

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 053**

51 Int. Cl.:

| | | |
|---------------------|-----------------------------|-----------|
| C07D 307/14 | (2006.01) A61P 29/00 | (2006.01) |
| C07D 407/06 | (2006.01) A61P 35/00 | (2006.01) |
| C07D 409/06 | (2006.01) A61P 37/06 | (2006.01) |
| C07D 409/14 | (2006.01) | |
| A61K 31/341 | (2006.01) | |
| A61K 31/381 | (2006.01) | |
| A61K 31/4025 | (2006.01) | |
| A61P 17/06 | (2006.01) | |
| A61P 11/00 | (2006.01) | |
| A61P 19/02 | (2006.01) | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2012 E 12791825 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2771329**

54 Título: **Nuevos compuestos disubstituidos de la 3,4-diamino-3-ciclobuteno-1,2-diona útiles en el tratamiento de patologías mediadas por quimioquinas**

30 Prioridad:

28.10.2011 US 201161552940 P
28.10.2011 FR 1159833

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.05.2016

73 Titular/es:

GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
(100.0%)
2400 Route des Colles Les Templiers
06410 Biot, FR

72 Inventor/es:

MUSICKI, BRANISLAV;
AUBERT, JERÔME;
BOITEAU, JEAN-GUY;
CLARY, LAURENCE;
ROSSIO, PATRICIA y
SCHUPPLI-NOLLET, MARLÈNE

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 569 053 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

Nuevos compuestos disubstituidos de la 3,4-diamino-3-ciclobuteno-1,2-diona útiles en el tratamiento de patologías mediadas por quimioquinas

Campo de la invención:

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos disubstituidos de la 3,4-diamino-3-ciclobuteno-1,2-diona, con las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y con la utilización de estos compuestos y de estas composiciones para el tratamiento de patologías mediadas por quimioquinas.

Estado de la técnica anterior a la invención:

Las quimioquinas o citoquinas son pequeñas proteínas solubles. Su papel más conocido es la atracción y el control del estado de activación de las células del sistema inmunitario. Todas las quimioquinas ejercen sus funciones fijándose sobre receptores copulados a las proteínas G. Ciertas quimioquinas son consideradas como proinflamatorias. La secreción de estas quimioquinas puede ser inducida en la respuesta inmune con el fin de favorecer la llegada de células del sistema inmunitario al nivel de un sitio infeccioso.

Existen dos tipos de quimioquinas: las quimioquinas proinflamatorias y las quimioquinas constitutivas.

Las quimioquinas proinflamatorias (o « inducibles ») son producidas a nivel de los sitios de inflamación por células de los tejidos o leucocitos infiltrados tras el contacto con un agente patógeno.

Las quimioquinas constitutivas (u « homeostáticas ») son producidas en los órganos linfoides y en ciertos órganos no linfoides, tales como la piel y las mucosas. Regulan el tráfico linfocitario y la localización de los linfocitos en el seno de estos órganos durante la linfopoyesis, pero también para mantener la inmunovigilancia.

La nomenclatura de estos receptores de quimioquinas se basa en el grupo de quimioquinas al cual pertenece su ligando. Así, los receptores correspondientes a las quimioquinas del grupo CXC son, por ejemplo, denominados CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, etc., y los receptores correspondientes a las quimioquinas del grupo CC son, por ejemplo, denominados CCR1, CCR2, CCR3, etc. Estos receptores presentan todos ellos una estructura terciaria parecida y están copulados a una proteína G: forman parte, por lo tanto, de la superfamilia de los GPCR (G Protein Coupled Receptor).

La interleuquina-8 o IL-8 (también denominada CXCL-8) es un miembro de la familia de las quimioquinas CXC que tiene un papel primordial en el reclutamiento de los neutrófilos hacia el sitio de la inflamación. Se conocen dos receptores, CXCR1 y CXCR2, que resultan específicamente activados por la IL-8. Mientras que CXCR2 se une con una fuerte afinidad a IL-8 y a las quimioquinas emparentadas, como CXCL6, CXCL5, CXCL3, CXCL2 y CXCL1, CXCR1 se une únicamente a IL-8. Se han descrito niveles elevados de IL-8 y de quimioquinas emparentadas (CXCL5, CXCL2 y CXCL1) en las lesiones de acné inflamatorio (J Invest Dermatol. 2006;126:1071-9; Am J Pathol. 2005;166(6):1691-9; Diagn Pathol. 2007 Jan 30;2:4).

Primeros indicios demuestran la expresión de CXCR2 en el acné inflamatorio (Trivedi et al. J Invest Dermatol. 2006 126(5):1171-9). Así, antagonistas dobles de CXCR1 y CXCR2 podrían permitir disminuir rápidamente los efectos perjudiciales de la respuesta inflamatoria por IL-8.

La solicitud de patente WO 02/083624 (SCHERING/PHARMA COPEIA) divulga más en particular compuestos substituidos de la 1,2-ciclobutenodiona capaces de modular la actividad de los receptores de las quimioquinas de tipo CXC, y más concretamente la actividad de los receptores CXCR1 y CXCR2. Entre estos compuestos, el compuesto SCH-527123 (correspondiente al ejemplo 360.31 en la página 281), también llamado Navarixín, está en curso de desarrollo (Fase II) para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (o COPD para Chronic Obstructive Pulmonary Disease). Este compuesto ha sido también objeto de estudios de fase II en el asma y en la psoriasis, pero estos desarrollos han quedado detenidos.

Se sabe hoy en día que numerosas patologías de orden inflamatorio están mediadas por quimioquinas. Existe, sin embargo, una necesidad no satisfecha actualmente de tratar el componente inflamatorio de las patologías de interés en el campo de la dermatología, como, por ejemplo, el acné, la rosácea o también las dermatosis neutrofilicas, especialmente la psoriasis.

Del mismo modo, no se ha cumplido con la promesa de obtener nuevas terapias eficaces para el tratamiento de enfermedades mediadas por quimioquinas con ayuda de antagonistas de los receptores de las quimioquinas. En efecto, diversos estudios clínicos han fracasado en fase II. Una de las razones que pueden explicar estos fracasos es el « overlap » de los efectos biológicos de las diferentes quimioquinas inducidas en situación patológica. A día de hoy, el tradicional « Drug discovery process » tiene como objetivo identificar moléculas dirigidas a un receptor específico sin efecto « off target ». Este enfoque no es sin duda el más adaptado para tratar enfermedades inflamatorias complejas. Cada vez más enfoques parecen dar preferencia a la investigación de moléculas antagonistas de amplio espectro de acción (« promiscuous compounds »), pudiendo así dichos enfoques mostrarse más eficaces para tratar enfermedades complejas y multifactoriales (Frantz S. Drug discovery: playing dirty. Nature. 2005 Oct 13;437(7061):942-3; Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively

non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov.* 2004 Apr;3(4):353-9).

No obstante, la solicitante ha descubierto nuevos compuestos que no sólo presentan una actividad antagonista frente a los receptores de tipo CXCR1 y CXCR2, sino también una fuerte actividad antagonista frente a los receptores de las quimioquinas, especialmente los receptores CCR6 y CXCR3. Estos nuevos compuestos presentan sorprendentemente una polifarmacología, lo que les confiere un interés adicional con respecto a los compuestos ya conocidos en el tratamiento de patologías mediadas por quimioquinas, y más en particular patologías de orden dermatológico.

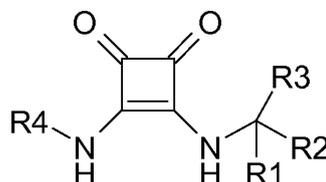
Además, estos nuevos compuestos presentan una estabilidad hepática muy inferior a la de los compuestos ya descritos capaces de bloquear la activación de los receptores CXCR1 y CXCR2, como, por ejemplo, el compuesto SCH-527123. Esta propiedad particular presenta la ventaja de disponer de nuevos compuestos que tienen, de manera sorprendente, un perfil más adaptado para el tratamiento por vía tópica de patologías de orden dermatológico. En efecto, su inestabilidad hepática conlleva una escasa, incluso nula, exposición sistémica, y, por lo tanto, efectos secundarios limitados.

Otra particularidad de los compuestos descritos en la presente invención es su constante de disociación frente a los receptores de tipo CXCR1 y CXCR2, constante que es muy inferior a la de los compuestos descritos en la solicitud de patente WO 02/083624, como, por ejemplo, el SCH-527123. En efecto, la molécula SCH-527123 ha sido descrita por tener un tiempo de disociación del orden de 22 h (disociación pseudoirreversible) (*Pharmacological Characterization of SCH-527123, a Potent Allosteric CXCR1/CXCR2 Antagonist.* *JPET* 322:477-485, 2007), mientras que los tiempos de disociación de los compuestos de la presente invención son muy inferiores.

Ejemplos de la literatura muestran que una disociación rápida de los antagonistas favorece una disminución de su toxicidad. Esto ha sido descrito para los antagonistas de los receptores de dopamina D2 (*Am J Psychiatry* (2001) 158(3):360-369) y de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (*Nat Rev Drug Disc* (2006) 5(2):160-170), así como para los antiinflamatorios no esteroideos (*Lett Drug Des Discov* (2006) 3(8):569-574. y *Pharm Med* (2008) 22(1):23-34). En efecto, un tiempo largo de disociación tendría más bien tendencia a inducir efectos no deseables. Con tiempos de disociación rápidos, los compuestos según la invención presentan, por consiguiente, efectos secundarios reducidos.

Resumen de la invención:

Un primer objeto según la invención se relaciona con nuevos compuestos disustituidos de la 3,4-diamino-3-ciclobuteno-1,2-diona que responden a la fórmula general (I) siguiente:



(I)

así como con sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para los cuales los sustituyentes R1, R2, R3 y R4 son tal como se define más adelante en la descripción detallada de la invención.

Un segundo objeto según la invención se relaciona con una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un compuesto que responde a la fórmula general (I) o de una de sus sales o uno de sus solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables en asociación con un solvente o un soporte farmacéuticamente aceptable.

Un tercer objeto según la invención se relaciona con un compuesto o una composición farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente para su utilización como medicamento.

Un cuarto objeto según la invención se relaciona con un compuesto o una composición farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente para su utilización en el tratamiento de enfermedades mediadas por las quimioquinas.

Un quinto objeto según la invención se relaciona con un compuesto o una composición farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente para su utilización en el tratamiento de enfermedades del grupo que comprende las dermatosis neutrofilicas, y especialmente la psoriasis, las dermatitis atópicas, el acné, la rosácea, el asma, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, las enfermedades respiratorias de los adultos, la artritis, las enfermedades intestinales inflamatorias, la enfermedad de Crohn, el rechazo de injertos, la mucoviscidosis y los

cánceres cutáneos.

Descripción detallada de la invención:

- 5 A menos que se indique algo diferente, las definiciones siguientes se aplican al conjunto de la descripción y de las reivindicaciones.
Estas definiciones se aplican independientemente de saber si un término es utilizado solo o en combinación con otros términos. Así, por ejemplo, la definición del término « arilo » se aplica tanto a « arilo » como tal como a la parte « arilo » del término « ariloxi ».
- 10 "Alquilo" designa una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada cuyo número de átomos de carbono está precisado.
Cuando el número de átomos de carbono no está precisado, ello significa que la cadena de alquilo contiene de 1 a 20 átomos de carbono.
- 15 Los radicales alquilo preferidos contienen de 1 a 12 átomos de carbono, y los aún más preferidos contienen de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena.
- «Alcoxi" designa un oxígeno substituido por un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente. Como ejemplos de radicales alcoxi, se incluyen los radicales metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi.
- 20 «Arilo» designa un sistema cíclico aromático monocíclico o policíclico (de 2 a 3 anillos) que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, y preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono.
A modo de ejemplos de radicales arilo, se pueden citar los radicales fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, antraceno y fluorenilo.
- 25 « Heteroarilo » designa un sistema aromático monocíclico o policíclico (de 2 a 3 anillos) que tiene de 5 a 14 átomos cíclicos, preferentemente de 5 a 10 átomos cíclicos, en el cual uno o más de los átomos cíclicos representa(n) uno o más (de 1 a 5) heteroátomo(s) seleccionado(s) entre el grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y azufre.
Los heteroarilos preferidos contienen 5 ó 6 átomos cíclicos y de 1 a 3 heteroátomos.
- 30 El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de la raíz heteroarilo significa que está respectivamente presente al menos un nitrógeno, un oxígeno o un azufre en el anillo.
Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede oxidarse eventualmente a N-óxido. A modo de ejemplos de heteroarilos apropiados, se pueden citar los heteroarilos siguientes:
- 35 piridilo, pirazinilo, furanilo, tionilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, triazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]triazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo y benzotiazolilo.
- 40 «Arilalquilo» designa un radical cuyas partes arilo y alquilo son tal como se ha definido anteriormente.
A modo de ejemplos de arilalquilo, se pueden citar los radicales benzoílo, fenetilo y naftalenilmetilo.
La unión con la estructura a la que se une se hace por el radical alquilo.
- 45 «Heteroarilalquilo» designa un radical cuyas partes heteroarilo y alquilo son tal como se ha definido anteriormente.
A modo de ejemplos de heteroarilalquilo, se pueden citar los radicales piridilmetilo, piridiletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, pirazolilmetilo y pirazoliletilo.
La unión con la estructura a la que se une se hace por el radical alquilo.
- 50 «Cicloalquilo» designa un sistema cíclico hidrocarbonado no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono, y de uno a tres anillos.
Los radicales cicloalquilo preferidos contienen de 5 a 7 átomos cíclicos.
A modo de ejemplos de radicales cicloalquilo, se pueden citar los radicales ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo y adamantilo.
- 55 «Cicloalquilalquilo" designa un radical cuyas partes cicloalquilo y alquilo son tal como se ha definido anteriormente.
A modo de ejemplos de cicloalquilalquilo, se pueden citar los radicales ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, norbornilmetilo y adamantilmetilo.
- 60 La unión con la estructura a la que se une se hace por el radical alquilo.
- «Heterocicloalquilo» designa un sistema cíclico hidrocarbonado no aromático que tiene de 4 a 10 átomos de

carbono, preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono, y de uno a tres anillos, y que incluye de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por el nitrógeno, el oxígeno y el azufre.

Los radicales heterocicloalquilo preferidos contienen de 5 a 7 átomos cíclicos.

A modo de ejemplos de radicales heterocicloalquilo, se pueden citar los radicales tetrahydrofurano, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropirano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

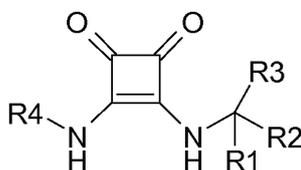
« Alquilo fluorado » designa un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente sustituido por uno o más átomos de flúor.

A modo de ejemplos de radicales alquilo fluorado, se pueden citar los radicales fluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

« Alquilo perfluorado » designa un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente en el cual cada átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un átomo de flúor.

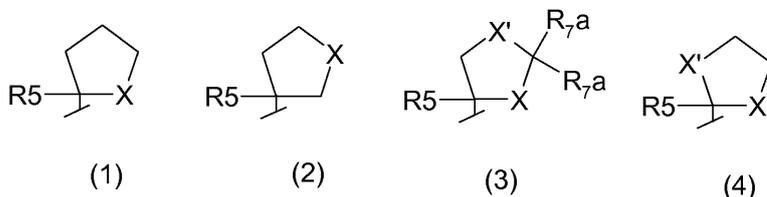
A modo de ejemplos de radicales perfluorados, se pueden citar los radicales trifluorometilo y pentafluoroetilo.

