5 H, m, CHN<sub>3</sub> de un diastereómero), 3.8 (1 H, m, CHO), 3.9 (2H, m, CH<sub>2</sub>O).

Etapa 5: (R)-1-(tetrahydrofurano-2-il)propan-1-amina

35 Una solución de (2R)-2-(1-azidopropil)tetrahydrofurano (1.9 g, 12.24 mmol, 1 equiv) en EtOH/AcOH (105 ml de una mezcla 100:5) y 10 % de Pd/C CATCart (12.24 mmol, 1 equiv) se colocó bajo una presión positiva de hidrógeno, durante 8 horas. La mezcla del producto se concentró *in vacuo* y se diluyó con DCM. La mezcla se pasó por un cartucho SCX-2 de 10 g (carga de la resina 0.67 mmol/g), eluyendo con metanol seguido por amoníaco 2M en EtOH. Las fracciones apropiadas se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto base. 1.0 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.3 (1 H, m), 1.6 (2H, m), 1.9 (3H, m), 2.6 (0.5H, m, CHNH<sub>2</sub> de un diastereómero), 2.8 (0.5H, m, CHNH<sub>2</sub> de un diastereómero), 3.6 (1H, m, CHO), 3.75 (1H, m, CHO), 3.85 (1 H, m, CHO).

## Intermedio DB

(R)-1-(Tetrahydro-furan-2-il)-propilamina

Etapa 1: (R)-2-((R)-1-Azidopropil) tetrahydrofurano

45 Este compuesto se preparó a partir de (S)-(R)-1-(tetrahydro-furan-2-il)-propan-1-ol de forma análoga al (2R)-2-(1-azidopropil) tetrahydrofurano (Intermedio DA, etapa 4).

Etapa 2: tert-Butil (R)-1-((R)-tetrahydrofurano-2-il)propilcarbamato

- 5 A una solución de (R)-2-((R)-1-azidopropil) tetrahidrofurano (etapa 1) (2.11 g, 13.6 mmol) en THF (60 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml), se le adicionó trifetilfosfina (4.28 g, 16.32 mmol). La reacción se calentó a 50°C, durante la noche y a continuación se dejó enfriar a RT. Se adicionaron bicarbonato de sodio (11.42 g, 136 mmol) y Boc-anhidro (4.16 g, 19.04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40°C. La reacción se dejó enfriar a RT y se adicionó EtOAc. Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron *in vacuo*. La mezcla del producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (40g) eluyendo con EtOAc/iso-hexano (gradiente 0-40 %) para proporcionar el producto base; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.98 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.45 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.6 (3H, m), 1.9 (3H, m), 3.5 (1 H, m), 3.7 (1 H, m), 3.85 (2H, m), 4.6 (1H, m).
- 10 Etapa 3: (R)-1-((R)-tetrahidrofurano-2-il)propan-1-amina
- A una solución de tert-butil (R)-1-((R)-tetrahidrofurano-2-il)propilcarbamato (2.67 g, 11.64 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml), se le adicionó HCl 5M (5 ml). A continuación, la reacción se calentó a 70°C, durante 5.5 horas y después se enfrió a RT, la mezcla se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto base; <sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ 1.09 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.7 (3H, m), 2.0 (2H, m), 2.15 (1H, m), 3.0 (1H, m), 3.88 (3H, m).
- 15 Intermedio DC
- 1-(6-metilpiridin-2-il)propan-1-amina
- Este compuesto se preparó a partir de 1-(6-metil-piridin-2-il)-propan-1-ol análogamente al (R)-1-(tetrahidrofurano-2-il)-propilamina (Intermedio DB). La etapa de desprotección final se llevó a cabo utilizando 5% de TFA en DCM; [M+H]<sup>+</sup> 151.
- 20 Intermedio DD
- 1-(piridin-3-il)propan-1-amina
- Este compuesto se preparó a partir del 1-piridin-3-il-propan-1-ol análogamente al (R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)-propilamina (Intermedio DB). La etapa de desprotección final se llevó a cabo utilizando 5% de TFA en DCM; [M+H]<sup>+</sup> 136.
- 25 Intermedio E
- Sal ((R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetrahidro-furan-2-il)-propilamina para-toluenosulfonato
- Etapa 1: tert-butil éster del ácido [(R)-1-(5-metil-furan-2-il)-propil]-carbámico
- 30 Una solución enfriada con hielo de sal (R)-1-(5-metil-furan-2-il)-propilamina PTSA (591 mg, 1.90 mmol) (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en US 2004/0209946 (página 19) y Et<sub>3</sub>N (0.264 ml, 1.90 mmol) en MeCN seco (4 ml) se trató con BOC anhidro (456 mg, 2.09 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, durante 30 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente. El solvente se evaporó *in vacuo* y el aceite resultante se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con HCl 1M (10 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 ml), salmuera (10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo*. El aceite resultante se disolvió en un volumen mínimo de EtOH y se trituró con EtOAc/Et<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto base; [M+H]<sup>+</sup> 332
- 35 Etapa 2: Se adicionó tert-butil éster del ácido [(R)-1-(2R, 5R)-(5-metil-tetrahidro-furan-2-il)-propil]-carbámico, 10% de Pd/C (55 mg), a una solución de tert-butil éster del ácido [(R)-1-(2R,5R)-(5-metil-furan-2-il)-propil]-carbámico (453 mg, 1.89 mmol) en MeOH seco (20 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla resultante se colocó bajo un atmósfera positiva de hidrógeno y se agitó vigorosamente. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado fue reducido *in vacuo* para proporcionar el compuesto base como una mezcla de dos diastereómeros.
- 40 Etapa 3: sal ((R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetrahidro-furan-2-il)-propilamina para-toluenosulfonato. A una solución enfriada con hielo de tert-butil éster del ácido [(R)-1-(2R,5R)-(5-metil)-tetrahidro-furan-2-il)-propil]-carbámico (416 mg, 1.71 mmol) en DCM seco (4 ml), se le adicionó TFA (200 ml, 1.41 mmol) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado. La porción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y a continuación, se le adicionó ácido para-toluenosulfónico (147 mg, 0.77 mmol). Después de la agitación, el solvente se eliminó *in vacuo* y la recristalización a partir de MeCN proporciona el compuesto base como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 0.90 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.20 (3H, d, CH<sub>3</sub>), 1.45 (2H, m, 2xCH), 1.59 (1H, m, CH), 1.65 (1H, m, CH), 1.95 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.30 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.93 (1H, m, CH), 3.75 (1H, dd, CH), 3.95 (1H, m, CH), 7.10 (2H, d, 2xCH), 7.48 (2H, d, 2xCH), 7.75 (3H, s, NH<sub>3</sub>+).
- 45

## Intermedio FA

6-Cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-etil-bencenosulfonamida

Etapa 1: Etil-metoxi-amida del ácido 2-tert-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfónico

5 N-Etil-O-metilhidroxilamina clorhidrato (Intermedio G) (3.39 g, 30.4 mmol) se suspendió en THF seco (20 ml) y se enfrió a 0°C en un baño de hielo mientras que se agitaba. Se le adicionó TEA (4.24 ml, 30.4 mmol), seguido por la adición gota a gota de 2-tert-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfonil cloruro (US 2007/0249672 página 9) (4.68 g, 15.19 mmol) en THF (10ml)), durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con 0-10% de EtOAc en iso-hexano, para producir un sólido de color blanco [M+H]<sup>+</sup> 347.2

Etapa 2: 3-Amino-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-etil-bencenosulfonamida

15 La etil-metoxi-amida del ácido 2-tert-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfónico (2.7 g, 7.78 mmol) en dioxano (15 ml) se trató con una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (3.5 ml) y agua (3.5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C, durante un total de 8 h y a continuación se dejó enfriar a RT. Se eliminó el dioxano *in vacuo* y la mezcla acuosa resultante se trató con NaOH 1M (ac) hasta que alcanzó un pH 7. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto base como un sólido de color marrón; [M+H]<sup>+</sup> 281.1.

Etapa 3: 6-Cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-etil-bencenosulfonamida

20 Una solución de 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (0.30 g, 1.76 mmol) en etanol (5 ml) se trató con TEA (250 µl, 1.80 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 45°C. Una solución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-etil-bencenosulfonamida (0.58 g, 2.07 mmol) en EtOH (5 ml), se le adicionó gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 45°C, durante 1 hora y a continuación se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó utilizando cromatografía instantánea (50% de EtOAc en iso-hexano) para proporcionar un sólido [M+H]<sup>+</sup> 405.2.

## Intermedio FB

25 3-(4-Cloro-2-hidroxi-3-(isoxazolidin-2-ilsulfonil)fenilamino)-4-etoxiciclobut-3-eno-1,2-diona

Este compuesto se preparó de forma análoga al 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-etil-bencenosulfonamida (Intermedio FA) reemplazando la N-etil-O-metilhidroxilamina clorhidrato (Intermedio G) con la isoxazolidina clorhidrato. [M+H]<sup>+</sup> 402.9

## Intermedio FC y FD

30 Particularmente, estos compuestos 3-[4-cloro-2-hidroxi-3-((S)-4-hidroxi-isoxazolidina-2-sulfonil)-fenilamino]-4-etoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona (Intermedio FC) y 3-[4-cloro-2-hidroxi-3-((R)-4-hidroxi-isoxazolidina-2-sulfonil)-fenilamino]-4-etoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona (Intermedio FD) se preparan de forma análoga al 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-etil-bencenosulfonamida (Intermedio FA) reemplazando la N-etil-O-metilhidroxilamina clorhidrato (Intermedio G) con las sales clorhidrato de ya sea (S)-isoxazolidin-4-ol (Intermedio I) o (R)-Isioxazolidin-4-ol (Intermedio J). [M+H]<sup>+</sup> 418.9 y [M+H]<sup>+</sup> 418.9.