Así, un primer objeto según la invención se relaciona con nuevos compuestos disustituidos de 3,4-diamino-3-ciclobuteno-1,2-diona que responden a la fórmula general (I) siguiente o con una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:



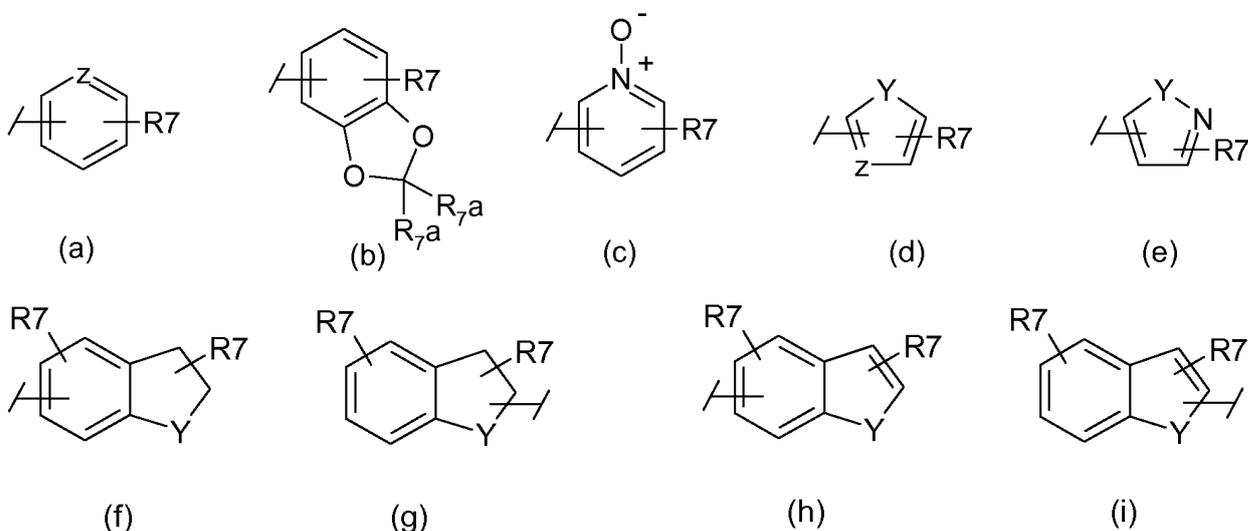
R1 representa un átomo de hidrógeno o un metilo;

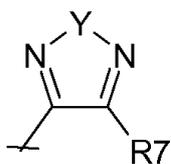
R2 representa un anillo de cinco átomos seleccionado entre las estructuras (1), (2), (3) y (4) siguientes:



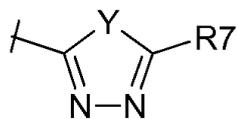
en las cuales R5, R7a, X y X' tienen el significado que se dará más adelante;

R3 representa un anillo aromático o heteroaromático seleccionado entre el grupo constituido por los anillos que responden a las fórmulas (a) a (i) siguientes:

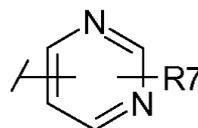




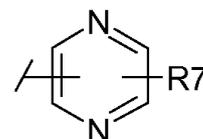
(j)



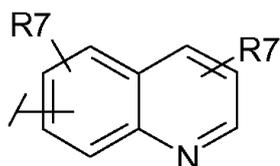
(k)



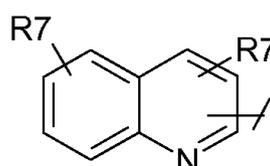
(l)



(m)



(n)



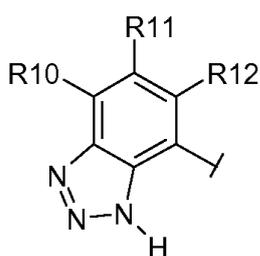
(o)

5

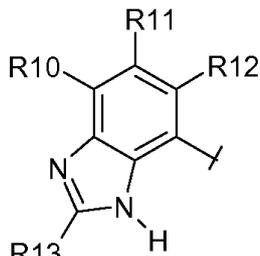
en las cuales R7, R7a, Y y Z tienen el significado que se dará más adelante, precisando que los anillos (a) a (o) pueden eventualmente llevar varios grupos R7, idénticos o diferentes, siendo el número total de tales grupos R7 como máximo igual al número de átomos sustituibles del anillo;

10

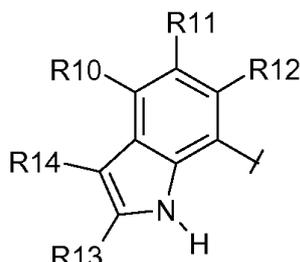
R4 representa un anillo aromático o heteroaromático seleccionado entre el grupo constituido por los anillos que responden a las fórmulas (p) a (z) y (aa) a (ak) siguientes:



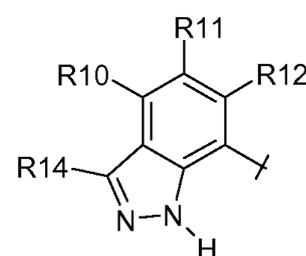
(p)



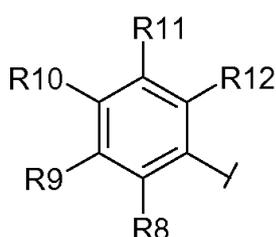
(q)



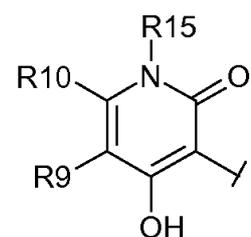
(r)



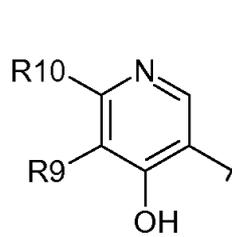
(s)



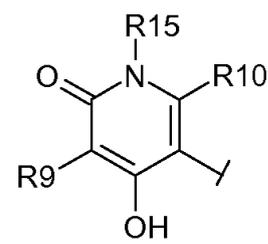
(t)



(u)

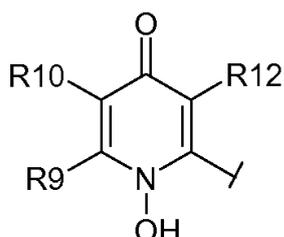


(v)

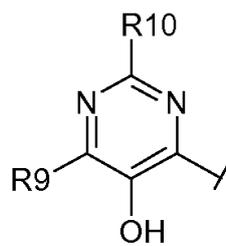


(w)

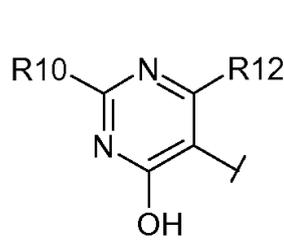
15



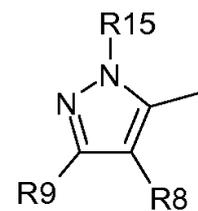
(x)



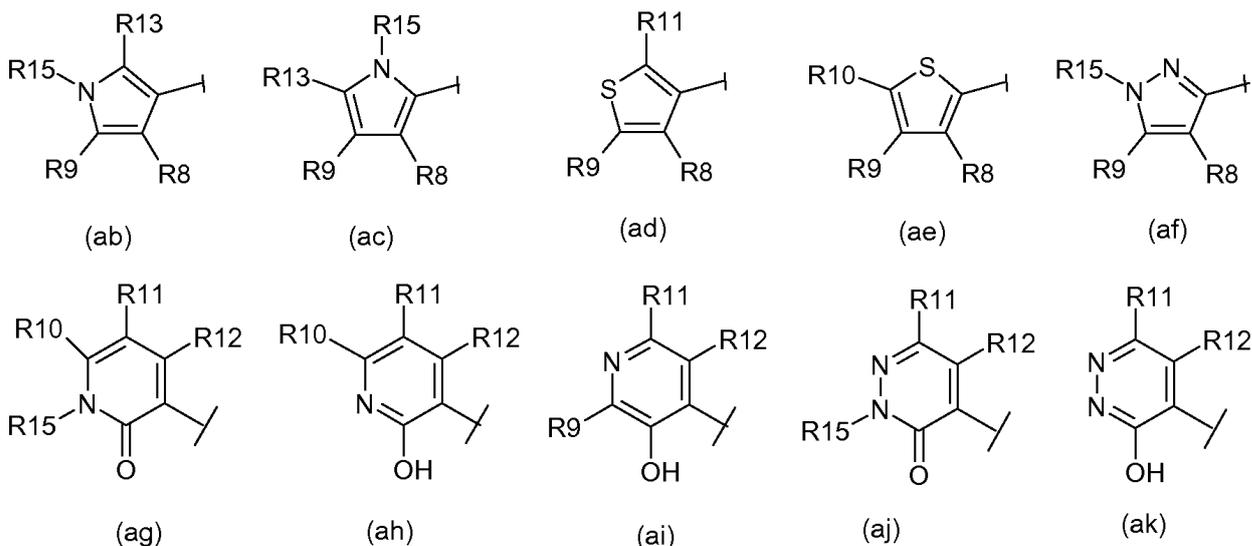
(y)



(z)



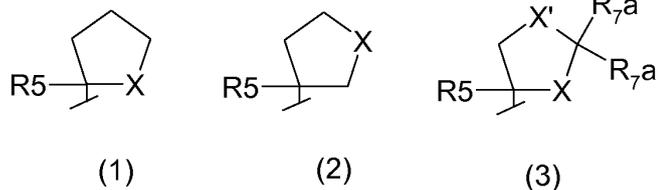
(aa)



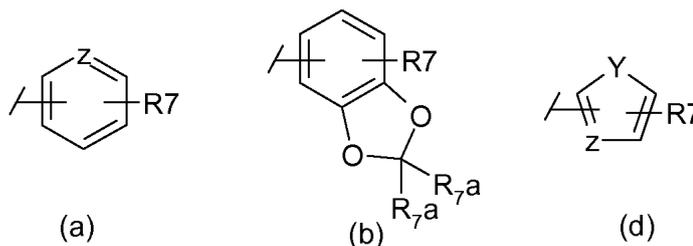
- 5 en las cuales R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14 y R15 tienen el significado que se dará más adelante;
 R5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un
 radical alquilo fluorado o perfluorado de 1 a 5 átomos de carbono;
 R6 representa un átomo de hidrógeno, un radical -COOtBu o un radical -COOBn;
 10 R7 representa un halógeno, un radical -R16, -CF₃, -COR16, -OR16, -NR16R17, -NO₂, -CN, -SO₂R16,
 -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -CONR16R17, -NR16CO₂R17 o -CO₂R16;
 R7a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;
 R8 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical -OH, un radical -SH, -CONHOR16,
 -CONR16OH, -NR16R17, -SO₃H, -OCOR16, -NHSO₂R16, -SO₂NR16R17, -NHCOR16, -CONR16R17,
 -NR16CO₂R17, -NHSO₂NR16R17, -CO₂R16, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo;
 15 R9, R10, R11 y R12 son idénticos o diferentes y son independientemente seleccionados entre el grupo
 constituido por un hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo, alcoxi, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -CN,
 -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 o -CO₂R16;
 o también, cuando dos de los radicales R9, R10, R11 y R12 se encuentran en posición orto en un anillo
 aromático o heteroaromático seleccionado entre el grupo constituido por los anillos que responden a las fórmulas
 20 (p) a (z) y (aa) a (ak) anteriores, entonces pueden formar conjuntamente, con la unión que los reúne, un anillo
 arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;
 R13 y R14 son idénticos o diferentes y son independientemente seleccionados entre el grupo constituido por un
 átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo, -CF₃, -OCF₃, -OH, -SH, -CN, -SO₂R16,
 -SO₂NR16R17, -NHSO₂NR16R17, -NR16R17, -NR16CONR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17,
 -CONR16R17, -COR16 o -CO₂R16;
 25 R15 representa un átomo de hidrógeno, un radical -OH, -SO₂R16, -COR16, -CO₂R16, arilo, heteroarilo,
 arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;
 R16 y R17 son idénticos o diferentes y son independientemente seleccionados entre el grupo constituido por un
 átomo de hidrógeno, un radical arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, alquilo fluorado de 1 a 5
 30 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, un grupo -CH₂COOR18 en el cual R18 representa un radical
 alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
 o también, cuando R16 y R17 son llevados por un mismo átomo de nitrógeno, éstos forman un heterociclo que
 tiene entre 3 y 7 eslabones y que lleva eventualmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre el oxígeno, el
 35 azufre y el nitrógeno, además del átomo de nitrógeno común por el cual son llevados, pudiendo dicho heterociclo
 estar substituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo -COOR18 en el cual R18
 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;
 X y X', idénticos o diferentes, representan un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno
 substituido por un radical R6;
 40 Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno substituido por un radical R15, y
 Z representa un átomo de carbono o de nitrógeno.

En un modo de realización preferido según la invención, los compuestos, así como sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, responden a la fórmula general (I) antes citada, en la cual:

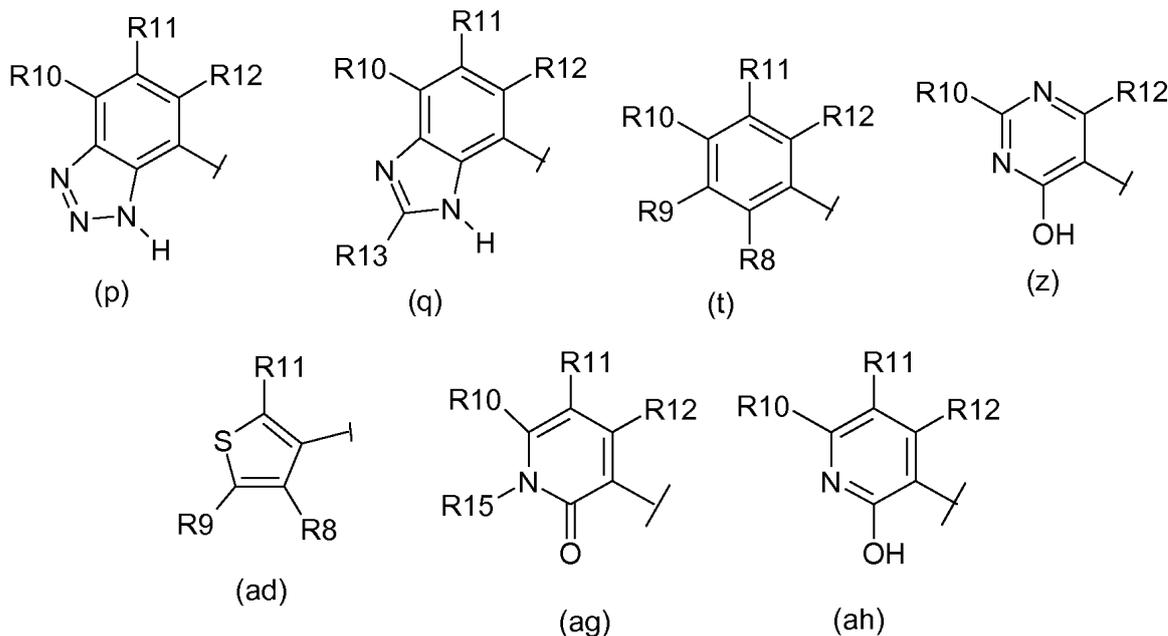
- 45 R1 representa un átomo de hidrógeno,
 R2 representa un anillo de cinco eslabones seleccionado entre las estructuras (1), (2) y (3) siguientes:



5 en las cuales R5, R7a, X y X' tienen el significado que se dará más adelante; R3 representa un anillo aromático o heteroaromático seleccionado entre el grupo constituido por los anillos que responden a las fórmulas (a), (b) y (d) siguientes:



10 en las cuales R7, R7a, Y y Z tienen el significado que se dará más adelante, precisándose que los anillos (a), (b) y (d) pueden eventualmente llevar varios grupos R7, idénticos o diferentes, siendo el número total de tales grupos R7 como máximo igual al número de átomos sustituibles del anillo;
 15 R4 representa un anillo aromático o heteroaromático seleccionado entre el grupo constituido por los anillos que responden a las fórmulas (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) y (ah) siguientes:



20 en las cuales R8, R9, R10, R11, R12, R13 y R15 tienen el significado que se dará más adelante;
 25 R5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquilo fluorado o perfluorado de 1 a 5 átomos de carbono;
 R6 representa un átomo de hidrógeno, un radical -COOtBu o un radical -COOBn;
 R7 representa un halógeno, un radical R16, -CF₃, -COR16, -OR16, -NR16R17, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -CONR16R17, -NR16CO₂R17 o -CO₂R16;
 R7a representa un hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;
 R8 representa un átomo de hidrógeno, un radical -OH, -SH, -CONHOR16, -CONR16OH, -NR16R17, -SO₃H, -OCOR16, -NHSO₂R16, -SO₂NR16R17, -NHCOR16, -CONR16R17, -NR16CO₂R17, -NHSO₂NR16R17, -CO₂R16, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo;

R9, R10, R11 y R12 son idénticos o diferentes y son independientemente seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo, alcoxi, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 o -CO₂R16;

o también, cuando dos de los radicales R9, R10, R11 y R12 se encuentran en posición orto en un anillo aromático o heteroaromático seleccionado entre el grupo constituido por los anillos que responden a las fórmulas (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) y (ah) anteriores, entonces éstos pueden formar conjuntamente, con la unión que los reúne, un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R13 es seleccionado entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo, -CF₃, -OCF₃, -OH, -SH, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NHSO₂NR16R17, -NR16R17, -NR16CONR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 o -CO₂R16;

R15 representa un átomo de hidrógeno, un radical -OH, -SO₂R16, -COR16, -CO₂R16, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

R16 y R17 son idénticos o diferentes y son independientemente seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, alquilo fluorado de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, un grupo -CH₂COOR18 en el cual R18 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

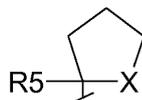
o también, cuando R16 y R17 son llevados por un mismo átomo de nitrógeno, éstos forman un heterociclo que tiene entre 3 y 7 eslabones y que lleva eventualmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre el oxígeno, el azufre y el nitrógeno, además del átomo de nitrógeno común por el cual son llevados, pudiendo dicho heterociclo estar substituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo -COOR18 en el cual R18 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

X y X', idénticos o diferentes, representan un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno substituido por un radical R6;

Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno substituido por un radical R15, y Z representa un átomo de carbono o de nitrógeno.

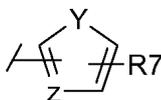
En un modo de realización más particularmente preferido según la invención, los compuestos, así como sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, responden a la fórmula (I) antes citada, en la cual:

R1 representa un átomo de hidrógeno;
R2 representa un anillo de cinco átomos de la estructura (1) siguiente:



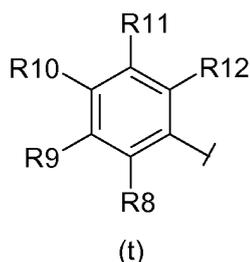
(1)

en la cual R5 y X tienen el significado que se dará más adelante;
R3 representa un anillo heteroaromático que responde a la fórmula (d) siguiente:



(d)

en la cual R7, Y y Z tienen el significado que se dará más adelante, precisándose que el anillo (d) puede eventualmente llevar varios grupos R7, idénticos o diferentes, siendo el número total de tales grupos R7 como máximo igual al número de átomos sustituibles del anillo;
R4 representa un anillo aromático que responde a la fórmula (t) siguiente:



en la cual R8, R9, R10, R11 y R12 tienen el significado que se dará más adelante;

R5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquilo fluorado o perfluorado de 1 a 5 átomos de carbono;

R6 representa un átomo de hidrógeno, un radical -COOtBu o un radical -COOBn;

R7 representa un átomo de halógeno, un radical R16, -CF₃, -COR16, -OR16, -NR16R17, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -CONR16R17, -NR16CO₂R17 o -CO₂R16;

R8 representa un átomo de hidrógeno, un radical -OH, -SH, -CONHOR16, -CONR16OH, -NR16R17, -SO₃H, -OCOR16, -NHSO₂R16, -SO₂NR16R17, -NHCOR16, -CONR16R17, -NR16CO₂R17, -NHSO₂NR16R17, -CO₂R16, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo;

R9, R10, R11 y R12 son idénticos o diferentes y son independientemente seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo, alcoxi, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 o -CO₂R16, o también, cuando dos de los radicales R9, R10, R11 y R12 se encuentran en posición orto en el anillo aromático (t), éstos pueden formar conjuntamente, con la unión que los reúne, un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R15 representa un átomo de hidrógeno, un radical -OH, -SO₂R16, -COR16, -CO₂R16, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

R16 y R17 son idénticos o diferentes y son independientemente seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, alquilo fluorado de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, un grupo -CH₂COOR18 en el cual R18 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

o también, cuando R16 y R17 son llevados por un mismo átomo de nitrógeno, forman un heterociclo que tiene entre 3 y 7 eslabones y que lleva eventualmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre el oxígeno, el azufre y el nitrógeno, además del átomo de nitrógeno común por el cual son llevados, pudiendo dicho heterociclo estar substituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo -COOR18 en el cual R18 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno substituido por un radical R6;

Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno substituido por un radical R15, y Z representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno.

Entre los compuestos más particularmente preferidos, se pueden citar, por ejemplo, los seleccionados entre la lista que comprende:

1/- 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[[5-metilfuran-2-il)-(2-miltetrahidrofuran-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida

2/- 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida

3/- (S)-1-[2-fluoro-3-(2-[[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo

4/- (S)-1-[2-fluoro-3-(2-[[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de isopropilo

5/- (S)-1-[2-fluoro-3-(2-[[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de etilo

6/- (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-[[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo

7/- (S)-1-[2-hidroxi-3-(2-[[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo

8/- 2-hidroxi-N-metil-3-(2-[[[5-metilfuran-2-il)tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

9/- [[2-hidroxi-3-(2-[[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]metilamino]acetato de metilo

10/- 6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzenosulfonamida

- 11/- 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-(((R)-(5-metilfuran-2-il)tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida
 12/- 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-(((S)-(5-metilfuran-2-il)tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida
 5 15/- (S)-1-[2-fluoro-3-(2-(((5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo
 18/- (-)-2-hidroxi-N-metil-3-(2-(((S)-(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida
 10 19/- (-)-[[2-hidroxi-3-(2-(((S)-(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]metilamino]acetato de metilo
 20/- (-)-1-[2-hidroxi-3-(2-(((S)-(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-(R)-carboxilato de metilo
 21/- (-)-6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-(((S)-(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida
 15 22/- (-)-3-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-metilpiperazino-1-sulfonyl)fenilamino]-4-(((5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona

Un segundo objeto según la invención se relaciona con una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un compuesto que responde a la fórmula general (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto tal como se ha descrito anteriormente en asociación con un solvente o un soporte farmacéuticamente aceptable.

Un tercer objeto según la invención se relaciona con los compuestos que responden a la fórmula general (I), así como con sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, o también con una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un compuesto que responde a la fórmula general (I), de una de sus sales o de uno de sus solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para su utilización como medicamento.

Un cuarto objeto según la invención se relaciona con los compuestos que responden a la fórmula general (I), así como con sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, o también con una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un compuesto que responde a la fórmula general (I), de una de sus sales o de uno de sus solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para su utilización en el tratamiento de enfermedades mediadas por las α -quimioquinas.

Un quinto objeto según la invención se relaciona con un método de tratamiento de las enfermedades mediadas por las α -quimioquinas con ayuda de un compuesto que responde a la fórmula general (I), así como sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, o también de una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un compuesto que responde a la fórmula general (I), de una de sus sales o de uno de sus solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

A modo de ejemplos de enfermedades mediadas por las α -quimioquinas, se pueden citar las dermatosis neutrofílicas, especialmente la psoriasis, las dermatitis atópicas, el acné, la rosácea, el asma, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, las enfermedades respiratorias de los adultos, la artritis, las enfermedades intestinales inflamatorias, la enfermedad de Crohn, el rechazo de injertos, la mucoviscidosis y los cánceres cutáneos.

Por dermatosis neutrofílicas, se entienden, en su sentido más amplio, el síndrome de Sweet, la « hidradenitis ecrina », el síndrome SAPHO, el síndrome de Sneddon Wilkinson, la pioderma gangrenosum, el eritema elevatum duitinum, la psoriasis, la psoriasis vulgar, la psoriasis pustulosa, la pustulosis palmoplantar, la pustulosis exantemática (PEAG), la pustulosis vasculitis, la acropustulosis infantil, la enfermedad de Behcet, así como ciertas enfermedades bullosas, como el herpes derivado en forma de dermatitis, la dermatosis neutrofílica de IgA, la pustulosis intraepidérmica de IgA, el penfigoide bulloso, el pénfigo de IgA, la vasculitis, el síndrome de Leroy Reiter Fiellinger, la pustulosis del cuero cabelludo, la acrodermatitis continua de Hallopeau y las dermatosis ligadas a la linfadenopatía angioinmunoblástica, con dismielopoyesis inducida por la ciclofosfamida, con anticuerpos p-ANCA.

En un modo de realización preferido según la invención, se utiliza el compuesto o la composición farmacéutica antes citada en el tratamiento de enfermedades dermatológicas, tales como las dermatosis neutrofílicas, especialmente la psoriasis, las dermatitis atópicas, el acné y la rosácea.

Otro aspecto de la invención se relaciona con la utilización de un compuesto que responde a la fórmula general (I), así como de sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, o también con la utilización de una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un compuesto que responde a la fórmula general (I), de una de sus sales o de uno de sus solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades del grupo consistente en las dermatosis neutrofílicas,

especialmente la psoriasis, las dermatitis atópicas, el acné, la rosácea, el asma, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, las enfermedades respiratorias de los adultos, la artritis, las enfermedades intestinales inflamatorias, la enfermedad de Crohn y los cánceres cutáneos.

- 5 Los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención son preparados siguiendo una o más de las rutas sintéticas tales como las descritas más adelante o tales como las que surgen de los diferentes ejemplos de preparación que se darán más adelante de manera no limitativa.

10 La ruta sintética general para la preparación de los compuestos de fórmula (III) es ilustrada en el esquema 1. El tratamiento secuencial de los intermediarios escuarato de alquilo (A) con las aminas R²-NH₂ y R³-NH₂ da los compuestos de fórmula (III). En la fórmula (A), R¹ es un alquilo C1-C6, preferentemente metilo o etilo. La reacción es efectuada en un solvente inerte y polar (o en una mezcla de solventes), como el etanol, el metanol, el sulfóxido de dimetilo, la dimetilformamida o el acetonitrilo. Las aminas R²-NH₂ y R³-NH₂ pueden ser utilizadas como bases libres o en forma de sales. Las reacciones pueden ser llevadas a cabo en presencia de una base conveniente, como la trietilamina, la diisopropiletilamina, el carbonato de sodio o el carbonato de potasio, y a 25°C o preferentemente a 15 temperaturas elevadas de 50-80°C. El tiempo de reacción está generalmente comprendido entre 1 hora y 72 horas para tener una conversión completa.

20 Las aminas R³-NH₂ de fórmula (IX) son preparadas según el esquema 2 a partir de reactivos comerciales utilizando métodos bien conocidos por el experto en la materia y descritos en los manuales de síntesis orgánica, como por ejemplo « Comprehensive Organic Functional Group Transformation» Vol. 1-7 A.R.Katritzky, O. Meth-Cohn, C.W.Rees, Pergamon Press, 1998.

25 Los alcoholes primarios (IV) [en los cuales X y R tienen el mismo significado que X y R5 anteriores, respectivamente, para los compuestos de fórmula general (I)] se oxidan a aldehídos de fórmula (V) en las condiciones de Swern (Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. (1978). "Oxidation of long-chain and related alcohols to carbonyls by dimethyl sulfoxide "activated" by oxalyl chloride" J. Org. Chem. 43 (12), 2480-2482) o con clorocromato de piridinio. El aldehído de fórmula (V) es sucesivamente tratado con un reactivo de Grignard arilo o heteroarilo o con un derivado litiado, para dar un alcohol secundario de fórmula (VI). Se preparan las azidas correspondientes (VII) a partir de los alcoholes (VI), ya sea transformándolos en mesilatos (VIII), que son luego tratados con las azidas 30 metálicas (por ejemplo, azida de sodio), ya sea transformándolos directamente en azida tras tratamiento con la azida de difenilfosforilo (DPPA). La azida (VII) es finalmente reducida a la amina (IX) correspondiente por medio de hidrógeno en presencia de diferentes catalizadores (por ejemplo, paladio sobre carbón activo) o por tratamiento con trifenilfosfina, seguido de hidrólisis de los intermediarios imidofosforanos (Gololobov, Y. G. (1981), "Sixty years of staudinger reaction", Tetrahedron 37 (3), 437).

35 De manera alternativa, se pueden preparar las aminas primarias R³-NH₂ de fórmula (IX) según el esquema 3 a partir de ácidos comerciales (X) [en los cuales X y R tienen el mismo significado que X y R5 anteriores, respectivamente, para los compuestos de fórmula general (I)] convirtiéndolos en amidas de Weinreb (XI) (Nahm, S.; Weinreb, S. M. (1981), "N-methoxy-n-methylamides as effective acylating agents", Tetrahedron Letters 22, 3815), que, tras reacción con los reactivos de Grignard arilo o heteroarilo o con derivados litiados arilo o heteroarilo, dan las 40 cetonas (XII), que pueden reducirse a alcoholes secundarios (VI). Siguiendo las etapas descritas en el esquema 2, se transforma eventualmente el alcohol (VI) en amina R³-NH₂ de fórmula (IX).

45 La amina primaria quiral R³-NH₂ de estructura (XV) puede ser también preparada según el esquema 4 por condensación de 2-metil-2-propanosulfonamida enantioméricamente pura (*terc*-butanosulfonamida, sulfonamida de Elman: Liu, G. y al. J. Am. Soc. Chem. 1997, 119, 9913) con el aldehído (IV) en condiciones suaves. Esta reacción proporciona las *terc*-butanosulfonilaminas (XIII). El grupo *terc*-butanosulfonilo activa las iminas para la adición de los reactivos de Grignard y sirve de grupo director quiral importante para dar los productos (XIV) con una 50 diastereoselectividad elevada. La desprotección del grupo *terc*-butanosulfonilo en condiciones ácidas suaves da la amina quiral (XV).

Los derivados amida del ácido 3-aminosalicílico de fórmula (XVIII) son preparados según el esquema 5a/ a partir del 55 ácido 3-nitrosalicílico (XVI) utilizando condiciones de copulación peptídica estándar (Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis Tetrahedron, Volume 60(11), 2447-2467, Han, S.-Y.; Kim, Y.-A.), seguido de una reducción del grupo nitro a grupo amino por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador apropiado (por ejemplo, paladio sobre carbón activo). El derivado (XVIII) reacciona entonces con dimetoxiescuato o dietoxiescuato comercial para dar el intermediario (XIX), el cual se transforma en compuesto (XX) tras reacción con la amina primaria R³-NH₂.

60 De manera alternativa, la copulación del ácido 3-aminosalicílico (XXI) con dimetoxiescuato o dietoxiescuato comercial da, según el esquema 5b/, el derivado ácido intermediario (XXII), el cual, tras reacción con la amina primaria R³-NH₂, puede dar el compuesto (XXIII). Este último puede finalmente verse implicado en una reacción de

copulación peptídica con una amina de fórmula RaRbNH para dar el compuesto de fórmula (XX).

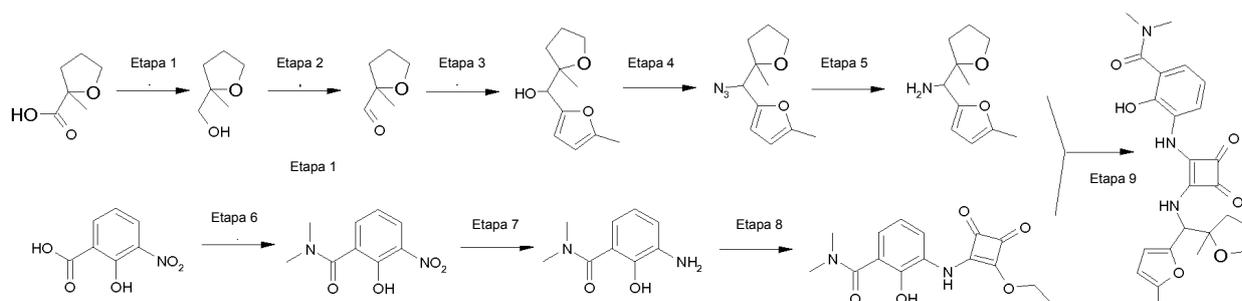
A título ilustrativo, los compuestos siguientes que responden a la fórmula general (I) de la presente invención fueron preparados siguiendo uno de los esquemas anteriormente presentados.

5

Ejemplo 1

Preparación de la 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-((5-metilfuran-2-il)-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida

10



Etapa 1:

(2-Metiltetrahidrofuran-2-il)metanol

Se añadieron 19,94 g (0,145 mol, 1 eq) de ácido 2-metiltetrahidrofurano-2-carboxílico (comercial) al 95% en solución en 100 ml de éter dietílico gota a gota sobre una suspensión enfriada a 10°C de 16,6 g (0,438 mol, 3 eq) de hidruro de litio y de aluminio en 100 ml de éter dietílico. Se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se enfrió el medio de reacción y se añadió agua gota a gota, seguida de una solución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo el medio con éter dietílico. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 14,45 g de (2-metiltetrahidrofuran-2-il)metanol. Rendimiento = 86%. CCM/SiO₂: CH₂Cl₂/MeOH (95/5), revelado con KMnO₄.

Etapa 2:

2-Metiltetrahidrofuran-2-carbaldehído

Se añadió una solución de 14,44 g (0,124 mol, 1 eq.) de (2-metiltetrahidrofuran-2-il)metanol en 140 ml de diclorometano gota a gota a una mezcla de 43,0 g (0,20 mol, 1,6 eq.) de clorocromato de piridinio en 400 ml de diclorometano. Se añadieron 15 g de celite y se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 7 horas. Se filtró el medio de reacción sobre 280 g de sílice y se eluyó con diclorometano (4,5 l). Se obtuvieron 6,0 g de 2-metiltetrahidrofuran-2-carbaldehído en forma de un líquido amarillo (1ª fracción al 77%). Se obtuvieron 8,4 g de 2-metiltetrahidrofuran-2-carbaldehído en forma de un líquido naranja (2ª fracción al 54%). Rendimiento = 65%. CCM/SiO₂: Heptano/AcOEt (40/60), revelado con KMnO₄.

Etapa 3:

(5-Metilfuran-2-il)-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metanol

Se añadieron 24 ml (60 mmol, 1,5 eq.) de una solución de n-butilitio 2,5 M en hexano gota a gota a una solución de 5,0 g (60 mmol, 1,5 eq.) de 2-metilfuran en 100 ml de tetrahidrofurano enfriado a -70°C. Se agitó el medio de reacción y se dejó subir a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se enfrió el medio de reacción a -70°C y se añadieron luego 6,0 g (40 mmol, 1 eq.) de 2-metiltetrahidrofuran-2-carbaldehído al 77%. Se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se trató el medio de reacción con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se filtraron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. Se obtuvieron 5,21 g de (5-metilfuran-2-il)-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metanol. Rendimiento = 66%. CCM/SiO₂: Heptano/AcOEt (60/40), revelado con KMnO₄.