## Intermedio FE

6-Cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-(2-metoxi-etoxi)-N-metil-bencenosulfonamida

40 Este compuesto se preparó de forma análoga al 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-etil-bencenosulfonamida (Intermedio FA), reemplazando la N-etil-O-metilhidroxilamina clorhidrato (Intermedio G) con la O-(2-Metoxi-etil)-N-metil-hidroxilamina (Intermedio K). [M+H]<sup>+</sup> 435

## Intermedio G

N-Etil-O-metil-hidroxilamina clorhidrato

Etapa 1: éster etílico del ácido N-metoxi carbámico

Una mezcla agitada de etil cloroformato (10.78 g, 99 mmol) y O-metilhidroxilamina clorhidrato (12.4 g, 148 mmol) en DCM (400 ml) se enfrió utilizando un baño de hielo seco-acetonitrilo. Se le adicionó gota a gota TEA (25.05 g, 248 mmol), durante 10 minutos, y el enfriamiento se mantuvo por otros 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se lavó con HCl 1 M (ac), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo*, para proporcionar una mezcla de aceite y sólido. El aceite se aisló, y el NMR fue consistente con el producto propuesto; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.3 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 3.7 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.2 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 7.3 (1 H, s)

Etapa 2: N-Etil-O-metil-hidroxilamina clorhidrato

Una mezcla agitada de éster etílico del ácido N-metoxi carbámico (10.45 g, 88 mmol) en DMF (50 ml) se enfrió utilizando un baño de hielo. Se le adicionó en porciones, hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite) (3.65 g, 91 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se le adicionó en porciones, bromoetano (9.56 g, 88 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C, durante 4 horas. La mezcla se sometió a partición entre H<sub>2</sub>O y EtOAc/Et<sub>2</sub>O 1:1. La capa orgánica se lavó con más H<sub>2</sub>O, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró *in vacuo*, para proporcionar un aceite. El aceite se calentó a 65°C, durante 5 horas en una mezcla de KOH (12.4 g, 221 mmol), H<sub>2</sub>O (15 ml) y EtOH (15 ml). La solución resultante se destiló en HCl 2M (ac), y se concentró *in vacuo*, para proporcionar un aceite. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.2 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 3.2 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 3.9 (3H; s, CH<sub>3</sub>), 12.1 (2H, s)

Intermedio H

(R)-2-Amino-3-metil-butan-1-ol

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 957257, Ejemplo 7.

Intermedio I y J

(S)-Isoxazolidin-4-ol y (R)-Isoxazolidin-4-ol

Concretamente, estos compuestos (S)-isoxazolidin-4-ol (Intermedio I) y (R)-Isoxazolidin-4-ol (Intermedio J) se preparan de acuerdo con el procedimiento de Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic (2001), 11 (4-6), 255-263.

Intermedio K

O-(2-Metoxi-etil)-N-metil-hidroxilamina

Este compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en "Preparation of 7-aminopyrazolo[1,5-a]pyrimidines as agricultural fungicides and pesticides. Ger. Offen. (2003), 50 pp. DE 10223917 página 42.

Intermedio L3-(2-Etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi bencenosulfonamida

Etapa 1: 3-Amino-N-etil-2-hidroxi-N-metoxibencenosulfonamida:

Una dispersión de 10% de Pd/C (200 mg) en una solución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-etil-bencenosulfonamida (Int. FA etapa 2) (400 mg, 1.425 mmol) en EtOH (50 ml) se colocó bajo una presión positiva de hidrógeno a 0.5 bar por encima de la presión atmosférica. Después de 5 horas, el catalizador se eliminó por filtración a través de Celite® (material de filtración), y el filtrado fue reducido *in vacuo*. El sólido resultante se utilizó en la siguiente etapa, sin una purificación adicional.

Etapa 2: 3-(2-Etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi bencenosulfonamida

Este compuesto se preparó de forma análoga al 6-Cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida (Intermedio A, etapa 3) reemplazando la 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida con la 3-amino-N-etil-2-hidroxi-N-metoxibencenosulfonamida (etapa 1). [M+H]<sup>+</sup> 371

Intermedio M

1-(Pirazin-2-il)propan-1-amina

Etapa 1: 2-(1-Azidopropil) pirazina

El compuesto base se prepara a partir de 1-(pirazin-2-il)propan-1-ol (preparado de acuerdo con el procedimiento de "Some reactions of mono substituted pyrazine monoxides" Journal of Heterocyclic Chemistry (1982), 19(5), 1061-7, Compuesto 18) de forma análoga al (2R)-2-(1-azidopropil)tetrahydrofurano (Intermedio DA, etapa 4).

Etapa 2: 1-(Pirazin-2-il)propan-1-amina

La 2-(1-azidopropil)pirazina (56 mg) se disolvió en THF (5 ml) y agua (1 ml) y se adicionó PS-PPh<sub>3</sub> (225 mg). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se dejó agitar por aprox. 20 horas. La mezcla se filtró con vacío y se aclaró con DCM (se formó un precipitado y se volvió a disolver con MeOH) luego MeOH. El filtrado se evaporó para producir el compuesto base como un aceite de color amarillo que se utilizó sin una purificación adicional. [M+H]<sup>+</sup> 138.

## Intermedio N

## (S)-1-metoxi-4-metilpentan-2-amina

Se adicionó (S)-2-amino-4-metilpentan-1-ol (0.276ml, 2.133mmol), a una suspensión de KH enfriada en baño de hielo (267mg, 2.327mmol) en THF (10ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante ~10 minutos y a continuación se trató con MeI (0.121 ml, 1.939mmol). Después de la agitación durante 30 minutos, la mezcla de reacción se apagó por medio de la adición de NH<sub>4</sub>Cl (ac) saturado (~20 ml) y se extrajo con EtOAc (25ml x2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron bajo vacío y el filtrado se evaporó para proporcionar un aceite de color naranja. El aceite se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con 10% (NH<sub>3</sub> 2M en MeOH)/DCM para proporcionar el compuesto base que se utilizó sin una purificación adicional.

## Intermedio O

## (R)-1-(piridin-2-il)propan-1-amina

Etapa 1: (S,E)-3-Metil-N-(piridin-2-ilmetileno)1-(trimetilsililoxi) butan-2-amina

A una solución de piridil-2-carboxaldehído (14.22 g, 133 mmol) y (R)-Valinol (13.7 g, 133 mmol) en DCM (150 ml), se le adicionó MgSO<sub>4</sub> (63.9 g, 531 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se filtró para eliminar MgSO<sub>4</sub> y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en DCM (150 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se adicionaron TEA (14.78 g, 146 mmol) y TMSCl (15.87 g, 146 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se recogió en Et<sub>2</sub>O:ciclohexano 1:1. El sólido se filtró completamente y los filtrados se concentraron para proporcionar el compuesto base como un aceite de color marrón/naranja.

Etapa 2: (S)-3-metil-2-((R)-1-(piridin-2-il)propilamino)butan-1-ol

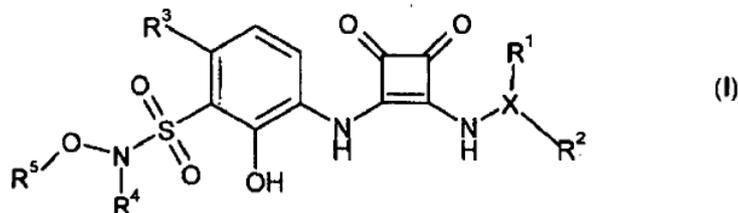
A una solución de imina (10.78 g, 40.8 mmol) en THF (100 ml) enfriada a -78°C, se le adicionó una solución de etil litio (26.4 ml, 1.7 M en dibutil éter). La mezcla se agitó a -78°C y después de 1 h, se adicionó HCl 5M y la agitación se continuó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. Las capas orgánica y acuosa se separaron y la capa acuosa se extrajo después con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto base que se utilizó sin una purificación adicional. [M+H]<sup>+</sup> 223.1.

Etapa 3: (R)-1-(piridin-2-il)propan-1-amina

A una solución de (S)-3-metil-2-((R)-1-(piridin-2-il)propilamino)butan-1-ol (etapa 2, producto crudo) (40.8 mmol) en MeOH (250 ml), se le adicionó metilamina (60 ml de un solución acuosa al 40 %) seguido por una solución de ácido peryódico (37.2 g, 163 mmol) en agua (70 ml). La mezcla se agitó a RT durante la noche y el precipitado sólido resultante de color blanco se filtró completamente. El filtrado se concentró *in vacuo* para eliminar el MeOH. A continuación, la capa acuosa residual se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación del producto crudo por cromatografía sobre sílica eluyendo con un gradiente 0-20 % de MeOH/ DCM proporciona el producto base; [M+H]<sup>+</sup> 137.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



o solvatos, hidratos o sales de este farmacéuticamente aceptables, en donde

5 R<sup>1</sup> es H, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, grupo carbocíclico (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, grupo heterocíclico (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos OH o CN, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos OH, o un grupo éter que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y 1 a 3 átomos de oxígeno, en donde el grupo éter es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de OH, halógeno, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z y un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;

15 R<sup>2</sup> es un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, grupo carbocíclico (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, grupo heterocíclico (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos OH o CN, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos OH, o un grupo éter que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y 1 a 3 átomos de oxígeno, en donde el grupo éter es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de OH, halógeno, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z y un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z; o

25 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos con el átomo de carbono al cual ellos se unen forman un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, o un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno o ciano;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalqueno C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> o (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-R<sup>6</sup>, en donde los grupos alquilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

30 R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, en donde los grupos alquilo son cada uno opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; o R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup>, junto con los átomos de nitrógeno y oxígeno al cual ellos se unen, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;