50

Etapa 4:

2-[Azido-(2-metiltetrahydrofuran-2-il)metil]-5-metilfurano

5 Se añadieron 8,77 g (31,8 mmol, 1,2 eq.) de azida difenilfosforílica gota a gota a una solución de 5,21 g (26,5 mmol, 1 eq.) de (5-metilfuran-2-il)-(2-metiltetrahydrofuran-2-il)metanol en 90 ml de tolueno. Se enfrió el medio de reacción a 0°C y se añadieron luego 4,75 ml (31,8 mmol, 1,2 eq.) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno gota a gota. Se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 41 horas. Se trató el medio de reacción (heterogéneo) con agua y con acetato de etilo y se decantó después. Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 1N, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se cromatógrafió el residuo en gel de sílice HP (columna puriFlash IR50SI-200G, spot II) eluido con heptano/acetato de etilo (95/5). Se obtuvieron 2,15 g de 2-[azido(2-metiltetrahydrofuran-2-il)metil]-5-metilfurano. Rendimiento = 37%. CCM/SiO₂: Heptano/AcOEt (80/20), revelado con KMnO₄.

Etapa 5:

15 C-(5-Metilfuran-2-il)-C-(2-metiltetrahydrofuran-2-il)metilamina

Se agitó una solución de 2,51 g (9,7 mmol, 1 eq.) de 2-[azido(2-metiltetrahydrofuran-2-il)metil]-5-metilfurano en 45 ml de etanol a presión atmosférica de hidrógeno en presencia de 323 mg (15% en masa) de paladio sobre carbón (Pd/C) al 10% durante 16 horas. Se filtró el medio de reacción y se evaporó el filtrado. Se obtuvieron 1,82 g de C-(5-metilfuran-2-il)-C-(2-metiltetrahydrofuran-2-il)metilamina. Rendimiento = 96%. CCM/SiO₂: Heptano/AcOEt (60/40), revelado con KMnO₄.

Etapa 6:

25 2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-nitrobenzamida

Se añadieron 42,9 ml (0,50 mol, 3 eq.) de cloruro de oxalilo gota a gota a una suspensión de 30 g (0,16 mol, 1 eq.) de ácido 3-nitrosalicílico en 1.200 ml de diclorometano. Se añadieron 30 gotas de N,N-dimetilformamida (fuerte desprendimiento de gas, adaptación de un sistema de atrapamiento de vapores de monóxido de carbono tóxico). Se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se enfrió el medio de reacción a 0-5°C y se añadieron luego 246 ml (0,49 mol, 3 eq.) de una solución de dimetilamina en tetrahydrofurano 2N. Se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. Se concentró el medio de reacción a sequedad y se disolvió el residuo en 300 ml de sosa 1N. Se extrajo la solución acuosa (roja) 3 veces con 300 ml de diclorometano. Se enfrió la fase acuosa en un baño de agua-hielo y se ajustó el pH a 2 con aproximadamente 50 ml de ácido clorhídrico 6N. Se extrajo la mezcla (que se había vuelto amarilla) 3 veces con 300 ml de diclorometano. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron 2 veces con 250 ml de agua y luego una vez con 250 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron. Se obtuvieron 33,5 g de 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-nitrobenzamida en forma de un sólido agodonoso amarillo. Rendimiento = 97%.

Etapa 7:

3-Amino-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida

45 Se añadió una solución de 33,5 g de 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-nitrobenzamida en 600 ml de etanol a una suspensión de 3,35 g de Pd/C al 10% en 70 ml de etanol. Se agitó el medio de reacción a 2 bares de hidrógeno durante la noche. Control por CCM y HPLC (t=0,66 M+181). Se filtró el medio de reacción sobre celite y se evaporó el filtrado. Se obtuvieron 29 g de 3-amino-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en forma de un sólido marrón oleoso. Rendimiento = 100%.

Etapa 8:

3-(2-Etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida

55 Bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, se añadieron 39,7 g de dietoxiescarato (en 15 minutos) a una solución de 28 g de 3-amino-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en 840 ml de etanol enfriado a 0°C. Se agitó el medio de reacción durante 2 horas a 0°C y 48 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 700 ml de etanol (lo que aumenta la precipitación del producto esperado). Se filtró el sólido, se lavó con etanol ambiente y se secó. Se obtuvieron 36,9 g de 3-(2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en forma de un sólido verde caqui claro. Rendimiento = 78%.

solución acuosa de hidrógeno fosfato de sodio 1M, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 51,0 g de metoximetiltetrahidrotiofeno-2-carboxilamida en forma de un aceite naranja. Rendimiento = 84%.

5 Etapa 2:

(5-Metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metanona

10 Se añadieron 176 ml (440,8 mmol; 1,50 eq.) de *n*-butillitio 2,5 M en hexano gota a gota a una solución de 39,8 ml (440,8 mmol; 1,50 eq.) de 2-metilfurano en 1 l de tetrahidrofurano enfriado a -78°C. Se dejó que la mezcla subiera a temperatura ambiente durante 2 horas y se enfrió después a -78°C. Se añadió una solución de 51,00 g (291 mmol; 1,00 eq.) de metoximetiltetrahidrotiofeno-2-carboxilamida en 400 ml de tetrahidrofurano y se dejó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas. Se diluyó el medio de reacción con 500 ml de acetato de etilo y se lavó después con 1 l de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Se separó la fase acuosa y se extrajo con 500 ml de acetato de etilo. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. Se filtró el aceite marrón obtenido sobre sílice (eluyente: Heptano/AcOEt 90/10). Se obtuvieron 49,67 g de (5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metanona. Rendimiento = 87%.

20 Etapa 3:

(5-Metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metanol

25 Se añadieron 6,69 g (0,18 mol; 1,20 eq.) de borohidruro de sodio en pequeñas porciones a una solución de 30,24 g (0,15 mol; 1,0 eq.) de (5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metanona en 300 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de metanol enfriado a 0°C. Se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió el medio de reacción en 400 ml de acetato de etilo y se añadieron luego 200 ml de agua. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y luego se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con una solución de cloruro de sodio saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 30,22 g de (5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metanol. Rendimiento cuantitativo

Etapa 4:

35 2-[Azido(tetrahidrotiofen-2-il)metil]-5-metilfurano

40 A una solución de 30,21 g (0,15 mol; 1,0 eq.) de (5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metanol en 350 ml de tolueno enfriado a 0°C, se le añadieron 39,3 ml (0,18 mol; 1,2 eq.) de azida difenilfosforílica y luego 27,3 ml (0,18 mol; 1,2 eq.) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno gota a gota. Se dejó que la mezcla regresara a la temperatura ambiente suavemente y se agitó después durante 2 días. Se trató el medio de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con una solución de hidrógeno fosfato de sodio 1M, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo en gel de sílice (columna puriFlash IR-50SI/800G, puriFlash) eluido con heptano/acetato de etilo (95/5). Se obtuvieron 26,95 g de 2-[azido(tetrahidrotiofen-2-il)metil]-5-metilfurano (mezcla de los 2 diastereoisómeros). Rendimiento = 79%.

45 Etapa 5:

C-(5-Metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina

50 Se agitó una solución de 26,95 g (0,12 mol; 1,0 eq.) de 2-[azido(tetrahidrotiofen-2-il)metil]-5-metilfurano en 540 ml de etanol y en presencia de 6,74 g (25% en masa) de Pd/C al 10% a temperatura ambiente y a presión atmosférica de hidrógeno durante 2 días. Se filtró el medio de reacción y se evaporó el filtrado. Se cromatografió el residuo en gel de sílice (columna puriFlash IR-50SI-STD/800G, puriFlash) eluido con diclorometano/acetato de etilo (gradiente).

55 Diastereoisómero 1: Se obtuvieron 5,52 g de C-[(R)-C-(5-metilfuran-2-il)-C-tetrahidrotiofen-2-il]metilamina. Rendimiento = 22%.

Diastereoisómero 2: Se obtuvieron 13,30 g de C-[(R)-C-(5-metilfuran-2-il)-C-tetrahidrotiofen-2-il]metilamina. Rendimiento = 54%.

60 Etapas 6 a 8:

De manera análoga al Ejemplo 1 (etapas 6 a 8), se preparó la 3-(2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida.

Etapa 9:

2-Hidroxi-*N,N*-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il]-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida (diastereoisómero 1)

5 Se agitó una mezcla de 694 mg (2,28 mmol; 1,0 eq.) de 3-(2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-*N,N*-dimetilbenzamida y de 540 mg (2,74 mmol; 1,2 eq.) de *C*-(5-metilfuran-2-il)-*C*-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (diastereoisómero 1) en solución en 20 ml de metanol a temperatura ambiente durante 4 días. Se filtró el material insoluble y se secó a vacío a 50°C. Se obtuvieron 560 mg de 2-hidroxi-*N,N*-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il]-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida (diastereoisómero 1). Rendimiento = 54%.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,63-1,68 (m, 1H), 1,88-1,92 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,81 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 3,97 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 5,41 (c, J = 6,8-2,7 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 0,9-3,0 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 2,6-7,0 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,94 (s, 1H).

15 2-Hidroxi-*N,N*-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il]-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida (diastereoisómero 2)

20 Se agitó una mezcla de 1,29 g (4,22 mmol; 1,0 eq.) de 3-(2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-*N,N*-dimetilbenzamida y de 1,0 g (5,07 mmol; 1,2 eq.) de *C*-(5-metilfuran-2-il)-*C*-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (diastereoisómero 2) en solución en 40 ml de metanol a temperatura ambiente durante 2 días y medio. Se filtró el material insoluble y se secó a vacío a 45°C. Se obtuvieron 1,48 g de 2-hidroxi-*N,N*-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il]-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida (diastereoisómero 2). Rendimiento = 77%.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,82-1,86 (m, 2H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,75-2,84 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 3,86 (m, 1H), 5,2 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 1,0-3,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,84-6,90 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 2,3-7,2 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,94 (s, 1H).

30 2-Hidroxi-*N,N*-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il]-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida (enantiómeros 1 y 2)

La separación del diastereoisómero 1 en enantiómeros fue efectuada en la columna quiral CHIRALPACK^R IC μm, fase móvil: dióxido de carbono/etanol (100/0,5), caudal de 120 ml/min.

35 Enantiómero 1 del diastereoisómero 1: tiempo de retención a 6,1 min
Enantiómero 2 del diastereoisómero 1: tiempo de retención a 8,0 min

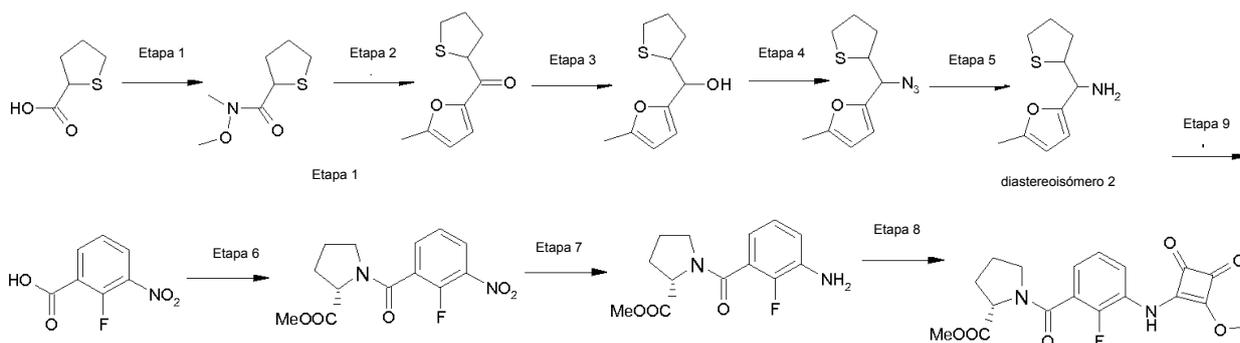
40 2-Hidroxi-*N,N*-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il]-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida (enantiómeros 1 y 2)

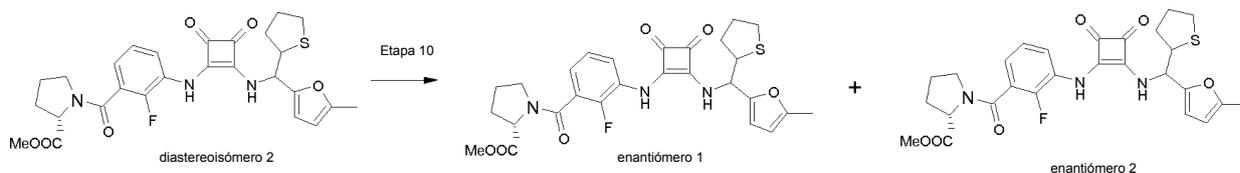
Se efectuó la separación del diastereoisómero 2 en enantiómeros en la columna quiral CHIRALPACK^RADH 5 μm, fase móvil: heptano/etanol (60/40), caudal de 42,5 ml/min.

45 Enantiómero 1 del diastereoisómero 2: tiempo de retención a 3,6 min
Enantiómero 2 del diastereoisómero 2: tiempo de retención a 4,7 min

Ejemplo 3

50 Preparación del (S)-1-[2-fluoro-3-(2-[[5-metilfuran-2-il]-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo





5 Etapas 1 a 5:

De manera análoga al Ejemplo 2 (etapas 1 a 5), se preparó C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (diastereoisómero 2).

10 Etapa 6:

(S)-1-(2-Fluoro-3-nitrobenzoil)pirrolidino-2-carboxilato de metilo

Se calentó una mezcla de 18,51 g (0,10 mol; 1,0 eq.) de ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico y de 100 ml de cloruro de tionilo a reflujo durante 3 horas. Se concentró entonces el exceso de cloruro de tionilo y se coevaporó el residuo dos veces con tolueno. Se recogió el cloruro de ácido así obtenido en 250 ml de diclorometano. Se añadieron a esta mezcla enfriada a 0°C 16,56 g (0,10 mol; 1,0 eq.) de clorhidrato del éster metílico de L-prolina y luego 30,50 ml (0,22 mol; 2,2 eq.) de trietilamina. Después de 30 minutos a 0°C y de una hora a temperatura ambiente, se diluyó el medio de reacción y se lavó con 250 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1M y luego con 250 ml de una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 25,64 g de (S)-1-(2-fluoro-3-nitrobenzoil)pirrolidino-2-carboxilato de metilo. Rendimiento = 87%.

Etapa 7:

25 (S)-1-(3-Amino-2-fluorobenzoil)pirrolidino-2-carboxilato de metilo

Se agitó una solución de 25,0 g (0,08 mol; 1,0 eq.) de (S)-1-(2-fluoro-3-nitrobenzoil)pirrolidino-2-carboxilato de metilo en 250 ml de metanol en presencia de 7,0 g (28% en masa) de paladio sobre carbón al 10% bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 días. Se filtró el medio de reacción sobre celite y se lavó con 100 ml de metanol. Se evaporó el filtrado. Se obtuvieron 22,80 g de (S)-1-(3-amino-2-fluorobenzoil)pirrolidino-2-carboxilato de metilo en forma de un aceite claro. Rendimiento cuantitativo.

Etapa 8:

35 (S)-1-[2-Fluoro-3-(2-metoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo

A una solución de 20,0 g (0,08 mol; 1,0 eq.) de (S)-1-(3-amino-2-fluorobenzoil)pirrolidino-2-carboxilato de metilo en 150 ml de metanol, se le añadieron 21,35 g (0,15 mol; 2,0 eq.) de 3,4-dimetoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona. Se calentó el medio de reacción a 50°C durante 3 horas y se concentró. Se eluyó el residuo sobre una torta de sílice (de 15 cm de diámetro y de 10 cm de altura) con 2 l de heptano/acetato de etilo (2/1), 2 l de heptano/acetato de etilo (1/2) y 2 l de acetato de etilo/metanol (95/5). Se obtuvieron 19 g de un producto. Se purificó este producto por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo. Se obtuvieron 15 g de (S)-1-[2-fluoro-3-(2-metoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo. Rendimiento = 53%.

45 Etapa 9:

(S)-1-[2-Fluoro-3-(2-[(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo

50 Se agitó una mezcla de 1,02 g (2,70 mmol; 1,0 eq.) de (S)-1-[2-fluoro-3-(2-metoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo y de 640 mg (3,24 mmol; 1,2 eq.) de C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (diastereoisómero 2) en solución en 25 ml de metanol a temperatura ambiente durante 3 días y medio. Se evaporó el medio de reacción y se cromatógrafió el residuo en gel de sílice (columna puriFlash IR-50SI/120G, spot II) eluido con diclorometano/acetato de etilo (gradiente). Se obtuvieron 1,01 g de (S)-1-[2-fluoro-3-(2-[(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo (par de enantiómeros 1 y 2). Rendimiento = 69%.

55 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,81-2,07 (m, 7H), 2,26 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,75-2,84 (m, 2H), 3,35-3,38 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,86-3,90 (m, 1H), 4,49-4,53 (m, 1H), 5,17 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 3,1

Hz, 1H), 7,02 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 9,64 (s, 1H).

Etapa 10:

5

(S)-1-[2-Fluoro-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo (enantiómero 1 y enantiómero 2)

10

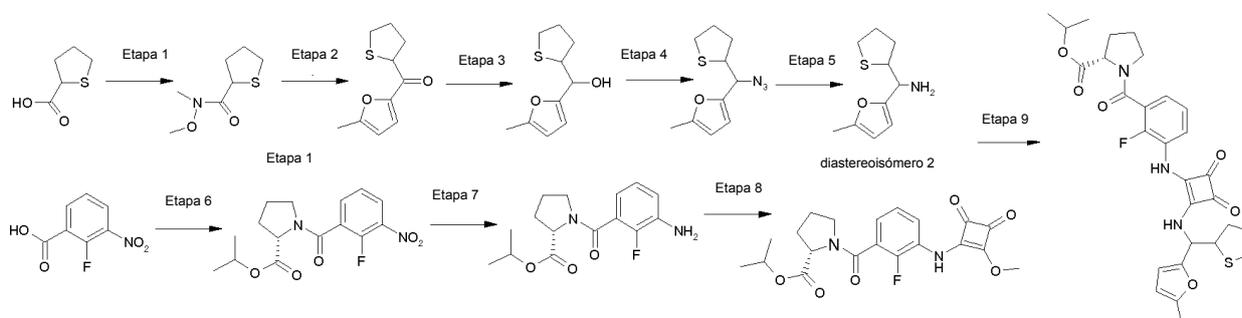
Se separaron los enantiómeros en la columna CHIRALPACK ADH 5 μ m con el eluyente dióxido de carbono/(etanol + 1% de dietilamina) 85/15, caudal de 120 ml/min.

Enantiómero 1: tiempo de retención a 20,9 min

Enantiómero 2: tiempo de retención a 33,7 min

15 Ejemplo 4

Preparación del (S)-1-[2-fluoro-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de isopropilo



20

Etapas 1 a 5:

25

De manera análoga al Ejemplo 2 (etapas 1 a 5), se preparó C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (diastereoisómero 2).

Etapa 6:

30

(S)-1-(2-Fluoro-3-nitrobenzoil)pirrolidino-2-carboxilato de isopropilo

35

Se calentó una mezcla de 1,50 g (8,10 mmol; 1,0 eq.) de ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico y de 16 ml de cloruro de tionilo a reflujo durante 3 horas. Se concentró entonces el exceso de cloruro de tionilo y se coevaporó el residuo dos veces con tolueno. Se recogió el cloruro de ácido así obtenido en 25 ml de diclorometano. Se añadieron a esta mezcla enfriada a 0°C 1,27 g (8,10 mmol; 1,0 eq.) de (S)-pirrolidino-2-carboxilato de isopropilo. Se agitó el medio de reacción a 0°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó el medio de reacción y se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1M (100 ml) y después con una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 2,12 g de (S)-1-(2-fluoro-3-nitrobenzoil)pirrolidino-2-carboxilato de isopropilo. Rendimiento = 81%.

40

Etapa 7:

(S)-1-(3-Amino-2-fluorobenzoil)pirrolidino-2-carboxilato de isopropilo

45

Se agitó una solución de 2,12 g (6,55 mmol; 1,0 eq.) de (S)-1-(2-fluoro-3-nitrobenzoil)pirrolidino-2-carboxilato de isopropilo en 40 ml de metanol en presencia de 0,32 g (15% en masa) de paladio sobre carbón al 10% bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró el medio de reacción sobre celite y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 1,87 g de (S)-1-(3-amino-2-fluorobenzoil)pirrolidino-2-carboxilato de isopropilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento = 97%.

Etapa 8:

(S)-1-[2-Fluoro-3-(2-metoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de isopropilo

5 A una solución de 1,87 g (0,08 mol; 1,0 eq.) de (S)-1-(3-amino-2-fluorobenzoil)pirrolidino-2-carboxilato de isopropilo en 45 ml de metanol, se le añadieron 1,80 g (0,01 mol; 2,0 eq.) de 3,4-dimetoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona. Se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporó el solvente y se cromatografió el residuo en gel de sílice (columna preempacada de 200 g, eluyente heptano/acetato de etilo 20/80 y luego 0/100). Se obtuvieron 1,32 g de (S)-1-[2-fluoro-3-(2-metoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de isopropilo en forma de un sólido amorfo amarillo claro. Rendimiento = 51%.

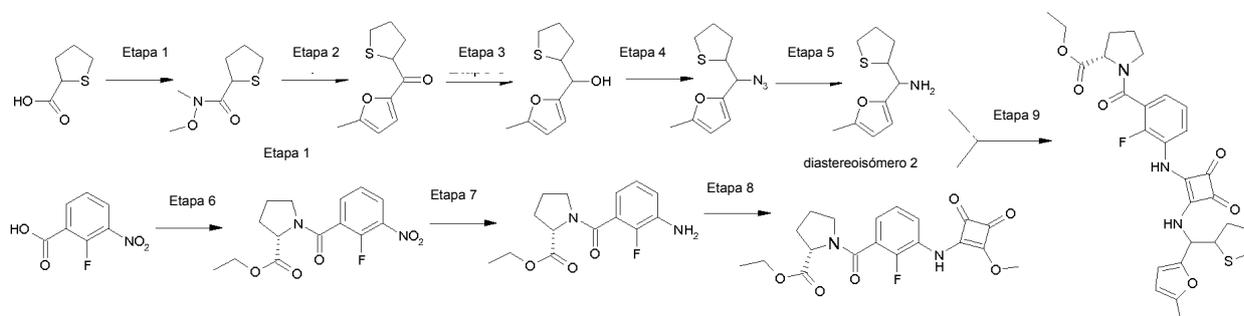
Etapa 9:

15 (S)-1-[2-Fluoro-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de isopropilo

Se calentó una mezcla de 600 mg (1,48 mmol; 1,0 eq.) de (S)-1-[2-fluoro-3-(2-metoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de isopropilo y de 350 mg (1,78 mmol; 1,2 eq.) de C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (diastereoisómero 2) en solución en 25 ml de metanol a 60°C durante 18 horas. Se evaporó el medio de reacción y se cromatografió el residuo en gel de sílice eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (75/25). Se cristalizó la pasta obtenida con éter etílico, se filtró y se secó a vacío a 40°C. Se obtuvieron 575 mg de (S)-1-[2-fluoro-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de isopropilo en forma de un sólido blanco. Rendimiento = 67%.
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 0,89 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 1,19-1,23 (m, 4H), 1,81-2,07 (m, 7H), 2,26 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,75-2,83 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,88-3,90 (m, 1H), 4,42-4,45 (m, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 5,17 (t, 1H), 6,07 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,01 (t, 1H), 7,26 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,04 (t, 1H), 8,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 9,63 (s, 1H).

Ejemplo 5

30 Preparación del (S)-1-[2-fluoro-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de etilo



35 Etapas 1 a 5:

De manera análoga al Ejemplo 2 (etapas 1 a 5), se preparó C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (diastereoisómero 2).

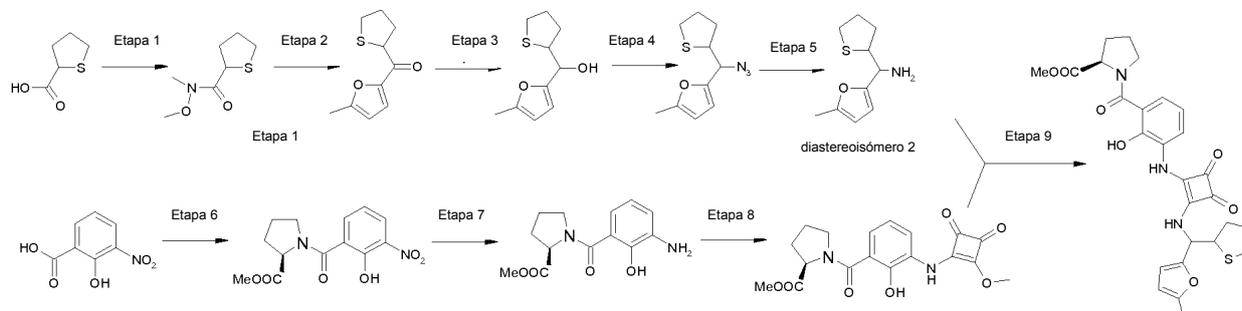
40 Etapas 6 a 9:

De manera análoga al Ejemplo 2 (etapas 6 a 9), y a partir del clorhidrato del éster etílico de L-prolina, se preparó (S)-1-[2-fluoro-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de etilo. Rendimiento = 30%.

Ejemplo 6

Preparación del (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo

5



Etapas 1 a 5:

10 De manera análoga al Ejemplo 2 (etapas 1 a 5), se preparó C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (diastereoisómero 2).

Etapa 6:

15 (R)-1-(2-Hidroxi-3-nitrobenzoil)pirrolidino-2-carboxilato de metilo

Se agitó una mezcla de 3,74 g (20,4 mmol, 1 eq.) de ácido 3-nitrosalicílico y de 14,27 g (30,6 mmol, 1,5 eq.) de hexafluorofosfato de bromotripirrolidino-fosfonio en 56 ml de diclorometano y en presencia de 12,3 ml (71,5 mmol, 3,5 eq.) de N,N-diisopropiletilamina a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron 5,07 g (30,6 mmol, 1,5 eq.) de clorhidrato de (R)-pirrolidino-2-carboxilato de metilo en solución en 10 ml de diclorometano gota a gota y se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se lavó el medio de reacción tres veces con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. Se cromatografió el aceite obtenido en gel de sílice (columna preempaquetada de 800 g) eluyendo con heptano/acetato de etilo (gradiente).

25 Se obtuvieron 4,03 g de (R)-1-(2-hidroxi-3-nitrobenzoil)pirrolidino-2-carboxilato de metilo en forma de un merengue amarillo. Rendimiento = 67%

Etapa 7:

30 (R)-1-(3-Amino-2-hidroxibenzoil)pirrolidino-2-carboxilato de metilo

Se agitó una solución de 4,03 g (13,63 mmol; 1,0 eq.) de (R)-1-(2-hidroxi-3-nitrobenzoil)pirrolidino-2-carboxilato de metilo en 50 ml de metanol a presión atmosférica de hidrógeno en presencia de 390 mg (10% en masa) de paladio sobre carbón al 10% durante 3 días. Se filtró el medio de reacción sobre celite, se aclaró con metanol y se evaporó. Se cromatografió el residuo en gel de sílice (columna preempaquetada de 200 g) eluyendo con heptano/acetato de etilo (gradiente). Se obtuvieron 2,65 g de (R)-1-(3-amino-2-hidroxibenzoil)pirrolidino-2-carboxilato de metilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento = 74%.

Etapa 8:

40 (R)-1-[2-Hidroxi-3-(2-metoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo

Se calentó una mezcla de 2,64 g (10 mmol, 1 eq.) de (R)-1-(3-amino-2-hidroxibenzoil)pirrolidino-2-carboxilato de metilo y de 2,84 g (20 mmol, 2,0 eq.) de 3,4-dimetoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona en 80 ml de etanol a 50°C durante 4 horas y media. Se recogió el residuo con acetato de etilo y se lavó tres veces con una solución acuosa de dihidrógeno fosfato de sodio 1M. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. Se cromatografió el aceite en gel de sílice (columna preempaquetada de 300 g) eluyendo con heptano/acetato de etilo (gradiente). Se obtuvieron 1,27 g de (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-metoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco. Rendimiento = 34%.

50

Etapa 9:

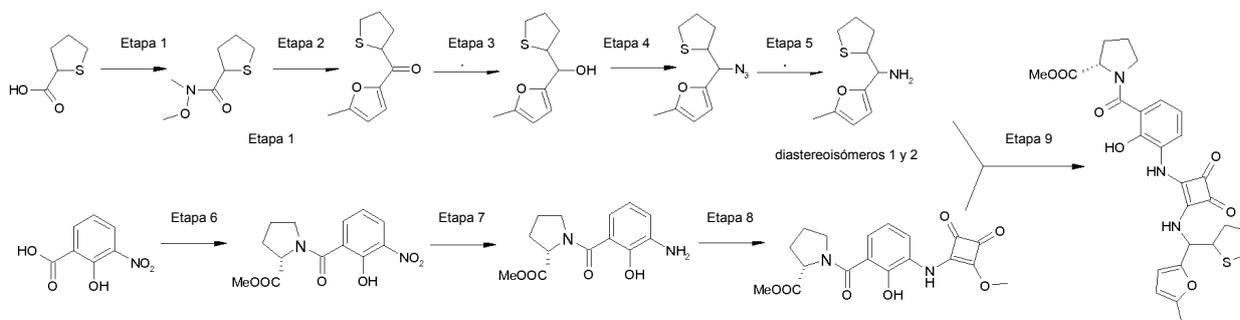
(R)-1-[2-Hidroxi-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotofien-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo

5 Se calentó una mezcla de 463 mg (1,24 mmol, 1 eq.) de (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-metoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo y de 293 mg (1,48 mmol, 1,2 eq.) de C-[(R)-C-(5-metilfuran-2-il)-C-tetrahidrotiofen-2-il]metilamina (diastereoisómero 2) en solución en 15 ml de metanol a 50°C durante 14 horas. Se evaporó el medio de reacción y se cromatografió el residuo en gel de sílice HP (columna puriFlash PF-15SI/40G, puriFlash) eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (gradiente). Se obtuvieron 538 mg de (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotofien-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo. Rendimiento = 81%.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,82-1,99 (m, 5H), 2,03-2,05 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,75-2,84 (m, 2H), 3,59-3,67 (m, 2H), 3,84-3,88 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,53 (m, 1H), 5,19 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 1,0-3,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H).

Ejemplo 7

20 Preparación del (S)-1-[2-hidroxi-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotofien-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo



25 Etapas 1 a 5:

De manera análoga al Ejemplo 2 (etapas 1 a 5), se preparó C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotofien-2-il)metilamina (diastereoisómeros 1 y 2).

30 Etapas 6 a 9:

De manera análoga al Ejemplo 6 (etapas 6 a 9), y a partir del clorhidrato del éster metílico de L-prolina y de C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotofien-2-il)metilamina (diastereoisómero 2), se preparó (S)-1-[2-hidroxi-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotofien-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo. Rendimiento = 11%.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,84-1,93 (m, 4H), 2,01-2,04 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,29-2,33 (m, 1H), 2,79-2,82 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,61-3,65 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,95-3,97 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 5,40 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 9,54 (s, 1H).

40 Etapas 6 a 9:

De manera análoga al Ejemplo 6 (etapas 6 a 9), y a partir del clorhidrato del éster metílico de L-prolina y de C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotofien-2-il)metilamina (diastereoisómero 1), se preparó (S)-1-[2-hidroxi-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotofien-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo. Rendimiento = 7%.

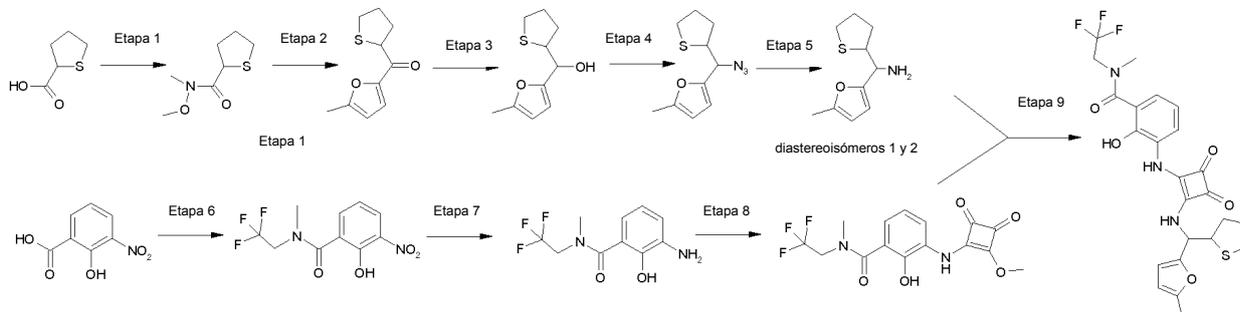
45 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,64-1,68 (m, 1H), 1,88-1,93 (m, 4H), 2,03-2,06 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,76-2,81 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,61-3,64 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 5,18 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,77 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H).

50

Ejemplo 8

Preparación de la 2-hidroxi-N-metil-3-(2-(((S)-(5-metilfuran-2-il)tetrahidrotiofen-2-ilmetil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

5



Etapas 1 a 5:

10 De manera análoga al Ejemplo 2 (etapas 1 a 5), se preparó C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (diastereoisómeros 1 y 2).