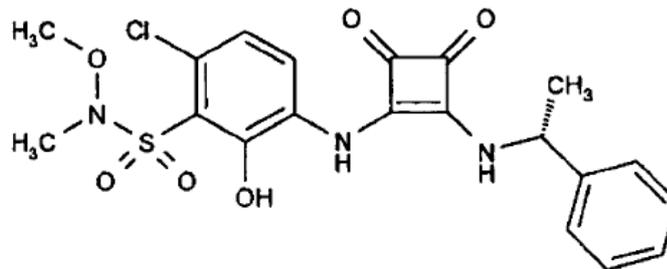
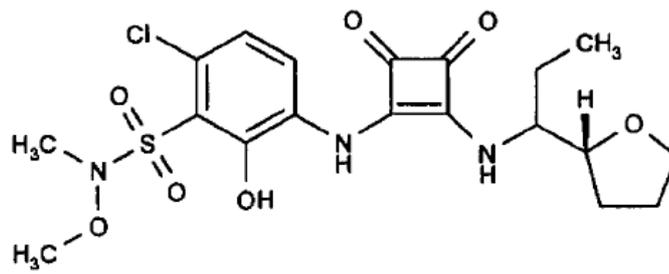
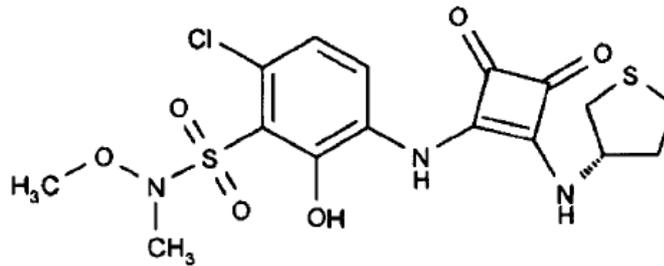
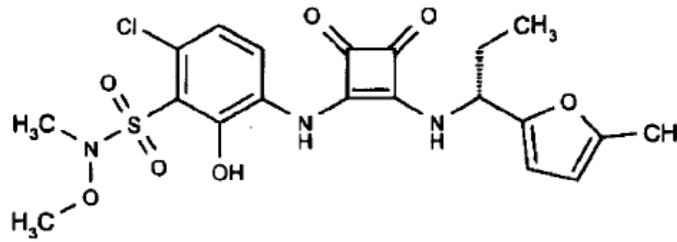
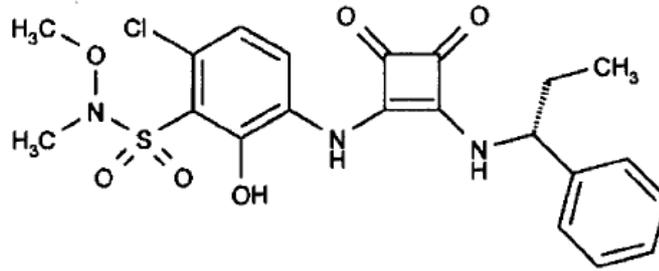
35 R<sup>6</sup> se selecciona a partir de un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, NR<sup>7</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>7</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>9</sup>, (SO<sub>2</sub>)NR<sup>7</sup>R<sup>9</sup>, (SO<sub>2</sub>)R<sup>9</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>9</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, OC(O)R<sup>9</sup>, OC(O)NR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>9</sup>, SR<sup>7</sup>, CN y NO<sub>2</sub>;

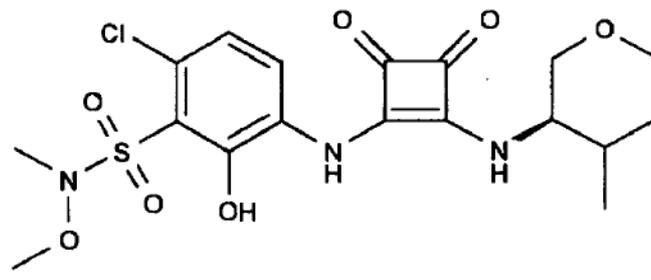
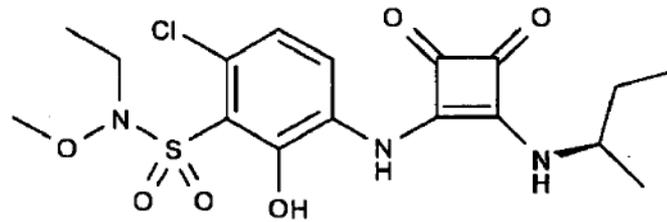
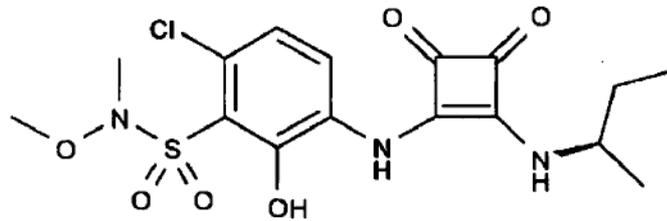
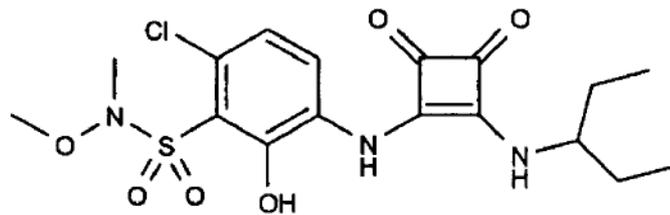
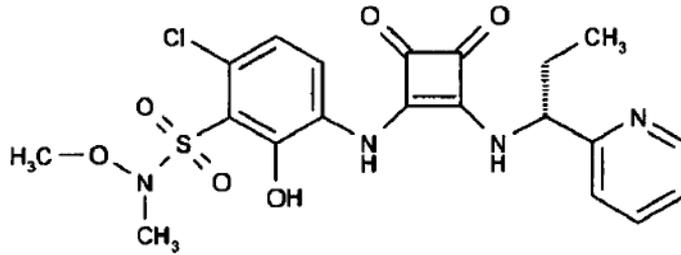
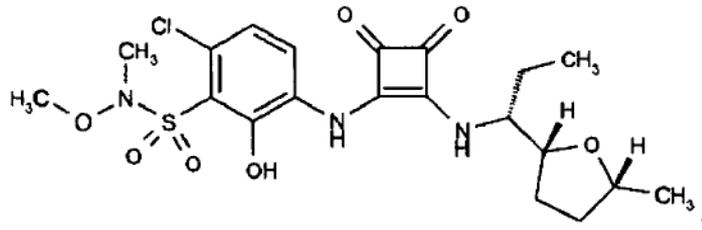
R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> y -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

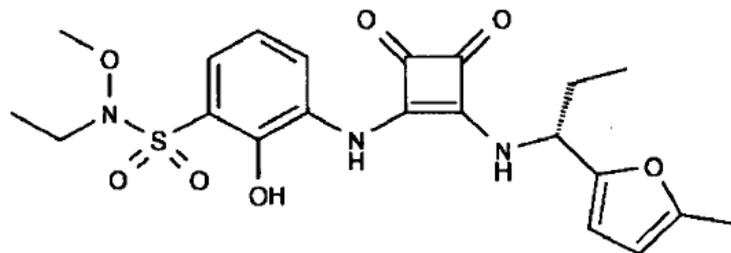
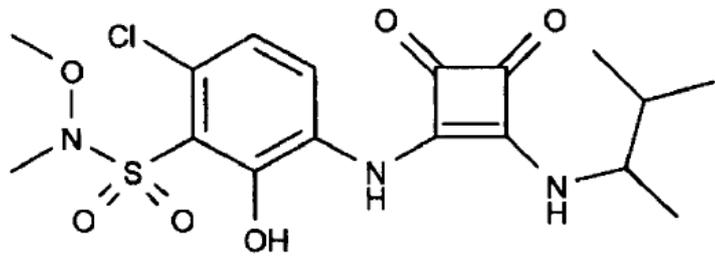
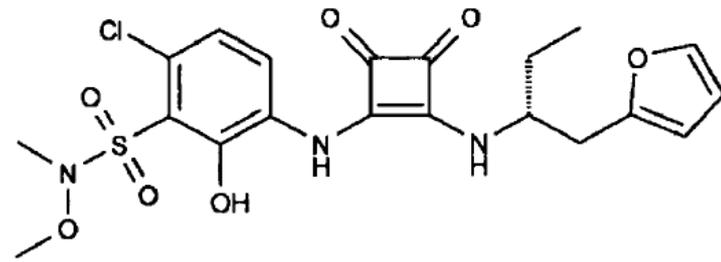
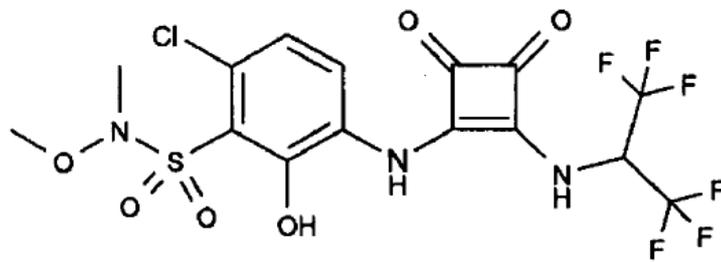
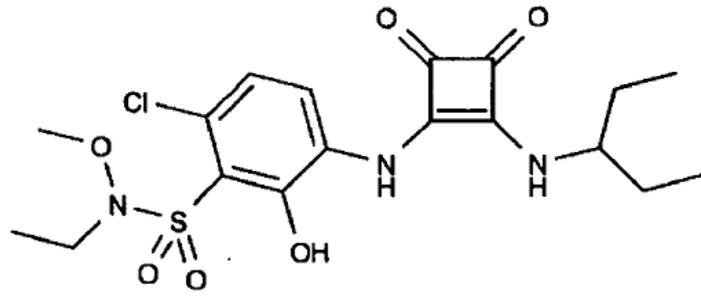
40 R<sup>9</sup> se selecciona a partir de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros y un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, en donde cada uno de los grupos alquilo y sistemas del anillo opcionalmente es sustituido por OH, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

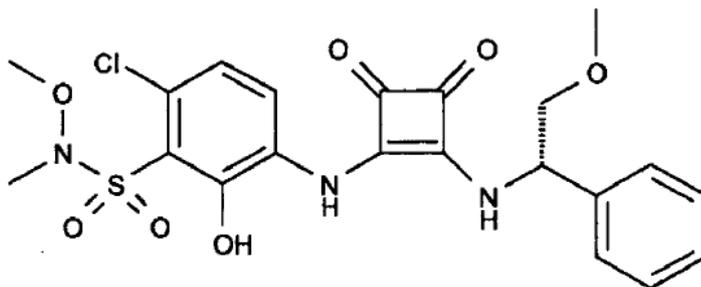
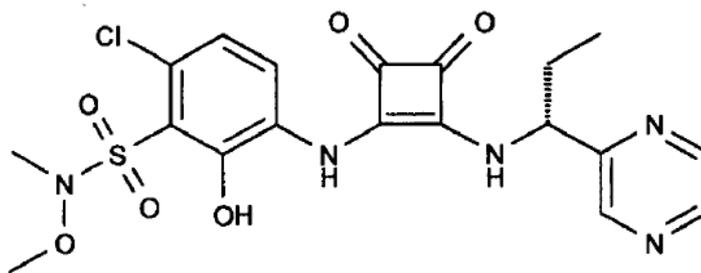
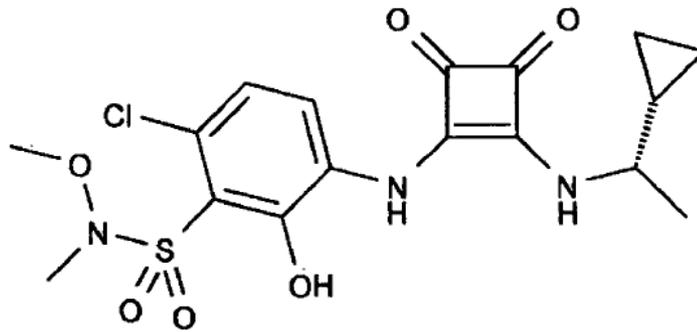
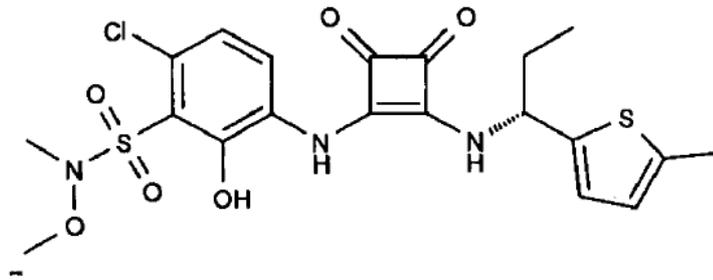
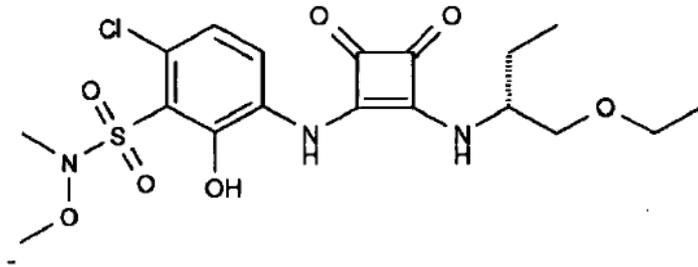
X es CR<sup>14</sup> o N;

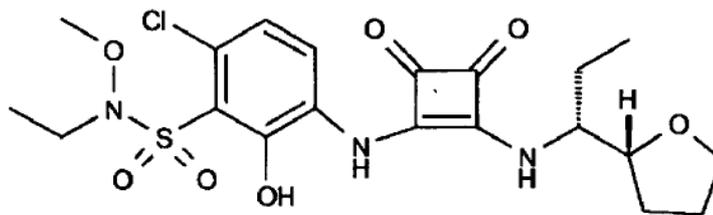
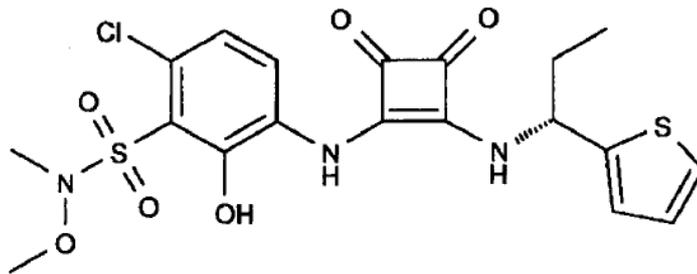
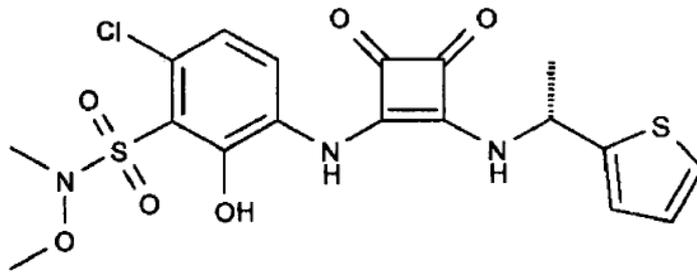
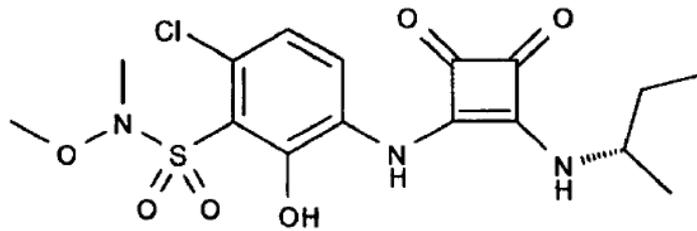
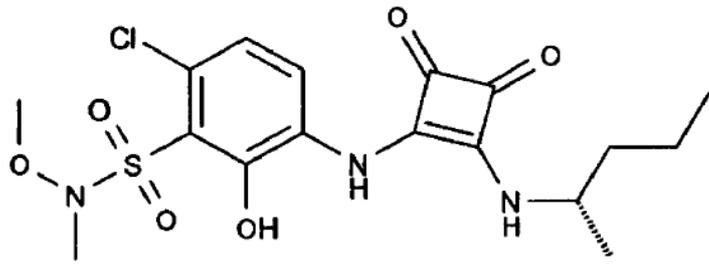
- 5 Z independientemente se selecciona de OH; un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros; un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros; bencilo; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos OH o CN; alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos OH o CN; -O-arilo; -O-bencilo; -O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C(O)E; NR<sup>10</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>12</sup>; (SO<sub>2</sub>)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; (SO<sub>2</sub>)R<sup>12</sup>; NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>12</sup>; C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>12</sup>; NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>12</sup>; NR<sup>10</sup>R<sup>12</sup>; C(O)OR<sup>10</sup>; OC(O)R<sup>12</sup>; OC(O)NR<sup>10</sup>; C(O)R<sup>12</sup>; SR<sup>12</sup>; CN; NO<sub>2</sub>; y halógeno; o cuando existen dos o más sustituyentes Z, dos sustituyentes Z junto con los átomos a los cuales ellos se unen opcionalmente forman un sustituyente carbocíclico de 5- a 7- miembros o un heterocíclico de 4- a 7- miembros fusionados al sistema de anillo;
- a es 0, 1, 2, 3 o 4, en donde el grupo alquileo opcionalmente es sustituido por OH o NH<sub>2</sub> cuando a es 1, 2, 3 o 4;
- 10 E es NR<sup>10</sup>R<sup>12</sup> u OR<sup>12</sup>;
- cada R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> independientemente se selecciona de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> y -(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;
- 15 cada R<sup>12</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros y un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, en donde cada uno de los sistemas del anillo opcionalmente es sustituido por OH, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y
- R<sup>14</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en donde
- R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 20 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos OH o CN, un grupo éter que contiene 2 a 10 átomos de carbono y 1 a 3 átomos de oxígeno, un grupo carbocíclico de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de carbono al cual ellos se unen forman un grupo carbocíclico de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z.
- 25 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R<sup>3</sup> es halógeno.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 30 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde X es CH.
8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que se selecciona de:

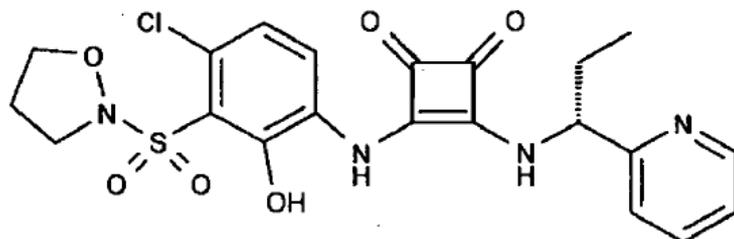
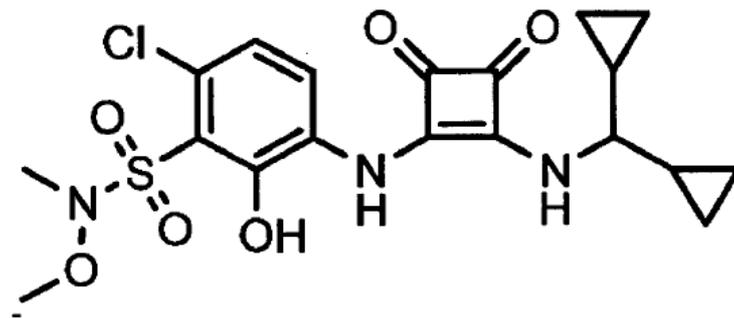
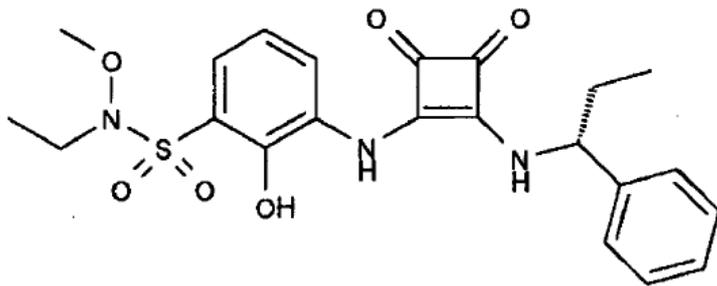
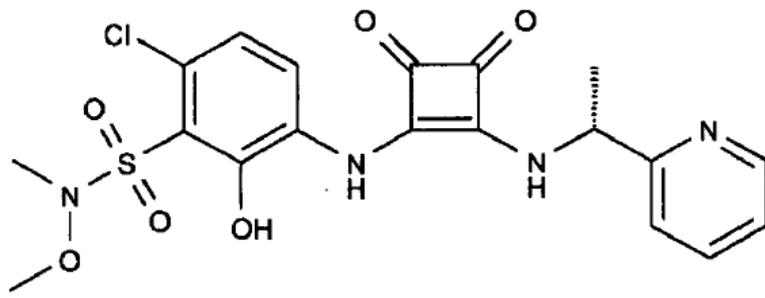
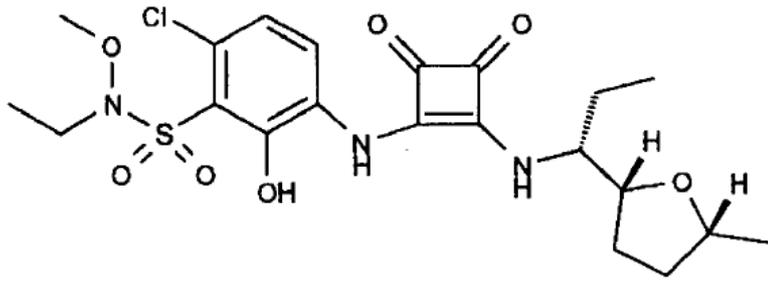