Etapas 6 a 9:

15 De manera análoga al Ejemplo 6 (etapas 6 a 9), y a partir del clorhidrato de metil-(2,2,2-trifluoroetil)amina y de C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (diastereoisómero 2), se preparó 2-hidroxi-N-metil-3-(2-(((S)-(5-metilfuran-2-il)tetrahidrotiofen-2-ilmetil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida. Rendimiento = 8%.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,83 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 5,20 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,79 (s, 1H).

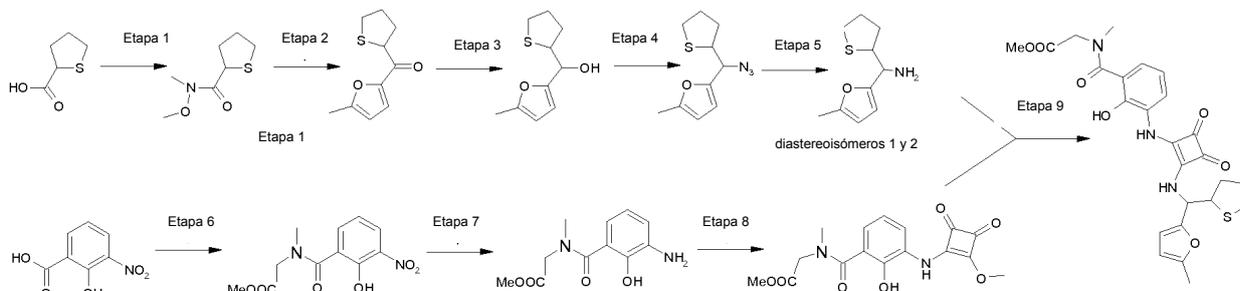
Etapas 6 a 9:

25 De manera análoga al Ejemplo 6 (etapas 6 a 9), y a partir del clorhidrato de metil(2,2,2-trifluoroetil)amina y de C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (diastereoisómero 1), se preparó (S)-1-[2-hidroxi-3-(2-(((S)-(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo. Rendimiento = 10%.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,65 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 4,01 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 5,41 (dd, J = 6,7 Hz, 9,4 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).

35 Ejemplo 9

Preparación del [[2-hidroxi-3-(2-(((5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]metilamino]acetato de metilo



40

Etapas 1 a 5:

De manera análoga al Ejemplo 2 (etapas 1 a 5), se prepararon los diastereoisómeros 1 y 2 de la C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina.

5

Etapas 6 a 9:

De manera análoga al Ejemplo 6 (etapas 6 a 9), y a partir de metilaminoacetato de metilo y de C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (diastereoisómero 2), se preparó {[2-hidroxi-3-(2-[[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]metilamino}acetato de metilo. Rendimiento = 26%.

10

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,81-1,98 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,78-2,85 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,84-3,88 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 5,19 (m, 1H), 6,07 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,32 (s, 1H), 10,53 (s, 1H).

15

Etapas 6 a 9:

De manera análoga al Ejemplo 6 (etapas 6 a 9), y a partir de metilaminoacetato de metilo y de C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (diastereoisómero 1), se preparó {[2-hidroxi-3-(2-[[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]metilamino}acetato de metilo. Rendimiento = 37%.

20

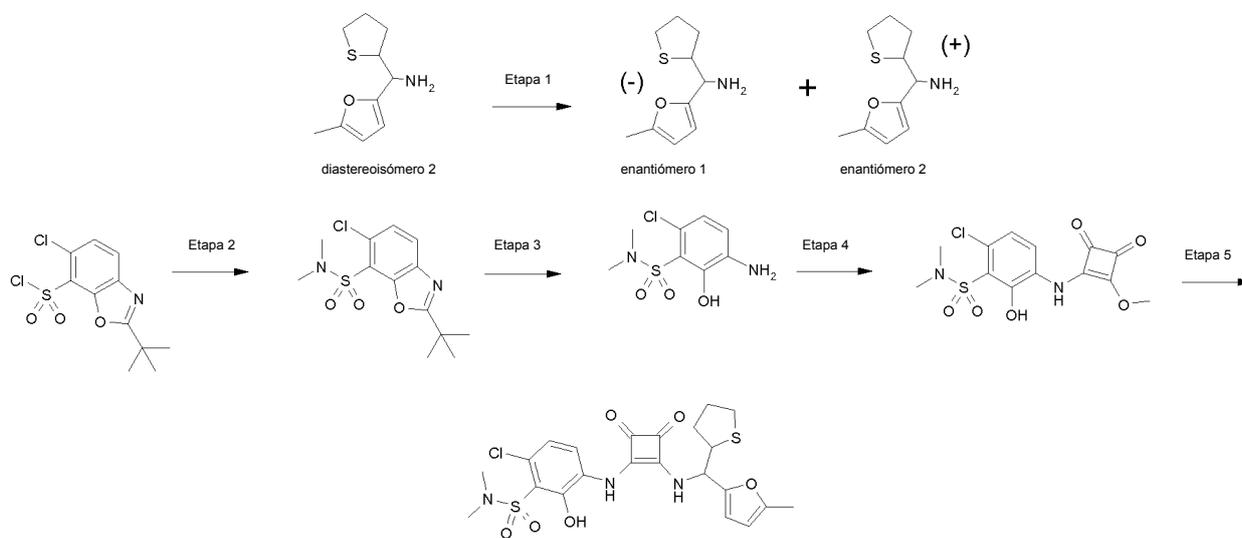
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,65 (m, 1H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,98-2,05 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,79-2,82 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,95-4,00 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 5,40 (dd, 1H), 6,05 (dd, J = 3,0 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).

25

Ejemplo 10

Preparación de la 6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzenosulfonamida

30



35

Etapa 1:

C-(5-Metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina

40

La separación del diastereoisómero 2 (preparado en el Ejemplo 2) en enantiómeros fue efectuada en las columnas semipreparatorias quirales CHIRALPACK^R AD-H 5 μm y CHIRALPACK^R AZ-H 5 μm, fase móvil: hexano/etanol (70/30), caudal de 5 ml/min.

45

Enantiómero 1 (-) del diastereoisómero 2: 1º eluido
Enantiómero 2 (+) del diastereoisómero 2: 2º eluido

Etapa 2:

Dimetilamida del ácido 2-terc-butil-6-clorobenzooxazol-7-sulfónico

- 5 Se añadieron 12,9 ml (93 mmol; 3,0 eq.) de trietilamina y 93 ml de dimetilamina 2M en tetrahidrofurano gota a gota a una solución de 9,55 g (31 mmol; 1,0 eq.) de cloruro de 2-terc-butil-6-clorobenzooxazol-7-sulfonilo en 200 ml de tetrahidrofurano enfriado a 0°C. Se agitó el medio de reacción a 0°C durante 3 horas y se trató después con agua. Se extrajo el medio de reacción con acetato de etilo. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 9,12 g de dimetilamida del ácido 2-terc-butil-6-clorobenzooxazol-7-sulfónico en forma de un sólido beis. Rendimiento = 93%.

Etapa 3:

3-Amino-6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetilbencenosulfonamida

- 15 Se añadieron 11 ml (205 mmol; 1,20 V) de ácido sulfúrico y 11 ml de agua gota a gota a una solución de 9,12 g (28,8 mmol; 1,0 eq.) de dimetilamida del ácido 2-terc-butil-6-clorobenzooxazol-7-sulfónico en 41 ml de 1,4-dioxano. Se calentó el medio de reacción a reflujo durante 6 horas y media. Se concentró el medio de reacción y se añadieron 440 ml de sosa 1N (pH a 8). Se extrajo la solución con acetato de etilo. Se juntaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 6,94 g de 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetilbencenosulfonamida en forma de un sólido marrón. Rendimiento = 96%.

Etapa 4:

- 25 6-Cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbencenosulfonamida

- Se agitó una mezcla de 6,94 g (27,7 mmol; 1,0 eq.) de 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetilbencenosulfonamida y de 9,42 g (55,4 mmol; 2,0 eq.) de 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona en 70 ml de etanol a temperatura ambiente durante 2 horas (4% de producto formado). Se calentó el medio de reacción a 50°C durante 5 días. Se filtró el material insoluble y se secó a vacío a 45°C. Se obtuvieron 7,67 g de 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbencenosulfonamida en forma de un sólido amarillo. Rendimiento = 73%.

Etapa 5:

- 35 (-)-6-Cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)bencenosulfonamida

- Se calentó una mezcla de 500 mg (1,33 mmol; 1,0 eq.) de 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbencenosulfonamida y de 316 mg (1,60 mmol; 1,2 eq.) de (-)-C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina en solución en 20 ml de metanol a 50°C durante 16 horas. Se filtró el material insoluble, se lavó con un poco de metanol y se secó a vacío a 45°C. Se obtuvieron 615 mg de (-)-6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)bencenosulfonamida (diastereoisómero 1) en forma de un sólido blanco roto. Rendimiento = 88%.
- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,81-1,98 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,75-2,85 (m, 2H), 2,87 (s, 6H), 3,17 (m, 2H), 3,84-3,90 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 6,07 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 8,02 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,53 (s, 1H).

Etapa 5 bis:

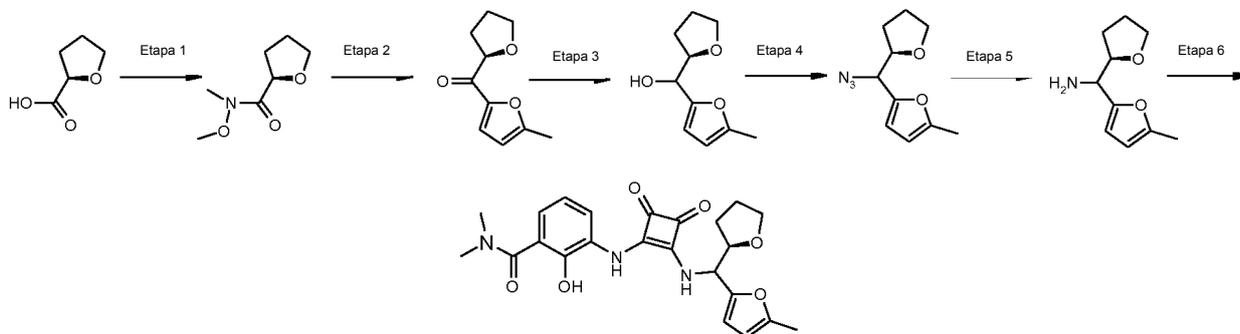
- 50 (+)-6-Cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)bencenosulfonamida

- Se calentó una mezcla de 500 mg (1,33 mmol; 1,0 eq.) de 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbencenosulfonamida y de 316 mg (1,60 mmol; 1,2 eq.) de (+)-C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina en solución en 20 ml de metanol a 50°C durante 16 horas. Se filtró el material insoluble, se lavó con un poco de metanol y se secó a vacío a 45°C. Se obtuvieron 595 mg de (+)-6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)bencenosulfonamida (diastereoisómero 2) en forma de un sólido blanco roto. Rendimiento = 85%.
- 55 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,81-1,98 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,75-2,85 (m, 2H), 2,87 (s, 6H), 3,17 (m, 2H), 3,84-3,90 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 6,07 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 8,02 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,53 (s, 1H).

Ejemplo 11

Preparación de la 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(R)-(5-metilfuran-2-il)tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida

5



10 Etapa 1:

(R)-Tetrahidrofuran-2-metoximetilcarboxamida

15 A una solución de 10,0 g (86,1 mmol; 1,0 eq.) de ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico en 50 ml de diclorometano, se le añadieron gota a gota 8,0 ml (110,1 mmol; 1,28 eq.) de cloruro de tionilo a temperatura ambiente en 15 minutos. Se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que ya no hubo desprendimiento gaseoso. Se evaporaron el diclorometano y el exceso de cloruro de tionilo a vacío y se coevaporó el residuo tres veces con 50 ml de diclorometano. Se solubilizó el cloruro de ácido obtenido en 50 ml de diclorometano y se añadieron 9,24 g (94,7 mmol; 1,10 eq.) de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina. Se enfrió el medio de reacción a 0°C y se añadió una mezcla de 27,5 ml (207,0 mol; 2,40 eq.) de trietilamina en 50 ml de diclorometano gota a gota en 90 minutos (manteniendo la temperatura por debajo de 5°C). Tras la adición, se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante una hora y se lavó después con 250 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1M. Se extrajo la fase acuosa con 50 ml de diclorometano. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con 50 ml de una solución acuosa de hidrógeno fosfato de sodio saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 8,5 g de (R)-tetrahidrofuran-2-metoximetilcarboxamida en forma de un aceite. Rendimiento = 62%.

25 Etapa 2:

30 (5-Metilfuran-2-il)-(R)-tetrahidrofuran-2-ilmetanona

35 Se añadieron 87 ml (215,6 mmol; 1,50 eq.) de *n*-butillitio 2,5 M en hexano gota a gota a una solución de 19,5 ml (215,6 mmol; 1,50 eq.) de 2-metilfuran en 550 ml de tetrahidrofurano enfriada a -78°C. Se dejó que la mezcla subiera a temperatura ambiente durante 2 horas y se enfrió después a -78°C. Se añadió una solución de 22,88 g (143,7 mmol; 1,00 eq.) de (R)-tetrahidrofuran-2-metoximetilcarboxamida en 200 ml de tetrahidrofurano y se dejó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas. Se diluyó el medio de reacción con 200 ml de acetato de etilo y se lavó después con 300 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Se separó la fase acuosa y se extrajo con 200 ml de acetato de etilo. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. Se filtró el aceite marrón obtenido sobre sílice (eluyente: Heptano/Acetato de etilo 90/10). Se obtuvieron 17,72 g de (5-metilfuran-2-il)-(R)-tetrahidrofuran-2-ilmetanona. Rendimiento = 68%.

40 Etapa 3:

45 (5-Metilfuran-2-il)-(R)-tetrahidrofuran-2-ilmetanol

50 Se añadieron 2,27 g (59,9 mmol; 1,20 eq.) de borohidruro de sodio en pequeñas porciones a una solución de 9,00 g (49,9 mmol; 1,0 eq.) de (5-metilfuran-2-il)-(R)-tetrahidrofuran-2-ilmetanona en 100 ml de tetrahidrofurano enfriada a 0°C. Se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió el medio de reacción en 200 ml de acetato de etilo y se añadieron luego 100 ml de agua. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se juntaron después las fases orgánicas, se lavaron con una solución de cloruro de sodio saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 8,10 g de (5-metilfuran-2-il)-(R)-tetrahidrofuran-2-ilmetanol. Rendimiento = 92%.

Etapa 4:

2-((R)-Azidotetrahidrofuran-2-ilmetil)-5-metilfurano

5 A una solución de 8,40 g (46,1 mmol; 1,0 eq.) de (5-metilfuran-2-il)-(R)-tetrahidrofuran-2-ilmetanol en 300 ml de tolueno enfriada a 0°C, se la añadieron 11,9 ml (55,3 mmol; 1,2 eq.) de azida difenilfosforílica y luego 8,3 ml (55,3 mmol; 1,2 eq.) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno gota a gota. Se dejó que la mezcla volviera a temperatura ambiente suavemente y se agitó luego durante 24 horas. Se trató el medio de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con una solución de dihidrógeno fosfato de sodio 1M, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo en gel de sílice (columna puriFlash IR-50SI/300G, puriFlash) eluyendo con heptano/acetato de etilo (90/10). Se obtuvieron 6,0 g de 2-((R)-azidotetrahidrofuran-2-ilmetil)-5-metilfurano (mezcla de los 2 diastereoisómeros). Rendimiento = 63%.

Etapa 5:

15 C[(R)-C-(5-Metilfuran-2-il)-C-tetrahidrofuran-2-il]metilamina

Se agitó una solución de 6,00 g (29,0 mmol; 1,0 eq.) de 2-((R)-azidotetrahidrofuran-2-ilmetil)-5-metilfurano en 250 ml de metanol y en presencia de 600 mg (10% en masa) de Pd/C al 10% a temperatura ambiente y a presión atmosférica de hidrógeno durante 5 días. Se filtró el medio de reacción sobre celite y se evaporó el filtrado. Se cromatografió el residuo en gel de sílice (columna puriFlash IR-50SI-STD/300G, puriFlash) eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (gradiente). Se obtuvieron 4,6 g de C-[(R)-C-(5-metilfuran-2-il)-C-tetrahidrofuran-2-il]metilamina (mezcla de los 2 diastereoisómeros). Rendimiento = 70%.