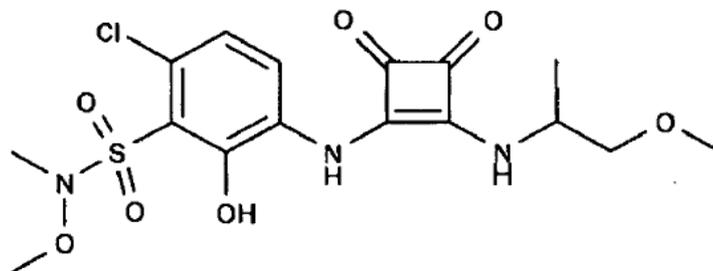
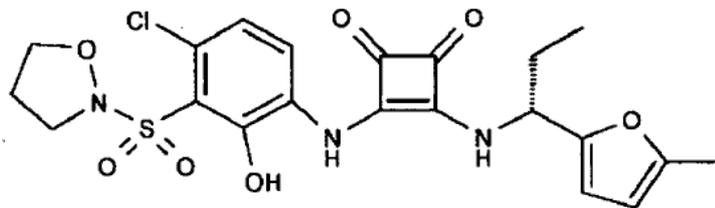
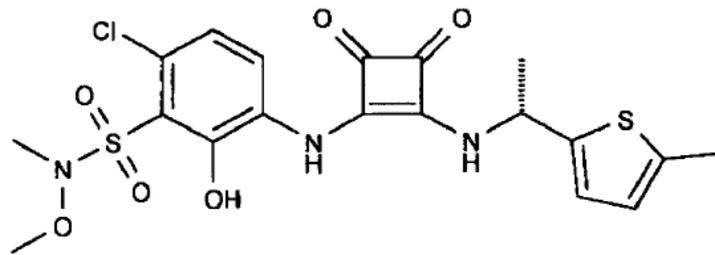
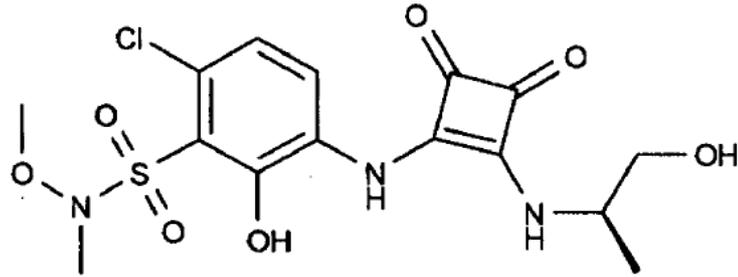
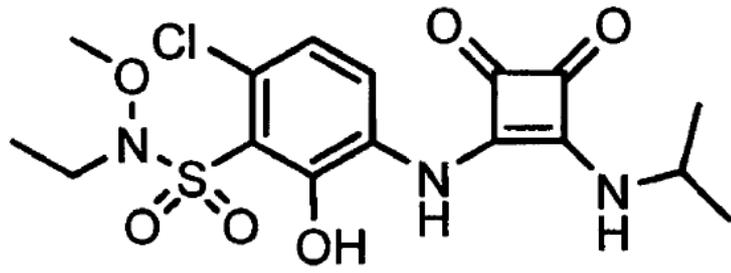


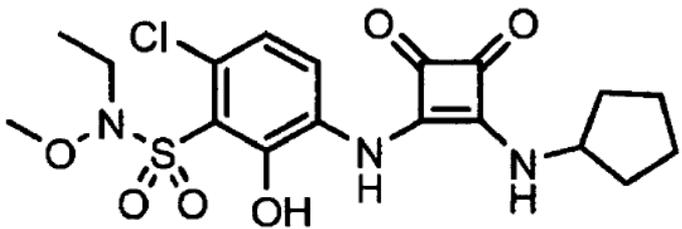
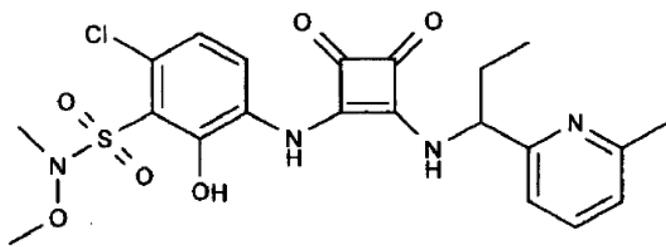
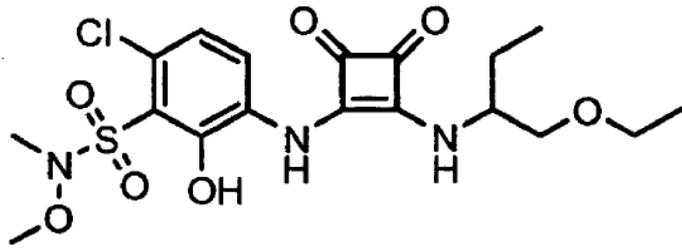
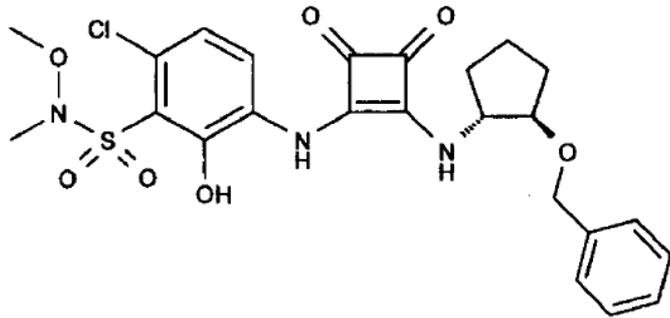
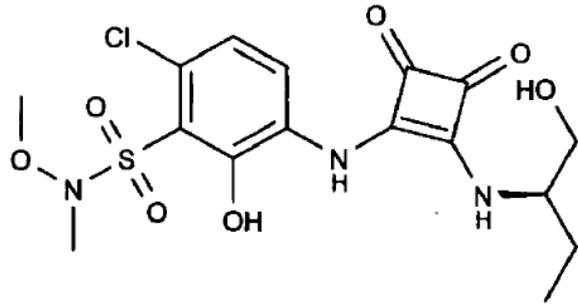


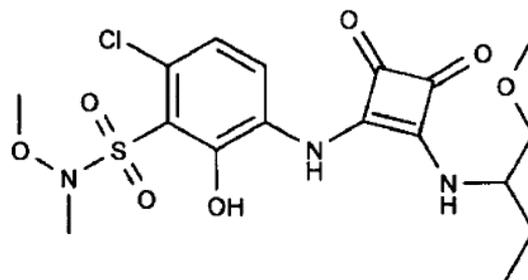
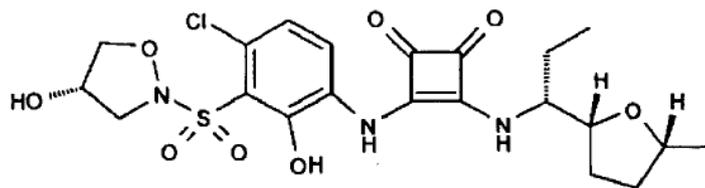
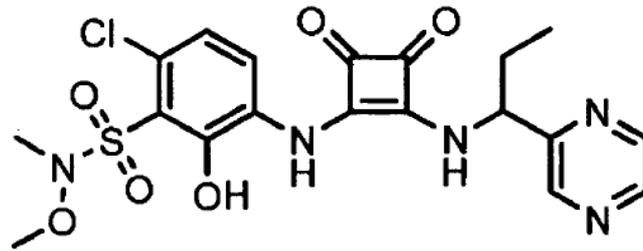
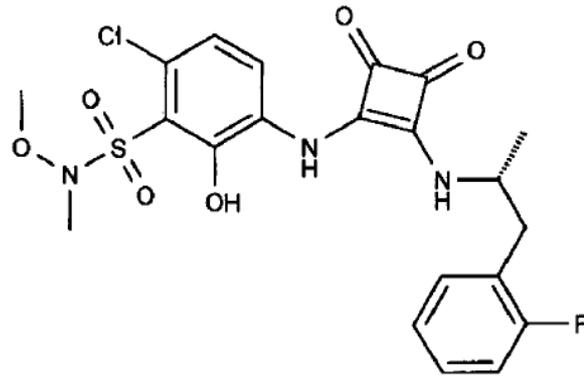
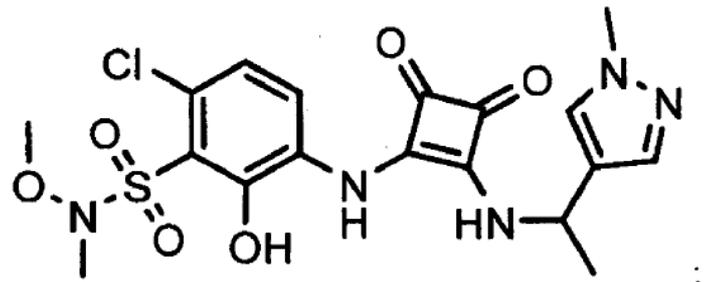


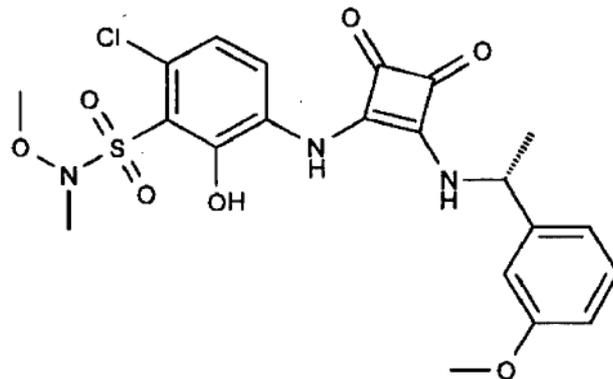
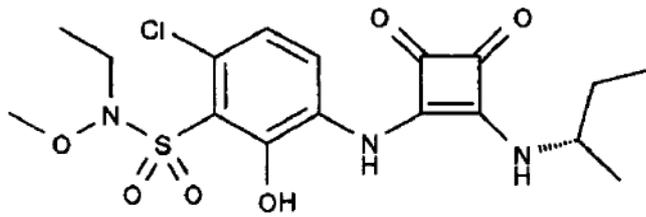
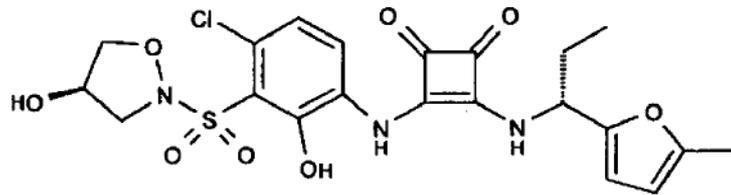
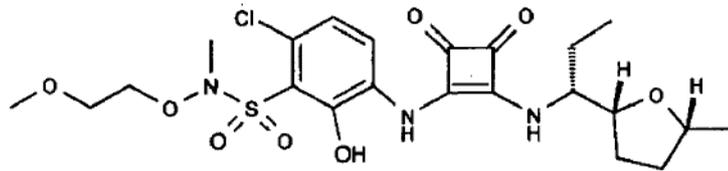
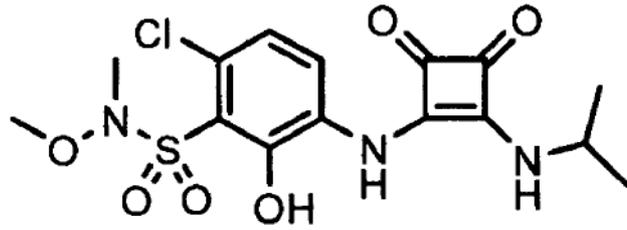
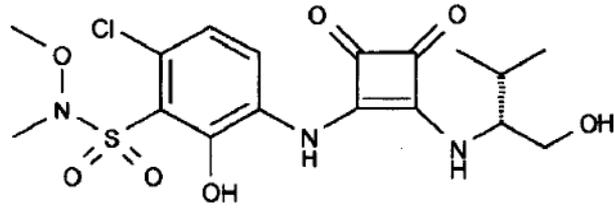


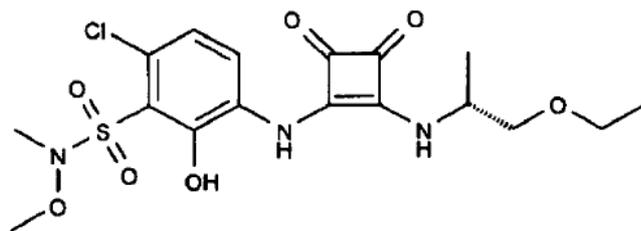
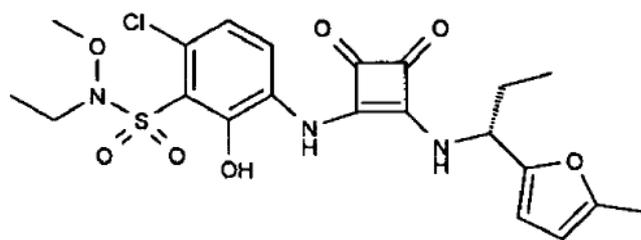
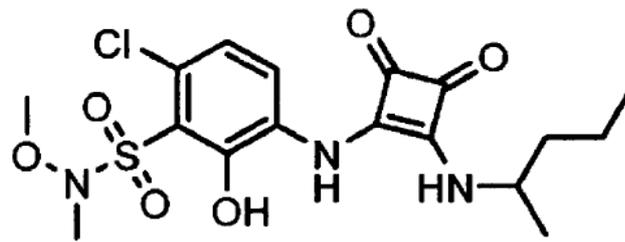
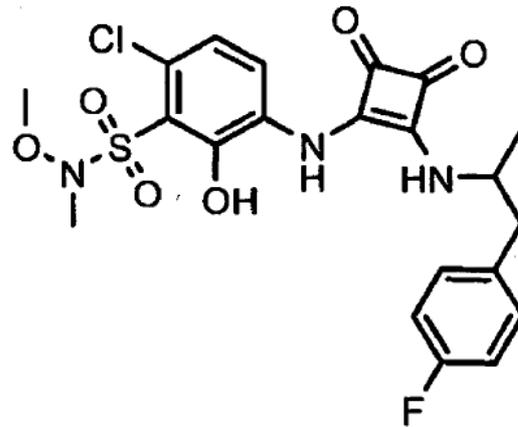
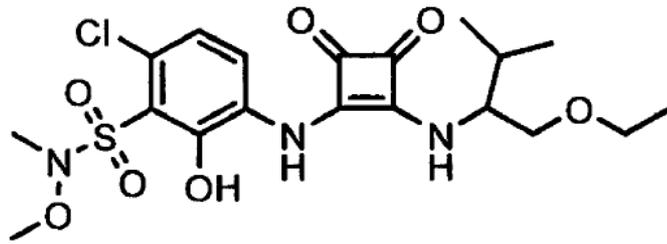


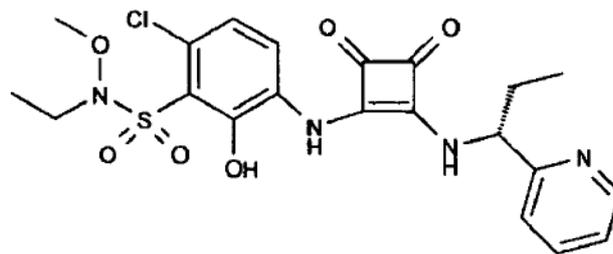
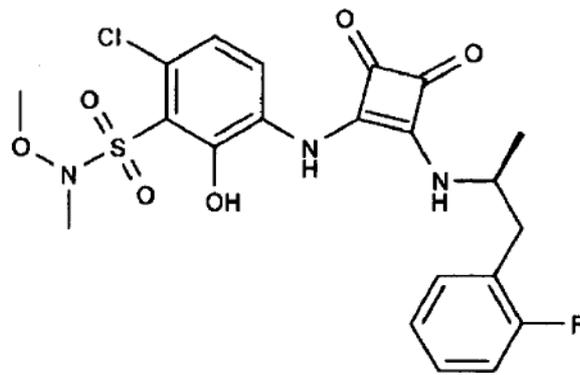
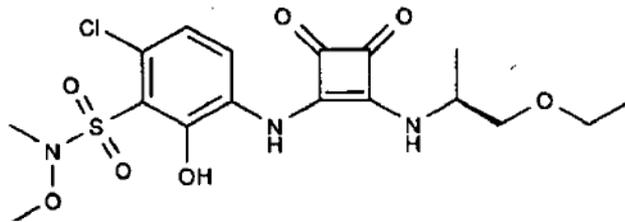
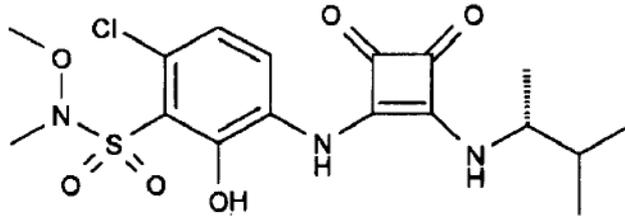
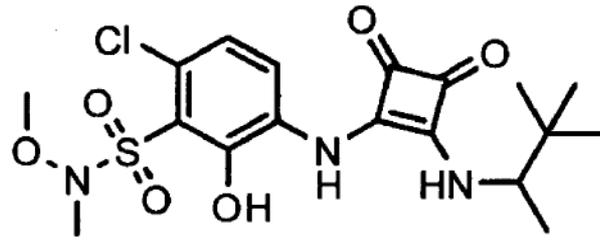


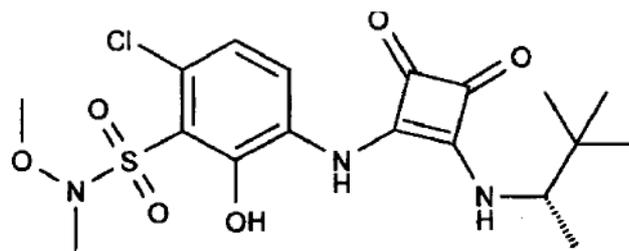
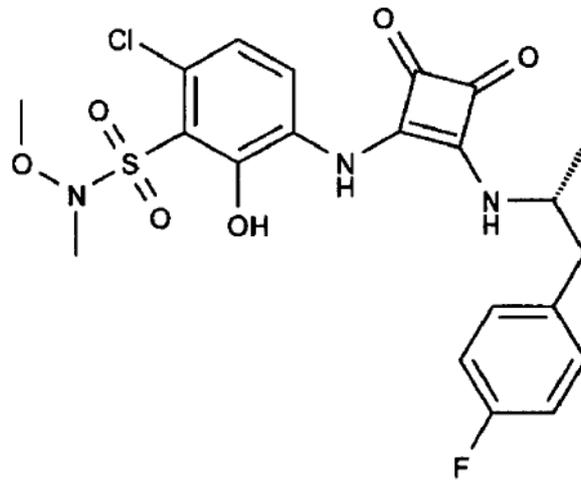
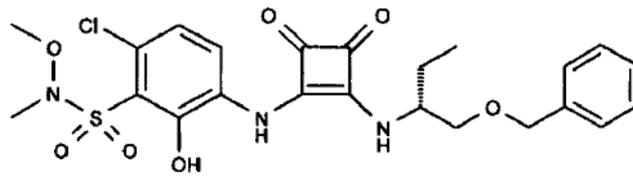
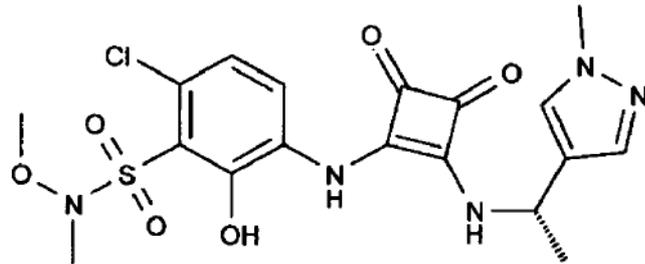
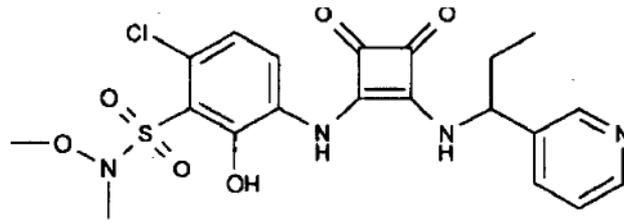