Etapa 6:

2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[[(R)-(5-metilfuran-2-il)tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]benzamida

30 Se agitó una mezcla de 4,5 g (14,7 mmol; 1,0 eq.) de 3-(2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida y de 2,7 g (14,7 mmol; 1,0 eq.) de C-[(R)-C-(5-metilfuran-2-il)-C-tetrahidrofuran-2-il]metilamina en solución en 100 ml de metanol a 50°C durante una noche. Se evaporó el medio de reacción y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: Diclorometano/Acetato de etilo 70/30) y se recristalizó en una mezcla Heptano/Diclorometano (75/25). Se obtuvieron 5,6 g de 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[[(R)-(5-metilfuran-2-il)tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]benzamida. Rendimiento = 54%.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,75-1,80 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 1H), 1,88-2,02 (m, 1H), 2,27 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,94 (s, 6H), 3,65-3,75 (m, 2H), 4,24-4,26 (m, 1H), 5,32 (dd, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 5,6 Hz, 1H), 6,06 (dd, J₁ = 1,0 Hz, J₂ = 3,0 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 8,84 (m, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).

40 Ejemplo 12

Preparación de la 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[[(S)-(5-metilfuran-2-il)tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]benzamida



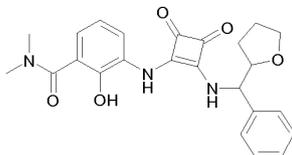
45 De manera análoga al Ejemplo 11 (etapas 1 a 6), se preparó 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[[(S)-(5-metilfuran-2-il)tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]benzamida:

50 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,50-1,80 (m, 2H); 1,84 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 2,27 (s, 3H); 2,93 (s, 6H); 3,60-3,80 (m, 2H); 4,24 (m, 1H); 5,20-5,40 (m, 1H); 6,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 6,28 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H); 7,77 (m, 1H); 8,81 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).

Ejemplo 13

Preparación de la 3-(3,4-dioxo-2-[[fenil(tetrahidrofuran-2-il)metil]amino]ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida

5



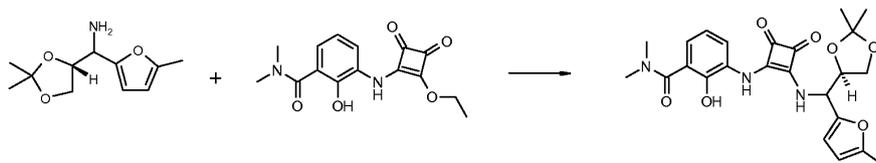
De manera análoga al Ejemplo 1 (etapas 6 a 9), y a partir de C-fenil-C-(tetrahidrofuran-2-il)metilamina comercial y de 3-(2-metoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida, se preparó 3-(3,4-dioxo-2-[[fenil(tetrahidrofuran-2-il)metil]aminociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida. (mezcla de diastereoisómeros) (Tf = 120-125°C). LC/MS: 99,66% [435].

10

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,57-1,91 (m, 5H); 2,94 (s, 6H); 3,64-3,73 (m, 2H); 3,84-3,93 (m, 1H); 4,19-4,28 (m, 1H); 5,27 (t, 1H); 6,85 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,3-7,42 (m, 6H); 7,73 (dd, J = 8,1 Hz, 1H); 8,86-8,96 (dd, J = 9,6 Hz, 1H).

Ejemplo 14

Preparación de 3-(2-[[((R)-2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)-(5-metilfuran-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida (diastereoisómeros 1 y 2)



20

De manera análoga al Ejemplo 1 (etapas 3 a 5), y a partir de (S)-gliceraldehído acetónido, se preparó C-((R)-2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)-C-(5-metilfuran-2-il)metilamina. Rendimiento = 10%.

25 Se efectuó la separación de los 2 diastereoisómeros a nivel del intermediario azida (2ª etapa que se describe más adelante).

(R)-4-[Azido(5-metilfuran-2-il)metil]-2,2-dimetil[1,3]dioxolano

30 Se añadieron 4,15 g (15,0 mmol, 1,2 eq.) de azida difenilfosforílica gota a gota a una solución de 2,67 g (12,5 mmol, 1 eq.) de ((S)-2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)-(5-metilfuran-2-il)metanol bruto en 40 ml de tolueno. Se enfrió el medio de reacción a 0°C y se añadieron luego 2,2 ml (15,0 mmol, 1,2 eq.) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno gota a gota. Se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 42 horas. Se decantó el medio de reacción (heterogéneo), se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se juntaron las fases orgánicas, se lavaron con una solución de dihidrógeno fosfato de sodio 1N, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo en gel de sílice (columna puriFlash IR-50Si/200G, Spot II y luego columna RediSep Rf Gold 40g, Spot II), eluyendo con heptano/acetato de etilo (95/5).

35

Se obtuvieron 562 mg de (R)-4-[azido(5-metilfuran-2-il)metil]-2,2-dimetil[1,3]dioxolano (diastereoisómero 1).

Se obtuvieron 257 mg de (R)-4-[azido(5-metilfuran-2-il)metil]-2,2-dimetil[1,3]dioxolano (diastereoisómero 2).

40

De manera análoga al Ejemplo 1 (etapas 6 a 9), y a partir de los 2 diastereoisómeros C-((R)-2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)-C-(5-metilfuran-2-il)metilamina y de 3-(2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida, se prepararon los diastereoisómeros 1 y 2 de 3-(2-[[((R)-2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)-(5-metilfuran-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida. Rendimiento del 78% (diastereoisómero 1) y del 52% (diastereoisómero 2).

45

3-(2-[[((R)-2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)-(5-metilfuran-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida (diastereoisómero 1).

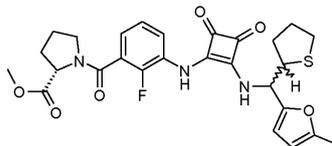
50 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,27 (s, 3H); 1,29 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,94 (s, 6H); 3,86 (m, 1H); 4,14 (m, 1H); 4,49 (c, J = 5,9 Hz, 1H); 5,43 (dd, J = 9,4 Hz, 1H); 6,06 (dd, J = 3,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 3,1 Hz, 1H); 6,87 (dd, J = 6,8 Hz, 2H); 7,76 (dd, J = 6,7 Hz, 1H); 8,82 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 9,40 (s, 1H).

3-(2-[[((R)-2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)-(5-metilfuran-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida (diastereoisómero 2).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,30 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,93 (s, 6H); 3,67 (c, J = 5,5 Hz, 1H); 4,06 (c, J = 6,8 Hz, 1H); 4,51 (c, J = 6,6 Hz, 1H); 5,32 (dd, J = 9,3 Hz, 1H); 6,07 (dd, J = 3,0 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 3,1 Hz, 1H); 6,87 (m, 2H); 7,76 (dd, J = 7,1 Hz, 1H); 8,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 9,40 (s, 1H); 9,92 (s, 1H).

5 Ejemplo 15:

Preparación de (S)-1-[2-fluoro-3-(2-[[[(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo



10

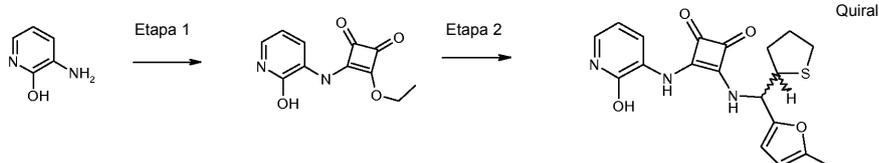
De manera análoga al Ejemplo 2 (etapas 1 a 5), se preparó C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (diastereoisómero 1).

15 De manera análoga al Ejemplo 2 (etapas 6 a 9), y a partir del clorhidrato del éster metílico de L-prolina, se preparó (S)-1-[2-fluoro-3-(2-[[[(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,66 (m, 1H), 1,85-2,05 (2m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,80-2,83 (m, 2H), 3,35-3,38 (m, 2H), 3,46-3,68 (2s, 3H), 4,02 (m, 1H), 4,32-4,53 (2m, 1H), 5,40 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 9,83 (s, 1H).

Ejemplo 16:

25 Preparación de 3-(2-hidroxipiridin-3-ilamino)-4-[[[(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona



30 De manera análoga al Ejemplo 2 (etapas 1 a 5), se preparó C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (diastereoisómero 2).

Etapa 1:

35 3-Etoxi-4-(2-hidroxipiridin-3-ilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona

40 Se agitó una mezcla de 1,82 g (16,5 mmol, 1 eq) de 3-aminopiridin-2-ol y de 3,6 ml (24,8 mmol, 1,5 eq.) de 3,4-dietoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (3,6 ml, 24,8 mmol) en solución en 87 ml de etanol a temperatura ambiente durante 16 horas y se calentó luego a 50°C durante 3 días con formación de un precipitado. Se añadió etanol para favorecer la caída del precipitado que se había filtrado, se lavó con éter dietílico y se secó a vacío a 45°C. Se obtuvieron 3,47 g de 3-etoxi-4-(2-hidroxipiridin-3-ilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona en forma de un sólido marrón. Rendimiento = 90%.

Etapa 2:

45 3-(2-Hidroxipiridin-3-ilamino)-4-[[[(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona

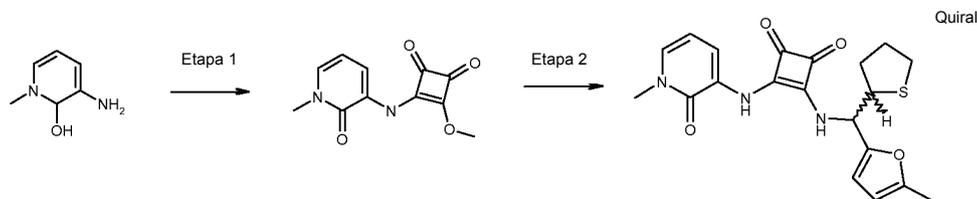
50 Se calentó una mezcla de 500 mg (2,1 mmol; 1,0 eq.) de 3-etoxi-4-(2-hidroxipiridin-3-ilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona y de 505 mg (2,6 mmol; 1,2 eq.) de C-[(R)-C-(5-metilfuran-2-il)-C-tetrahidrofuran-2-il]metilamina en solución en 20 ml de metanol a 50°C durante 18 horas. Se evaporó el medio de reacción y se cromatógrafió el residuo en gel de sílice con depósito sólido (columna puriFlash PF-15SI/40G, puriFlash) eluyendo con diclorometano/metanol (gradiente). Se recogió el sólido con un poco de éter dietílico, se filtró y se secó a vacío a 45°C. Se obtuvieron 610 mg de 3-(2-hidroxipiridin-3-ilamino)-4-[[[(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona en forma de un sólido blanco roto. Rendimiento = 74%.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,79-1,84 (m, 1H), 1,88-1,92 (m, 1H), 2,00-2,06 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,75-2,83 (m,

2H), 3,81-3,86 (m, 1H), 5,17 (t, 1H), 6,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,23-6,28 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 6,5-1,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,3-1,5 Hz, 1H), 9,00 (d, 1H), 9,53 (s, 1H), 11,98 (s, 1H).

Ejemplo 17:

5 Preparación de 3-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona



10 De manera análoga al Ejemplo 2 (etapas 1 a 5), se preparó C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (diastereoisómero 2).

15 Etapa 1:

3-Metoxi-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona

De manera análoga al Ejemplo 16 (etapa 1), y a partir de la 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona, se preparó 3-metoxi-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona. Rendimiento = 50%.

20 Etapa 2:

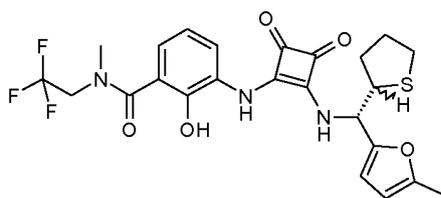
3-[[5-Metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona

25 De manera análoga al Ejemplo 16 (etapa 2), se preparó 3-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona. Rendimiento = 90%.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,77-1,84 (m, 1H), 1,86-1,94 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,73-2,85 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,82-3,88 (m, 1H), 5,18 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 6,05-6,07 (m, 1H), 6,25-6,30 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 6,8 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,4 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 9,57 (s, 1H).

Ejemplo 18:

35 Preparación de (-)-2-hidroxi-N-metil-3-(2-[[S)-(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida



40 De manera análoga al Ejemplo 10 (etapa 1), se preparó (-)-C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (enantiómero 1).

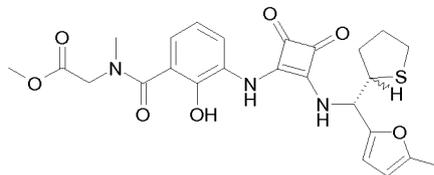
45 De manera análoga al Ejemplo 8 (etapas 6 a 9), y a partir de (-)-C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (enantiómero 1), se preparó (-)-2-hidroxi-N-metil-3-(2-[[S)-(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida. Rendimiento = 22%.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,91 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 5,20 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 0,9 Hz, 3,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,79 (s, 1H).

Ejemplo 19:

Preparación de (-)-[[2-hidroxi-3-(2-[[[(S)-5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]metilamino]acetato de metilo

5



De manera análoga al Ejemplo 10 (etapa 1), se preparó (-)-C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (enantiómero 1).

10

De manera análoga al Ejemplo 6 (etapas 6 a 9), y a partir del metilaminoacetato de metilo y de (-)-C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (enantiómero 1), se preparó (-)-[[2-hidroxi-3-(2-[[[(S)-5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]metilamino]acetato de metilo. Rendimiento = 25%.

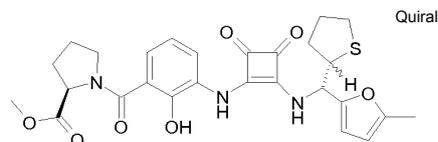
15

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,80-1,96 (m, 2H), 1,99-2,10 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,74-2,85 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,83-3,89 (m, 1H), 4,00-4,35 (m, 2H), 5,20 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,05-6,07 (m, 1H), 6,30 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,65-6,95 (m, 2H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 9,36 (m, 1H), 9,82 (m, 1H).

Ejemplo 20:

20

Preparación de (-)-1-[2-hidroxi-3-(2-[[[(S)-5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-(R)-carboxilato de metilo



25

De manera análoga al Ejemplo 10 (etapa 1), se preparó (-)-C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (enantiómero 1).

30

De manera análoga al Ejemplo 6 (etapas 6 a 9), y a partir del éster metílico de L-prolina y de (-)-C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (enantiómero 1), se preparó (-)-1-[2-hidroxi-3-(2-[[[(S)-5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-(R)-carboxilato de metilo. Rendimiento = 7%.

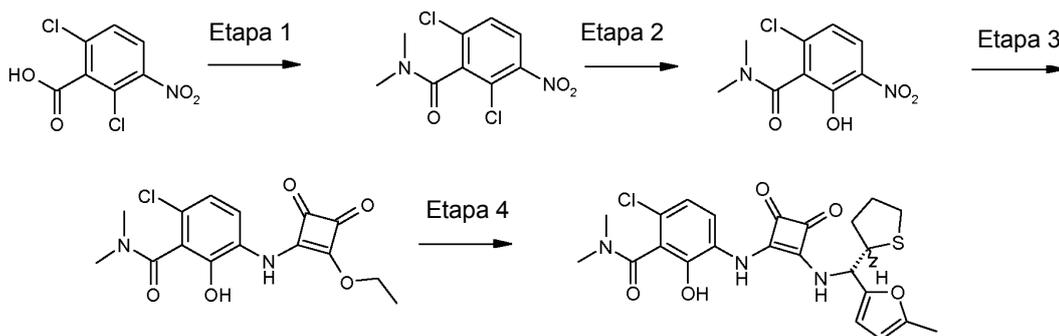
35

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,87-1,97 (m, 5H), 1,99-2,10 (m, 2H), 2,21-2,33 (m, 4H), 2,73-2,85 (m, 2H), 3,56-3,70 (m, 5H), 3,83-3,89 (m, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 5,20 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,05-6,07 (m, 1H), 6,30 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 9,37 (m, 1H), 10,98 (m, 1H).

Ejemplo 21:

40

Preparación de (-)-6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[[(S)-5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida



De manera análoga al Ejemplo 10 (etapa 1), se preparó (-)-C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (enantiómero 1).

Etapa 1:

2,6-Dicloro-N,N-dimetil-3-nitrobenzamida

Se calentó una solución de 10,0 g (42,4 mmol, 1 eq.) de ácido 2,6-dicloro-3-nitrobenzoico en 50 ml de cloruro de tionilo a reflujo durante 2 horas. Se concentró el medio de reacción y se coevaporó con tolueno. Se recogió el residuo en 35 ml de tetrahidrofurano y se añadieron luego 48 ml de una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano gota a gota. Después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió agua, así como acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 11,36 g de 2,6-dicloro-N,N-dimetil-3-nitrobenzamida en forma de un aceite amarillo. Rendimiento cuantitativo.