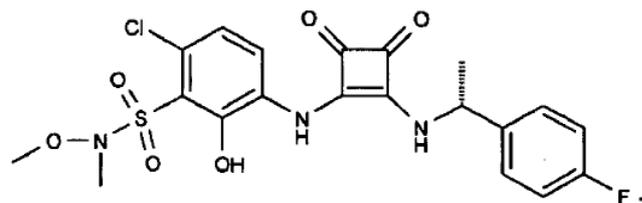
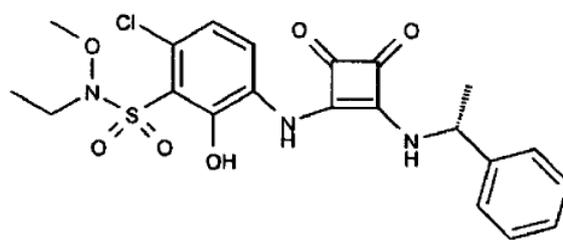
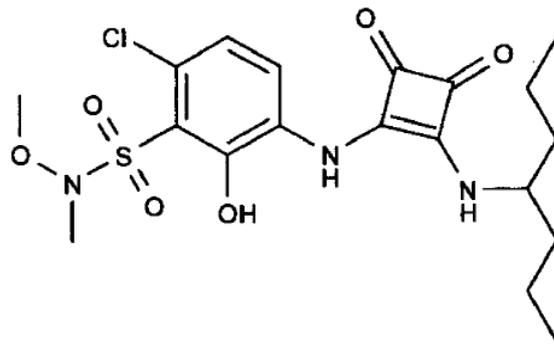
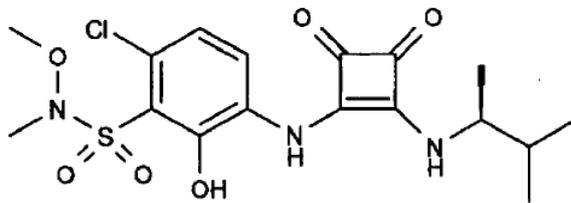
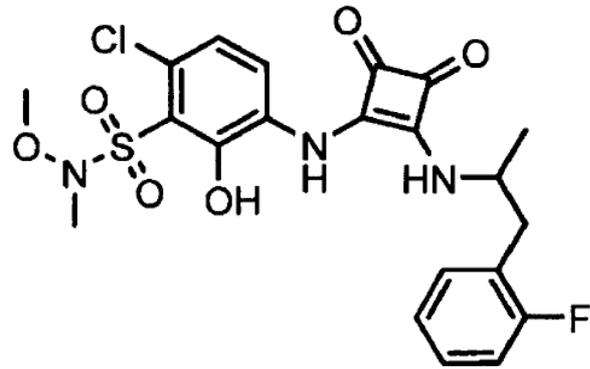


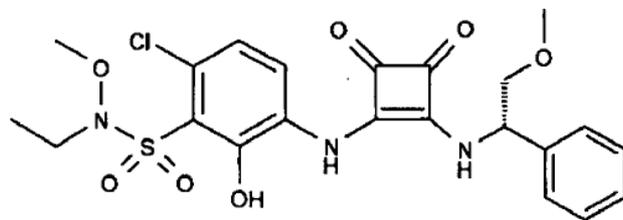
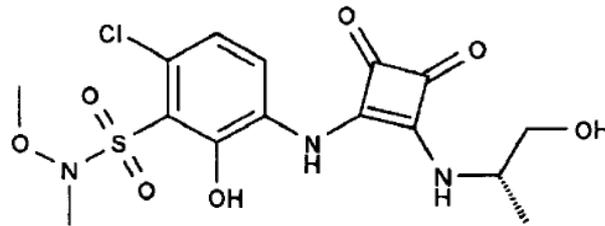
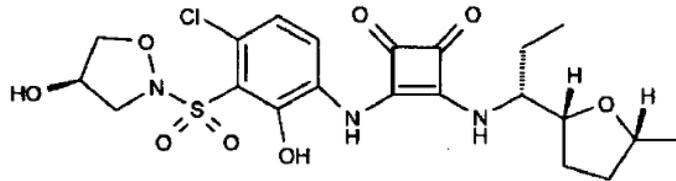
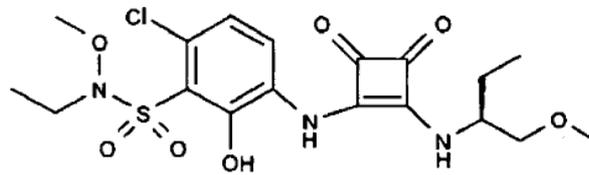
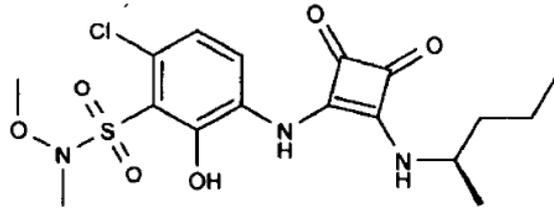
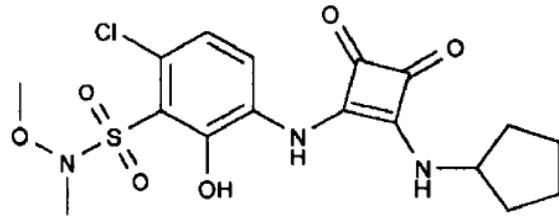


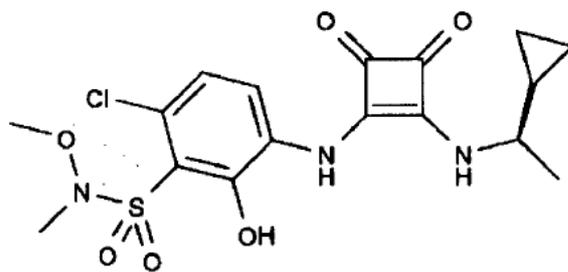
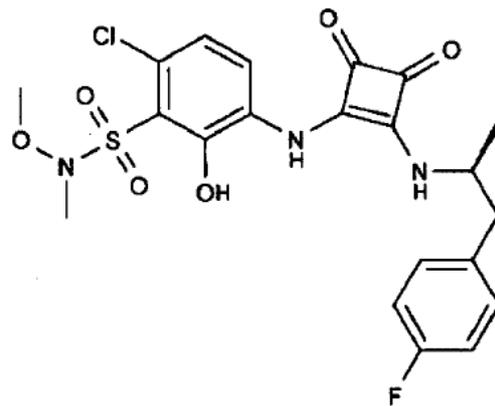
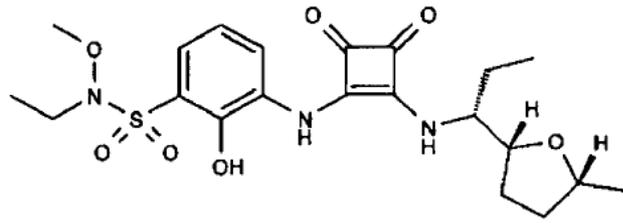
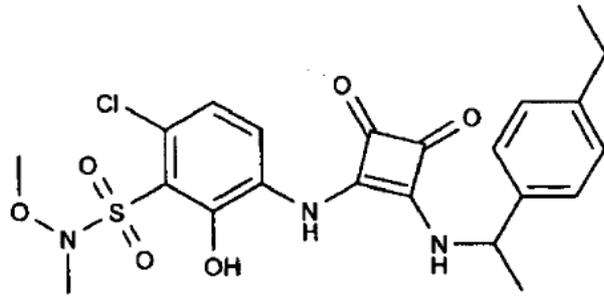
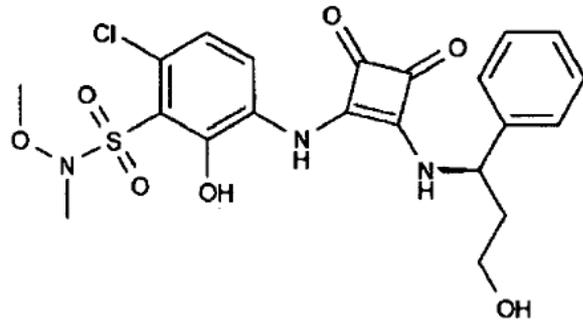


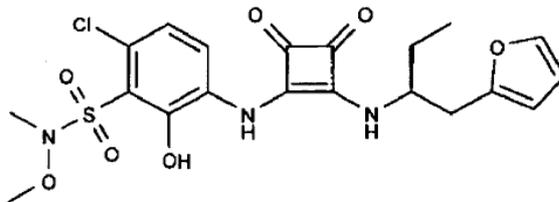
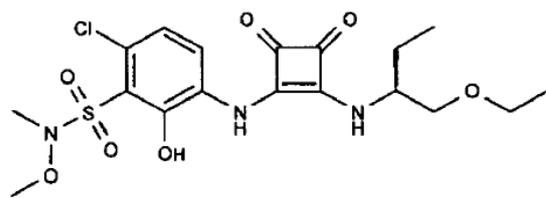
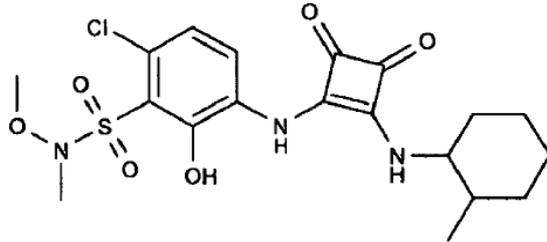
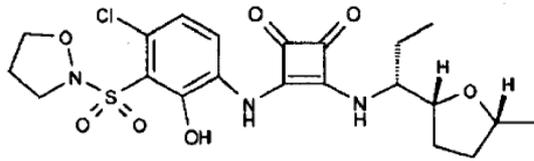
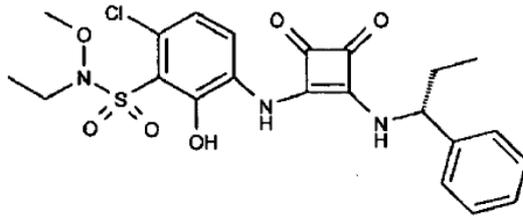
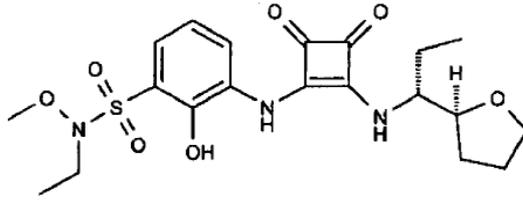


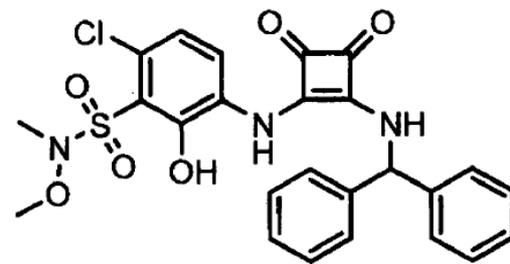
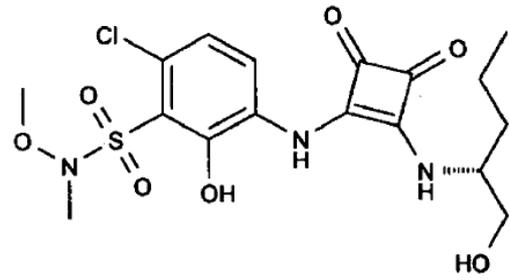
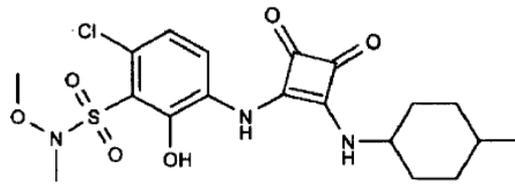
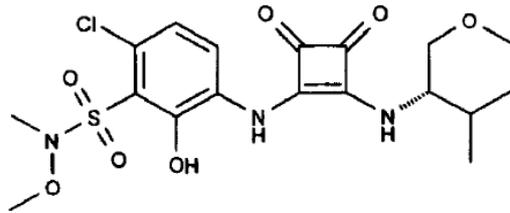
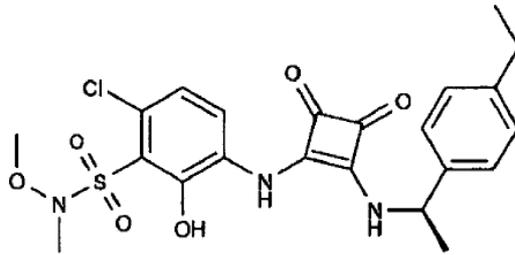


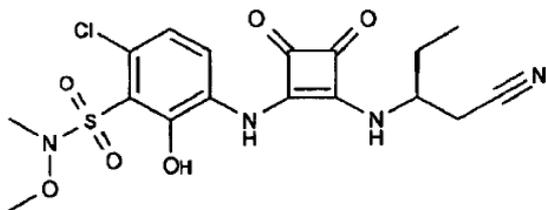
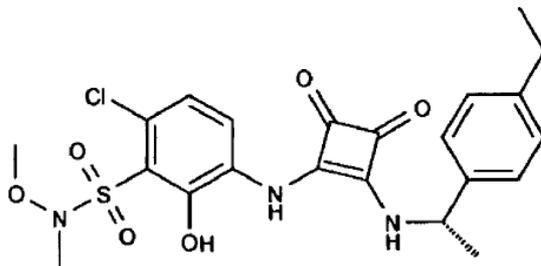
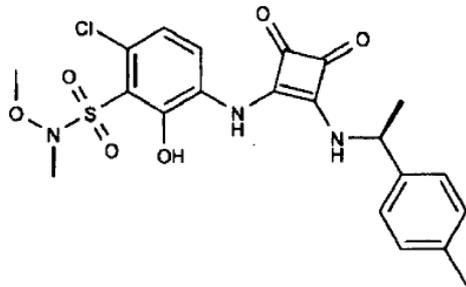
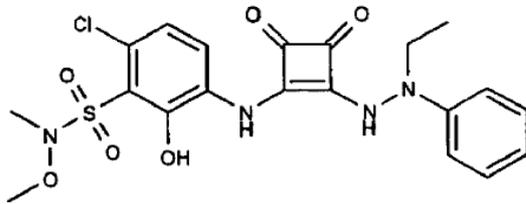
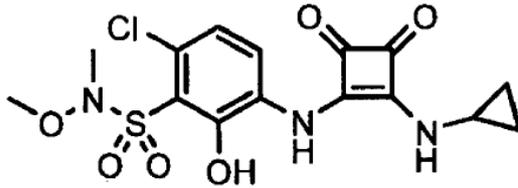
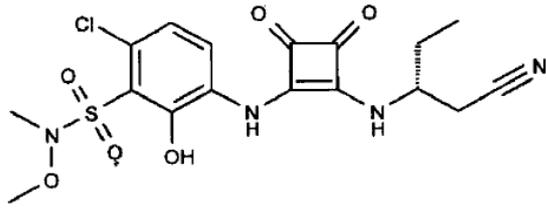


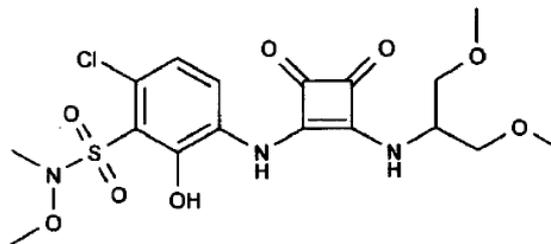
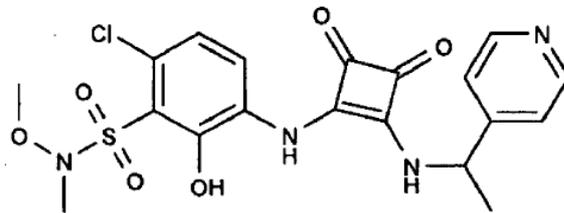
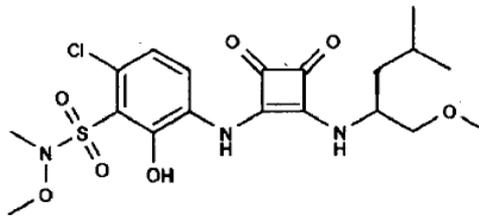
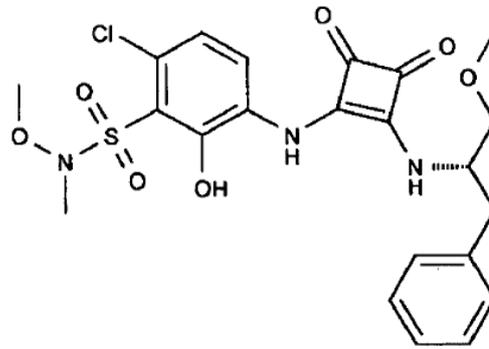
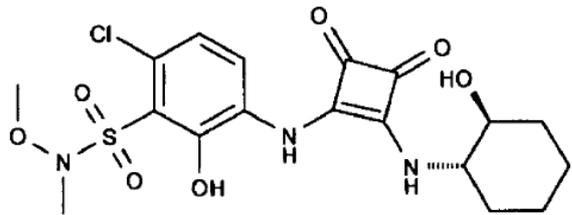
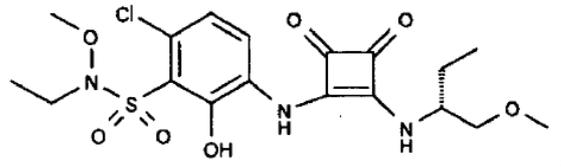


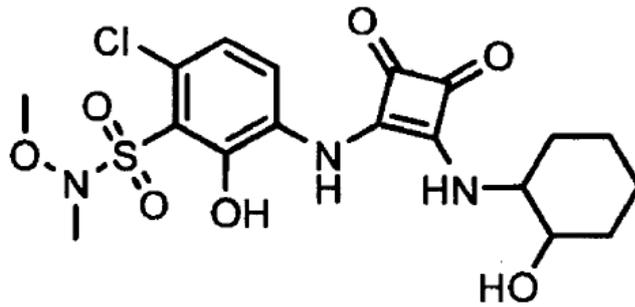
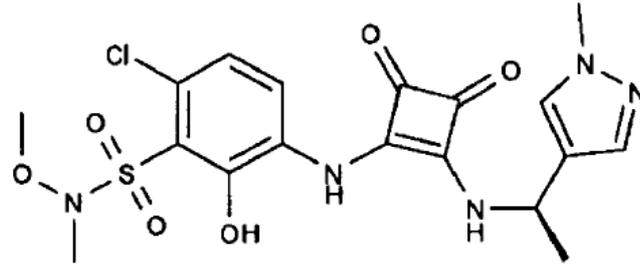
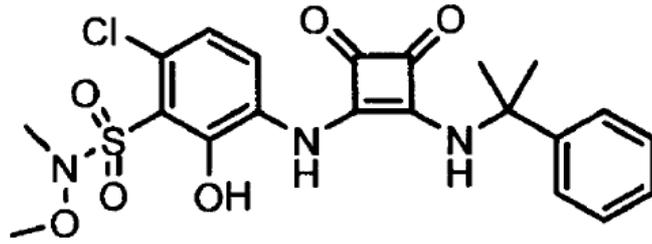




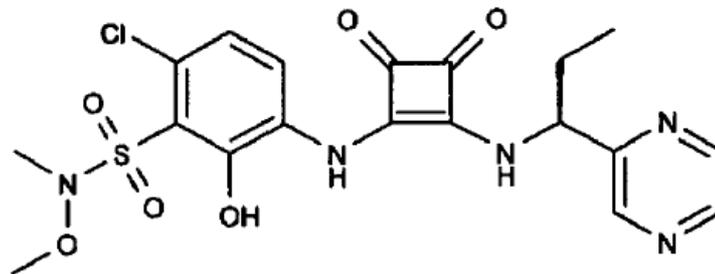






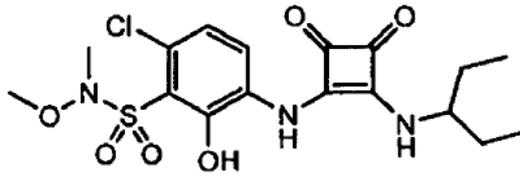


y



5 o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

9. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el compuesto es la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1- enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida con la estructura



, o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

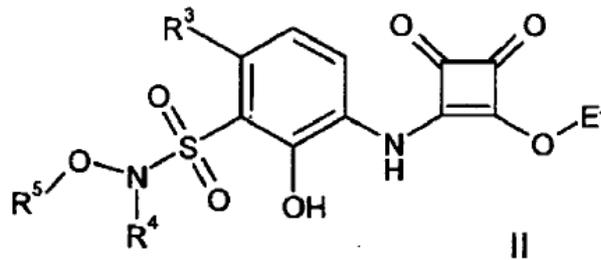
**10.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para utilizar como un producto farmacéutico.

5 **11.** Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en la forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones antiinflamatorias o alérgicas.

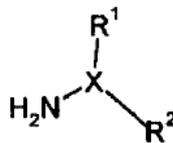
**12.** Uso de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde la condición es EPOC.

10 **13.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en la forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, junto con un portador o excipiente aceptable farmacéuticamente.

**14.** Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, el proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula II



15 en donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III



III

en donde X, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen en la Reivindicación 1; y el aislamiento del producto.

**15.** Una combinación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en la forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, con otra sustancia farmacéutica.

20 **16.** Una combinación de acuerdo con la Reivindicación 15, en donde la otra sustancia farmacéutica es una sustancia farmacéutica antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o anti-tusiva.