Etapa 2:

6-Cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-nitrobenzamida

A una suspensión de 7,16 g (179,01 mmol; 4,3 eq.) de hidruro de sodio en 250 ml de tetrahidrofurano enfriada a 0°C, se le añadieron 3,2 ml (177,6 mmol, 4,2 eq.) de agua y 11,04 g (41,96 mmol; 1,0 eq.) de 2,6-dicloro-N,N-dimetil-3-nitrobenzamida (41,96 mmol; 1,00 eq.) en solución en 130,00 ml de tetrahidrofurano. Después de 10 minutos, se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 19 horas. Se hidrolizó el medio de reacción con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se cromatografió el residuo (11,82 g) en gel de sílice (columna preempaquetada de 300 g, eluyente heptano/acetato de etilo, de 40 a 80% en acetato de etilo, 150 ml/min). Se obtuvieron 6,10 g de 6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-nitrobenzamida en forma de un sólido amarillo. Rendimiento = 59%.

Etapa 3:

6-Cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida

Se agitó una solución de 5,96 g (24,4 mmol, 1 eq.) de 6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-nitrobenzamida en 100 ml de metanol en presencia de 0,58 g de óxido de platino hidratado a presión atmosférica de hidrógeno durante 3 horas. Se filtró el medio de reacción sobre celite y se concentró el filtrado. Se añadió la solución obtenida gota a gota a 8,0 g (48,8 mmol, 2 eq.) de 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona en solución en 50 ml de metanol. Se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el solvente y se cromatografió el residuo en gel de sílice (columna preempaquetada de 300 g, eluyente heptano/acetona, de 50 a 100% de acetona). Se obtuvieron 4,42 g de 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en forma de un sólido beis. Rendimiento = 54%.

Etapa 4:

(-)-6-Cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-(((S)-5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida

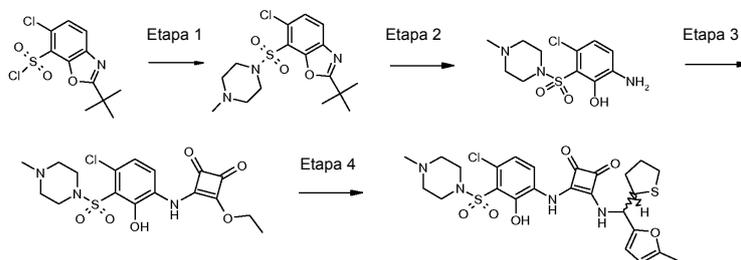
Se calentó una mezcla de 560 mg (2,83 mmol, 1,2 eq.) de (-)-C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (enantiómero 1, preparado en el Ejemplo 10, etapa 1) y de 800 mg (2,36 mmol, 1 eq.) de 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en 50 ml de metanol a 50°C durante 23 horas. Se evaporó el metanol y se recogió el residuo con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de dihidrógeno fosfato de sodio 1M. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se cromatografió el residuo (0,90 g) en gel de sílice (columna preempaquetada de 120 g, eluyente diclorometano/metanol, de 0 a 10% en metanol). Se obtuvieron 530 mg de (-)-6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-(((S)-5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida en forma de un sólido marrón. Rendimiento = 45%. Tf = 153-154°C.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,75-1,95 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,73-2,85 (m, 5H), 3,00 (s, 1H), 3,75-3,90 (m, 1H), 5,15-5,22 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,27-6,30 (m, 1H), 6,98 (dl, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73-7,77 (m, 1H), 8,73-8,78 (m, 1H), 9,37 (m, 1H), 9,90-10,30 (m, 1H).

Ejemplo 22:

Preparación de (-)-3-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-metilpiperazino-1-sulfonyl)fenilamino]-4-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona

5



De manera análoga al Ejemplo 10 (etapa 1), se preparó (-)-C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (enantiómero 1).

10

Etapa 1:

2-terc-Butil-6-cloro-7-(4-metilpiperazino-1-sulfonyl)benzooxazol

15 Se añadieron 1,62 ml (11,68 mmol; 1,2 eq.) de trietilamina, seguido de 1,20 ml (10,71 mmol; 1,1 eq.) de 1-metilpiperazina, a una solución de 3,0 g (9,73 mmol; 1,0 eq.) de cloruro de 2-terc-butil-6-clorobenzoxazol-7-sulfonyl (¿comercial?) en 45 ml de tetrahidrofurano. Se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y se extrajo el medio de reacción con acetato de etilo. Se juntaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 3,57 g de 2-terc-butil-6-cloro-7-(4-metilpiperazino-1-sulfonyl)benzooxazol en forma de una espuma pegajosa marrón. Rendimiento = 98%.

20

Etapa 2:

6-Amino-3-cloro-2-(4-metilpiperazino-1-sulfonyl)fenol

25

Se añadieron 4,27 ml (0,08 mol; 1,20 V) de ácido sulfúrico diluido en 4,3 ml de agua gota a gota a 3,56 g de 2-terc-butil-6-cloro-7-(4-metilpiperazino-1-sulfonyl)benzooxazol (0,01 mol; 1,0 eq.) en solución en 15 ml de 1,4-dioxano. Se calentó el medio de reacción a reflujo durante 6 horas y media. Se concentró el medio de reacción y se añadió sosa 1N (hasta pH 7). Se extrajo la solución con diclorometano. Se juntaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se cromatografió el residuo obtenido en gel de sílice, eluyente acetato de etilo/diclorometano 95/5. Se obtuvieron 2,0 g de 6-amino-3-cloro-2-(4-metilpiperazino-1-sulfonyl)fenol en forma de un aceite marrón espeso. Rendimiento = 68%.

30

Etapa 3:

3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(4-metilpiperazino-1-sulfonyl)fenilamino]-4-etoxiciclobut-3-eno-1,2-diona

35

Se disolvió una mezcla de 1,98 g (6,5 mmol, 1 eq.) de 6-amino-3-cloro-2-(4-metilpiperazino-1-sulfonyl)fenol y de 2,20 g (48,8 mmol, 2 eq.) de 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona en 20 ml de etanol. Se calentó el medio de reacción a 50°C durante 16 horas. Se filtró el material insoluble, se lavó con etanol y se secó a vacío a 45°C. Se obtuvieron 2,05 g de 3-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-metilpiperazino-1-sulfonyl)fenilamino]-4-etoxiciclobut-3-eno-1,2-diona en forma de un sólido amarillo. Rendimiento = 74%.

40

Etapa 4:

(-)-3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(4-metilpiperazino-1-sulfonyl)fenilamino]-4-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona

45

Se calentó una mezcla de 280 mg (1,4 mmol, 1,2 eq.) de (-)-C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiofen-2-il)metilamina (enantiómero 1, preparado en el Ejemplo 10, etapa 1) y de 500 mg (1,16 mmol, 1 eq.) de 3-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-metilpiperazino-1-sulfonyl)fenilamino]-4-etoxiciclobut-3-eno-1,2-diona en 20 ml de metanol a 50°C durante 20 horas. Se evaporó el metanol y se recogió el residuo con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de dihidrógeno fosfato de sodio 1M. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. Se cromatografió el residuo en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (98/2). Se obtuvieron 410 mg de (-)-3-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-metilpiperazino-1-sulfonyl)fenilamino]-4-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-

55

diona en forma de un sólido amarillo vivo. Rendimiento = 61%.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,81-1,85 (m, 1H); 1,90-1,93 (m, 1H); 1,99-2,09 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 2,68 (se, 4H); 2,74-2,84 (m, 2H); 3,36 (se, 4H); 3,83-3,88 (m, 1H); 5,19 (t, j=9,6Hz, 1H); 6,06 (m, 1H); 6,29 (m, 1H); 6,80 (se, 1H); 7,90 (d, j=8,6Hz, 1H); 8,91 (d, j=9,6Hz, 1H); 9,48 (s, 1H); 10,00 (se, 1H).

5

Pruebas biológicas

Ejemplo 23: Afinidad *in vitro*

10 Se determinó la afinidad *in vitro* de los compuestos de la presente invención para los receptores CXCR1 y CXCR2 con una prueba funcional de tipo reclutamiento de la β-arrestina tras activación del receptor.

Se ha demostrado que la activación por CXCL8 del receptor CXCR2 en las células de la línea PathHunter HEK293-CXCR2 o del receptor CXCR1 en las células de la línea U2OS h CXCR1 β-arrestina conduce al reclutamiento de la β-arrestina (Richardson, R. M., R. J. Marjoram, L. S. Barak, R. Snyderman. 2003. Role of the cytoplasmic tails of CXCR1 and CXCR2 in mediating leukocyte migration, activation, and regulation. J. Immunol. 170: 2904-2911).

15 Para evaluar la interacción directa del receptor CXCR2 o CXCR1 con la β-arrestina 2, se utilizó una prueba de reclutamiento de β-arrestina 2 para CXCR2 o CXCR1 basada en la complementación de la enzima β-galactosidasa (Olson KR, Eglen RM. Beta galactosidase complementation: a cell-based luminescent assay platform for drug discovery. Assay Drug Dev Technol. 2007 Feb; 5(1): 137-44), tal como establece DiscoverX Corporation. La estimulación de estas dos líneas celulares con CXCL8 (10 nM) induce el reclutamiento de la β-arrestina 2, como indica un aumento significativo del factor de inducción. Todos los antagonistas CXCR2 fueron estudiados de forma dosis-dependiente y se determinó la concentración correspondiente al 50% de inhibición de la respuesta (CI₅₀ = concentración de inhibición a la mitad).

25 Prueba de reclutamiento de la β-arrestina: se sembraron las células « PathHunter HEK293-CXCR2 » o « U2OS hCXCR1 β-arrestina » (DiscoverX Corporation) una noche a razón de 10.000 células/pocillo (formato de 384 pocillos) en 20 μl de medio Opti MEM I. Se realizó una preincubación con el antagonista o el vehículo de 30 min. a 37° C y con un 5% de CO₂, seguida de 60 minutos de estimulación con CXCL8 a 37° C y con un 5% de CO₂. Se pusieron luego las células a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió el reactivo de detección PathHunter (DiscoverX Corporation). Tras una incubación de 60 min. a temperatura ambiente, se midió la β-galactosidasa inducida por la luminiscencia durante la interacción β-arrestina-CXCR2 para 0,3 s en un Envision 2102 Multilabel Reader (PerkinElmer Life and Analytical Sciences). Se analizaron los datos mediante un procedimiento de curva no lineal utilizando el programa de explotación XLFit4 (IDBS) y se determinaron las CI₅₀.

30

| Compuesto N° ejemplo | CXCR1 (CI ₅₀ ; nM) | CXCR2 (CI ₅₀ ; nM) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| 1 (Enantiómero 2 del diastereoisómero 2) | 244 | 53 |
| 1 (Diastereoisómero 1) | 2075 | 89 |
| 1 (Diastereoisómero 2) | 819 | 94 |
| 1 (Enantiómero 1 del diastereoisómero 2) | 9999* | 9999* |
| 2 (Enantiómero 1 del diastereoisómero 2) | 77 | 15 |
| 2 (diastereoisómero 2) | 44 | 35 |
| 2 (Enantiómero 2 del diastereoisómero 1) | 692 | 56 |
| 2 (Enantiómero 2 del diastereoisómero 2) | 1564 | 134 |
| 2 (diastereoisómero 1) | 661 | 135 |
| 2 (Enantiómero 1 del diastereoisómero 1) | 4554 | 273 |
| 3 (Enantiómero 1) | 552 | 195 |
| 3 (Mezcla de enantiómeros 1 et 2) | 812 | 221 |
| 3 (Enantiómero 2) | 8907 | 982 |
| 4 | 1892 | 109 |

| | | |
|----------------------------|-------|-------|
| 5 | 711 | 106 |
| 6 | 108 | 30 |
| 7 (diastereoisómero 2) | 171 | 37 |
| 7 (diastereoisómero 1) | 859 | 86 |
| 8 (diastereoisómero 2) | 85 | 47 |
| 8 (diastereoisómero 1) | 508 | 115 |
| 9 (diastereoisómero 2) | 89 | 80 |
| 9 (diastereoisómero 1) | 580 | 153 |
| 10 (diastereoisómero 1) | 20 | 16 |
| 10 (diastereoisómero 2) | 1096 | 272 |
| 11 | 1322 | 176 |
| 12 | 483 | 83 |
| 13 | 1148 | 170 |
| 14 (diastereoisómero 2) | 9999* | 1253 |
| 14 (diastereoisómero 1) | 9999* | 9999* |
| 15 | 3808 | 294 |
| 16 | 652 | 23 |
| 17 | 384 | 44 |
| 18 | 36 | 15 |
| 19 | 42 | 20 |
| 20 | 43 | 21 |
| 21 | 113 | 69 |
| 22 | 30 | 17 |

*: 9999 significa no activo

Ejemplo 24: Polifarmacología: « perfil de receptores »

- 5 Medición del flujo de calcio sobre las células: Se realizaron los experimentos en la plataforma FLIPR TETRA® de Molecular Devices. Tras una lectura del nivel basal, se añadieron los compuestos a las células que expresan el receptor de las quimioquinas de interés y se leyó la actividad agonista a 10 segundos. Tras una incubación adicional de 10 minutos, se activaron las células, con una concentración equivalente a la CA₈₀, mediante un agonista de referencia con el fin de detectar si este compuesto presenta una actividad antagonista.
- 10 Se estableció cada línea celular que expresa un receptor de las quimioquinas en base a la célula Chem-1 que expresa de manera estable la forma recombinante del receptor de las quimioquinas, así como una proteína G asociada, con el fin de acoplar el receptor a la ruta de señalización del calcio. Se analizaron 21 receptores pertenecientes a la familia de los receptores de las quimioquinas (CCRs y CXCRs). Todos los antagonistas CXCR2 fueron estudiados de manera dosis-dependiente y se determinó la concentración correspondiente al 50% de inhibición de la respuesta (CI₅₀).
- 15 Se hizo el perfil de los compuestos que responden a la fórmula general (I), así como del compuesto de Schering SCH-527123, en un panel de 20 receptores de las quimioquinas. Se ve al realizar este perfil que los compuestos que responden a la fórmula general (I) presentan una polifarmacología. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 1 (Enantiómero 2 del diastereoisómero 2) inhibe los receptores CCR4, CCR6, CCR7 y CXCR3 con valores de CI₅₀ respectivos de 410 nM, 2,0 nM, 8,7 μM y 1,3 nM. El compuesto del ejemplo 2 (diastereoisómero 2) inhibe los receptores CCR4, CCR6, CCR7, CCR8, CXCR3 y FPR1 con CI₅₀ respectivas de 52 nM, 4,4 nM, 1,5 μM, 620 nM, 1,7 μM y 6,5 μM.
- 20 El compuesto de Schering SCH-527123 fue inactivo o muy poco activo sobre el conjunto de estos receptores. También ha sido extremadamente interesante observar la fuerte actividad del compuesto del ejemplo 1 (Enantiómero 2 del diastereoisómero 2) y del compuesto del ejemplo 2 (diastereoisómero 2) sobre CXCR3 y CCR6.
- 25

| Antagonista | Cl ₅₀ (nM) | | |
|--|-----------------------|------|-------|
| | CCR4 | CCR6 | CXCR3 |
| Ejemplo 1 (Enantiómero 2 del diastereoisómero 2) | 410 | 2,0 | 1,3 |
| Ejemplo 2 (diastereoisómero 2) | 52 | 8 | 1700 |
| Ejemplo 1 (diastereoisómero 2) | ND | 2,2 | 55 |
| Ejemplo 2 (Enantiómero 1 del diastereoisómero 2) | 250 | 6 | 216 |
| Ejemplo 6 | ND | 9,7 | 140 |
| Ejemplo 10 | 39 | 1,6 | 93 |
| Ejemplo 18 | 97 | 60 | 450 |
| Ejemplo 19 | 8,1 | 11 | 510 |
| Ejemplo 20 | 7,2 | 8,8 | 180 |
| Ejemplo 22 | 9,4 | 2,2 | 150 |
| ND: No determinado | | | |

Ejemplo 25: Constante de disociación

- 5 La determinación de las constantes de semidisociación de los antagonistas CXCR2 se basó en el modelo *in vitro* de reclutamiento de la β -Arrestina anteriormente descrito: se sembraron las células « PathHunter HEK293-CXCR2 » (DiscoverX Corporation) una noche a razón de 20.000 células/pocillo (en el formato de 96 pocillos) en 100 μ l/pocillo de medio de cultivo OptiMEM-1% SVF. Se realizó una preincubación con el antagonista o el vehículo durante 1 hora a 37°C- 5% CO₂. Se lavaron después las células 3 veces con 100 μ l/pocillo de medio OptiMEM-1% SVF y se realizó luego una incubación variable (0h-0,5h-6h-12h-24h) de las células a 37°C-5% CO₂. Se estimularon entonces las células con 4 nM de CXCL8 a 37°C-5% CO₂ durante 1h30. Se añadió el reactivo de detección PathHunter (DiscoverX Corporation) a razón de 50 μ l/pocillo. Después de incubar durante 60 minutos a temperatura ambiente, se midió la luminiscencia emitida por la hidrólisis del sustrato por la β -galactosidasa complementada durante la interacción β -Arrestina-CXCR2 durante 0,3 segundos/pocillo con un Envision Multilabel Reader (PerkinElmer Life and Analytical Sciences). Se analizaron los datos mediante un procedimiento de curva no lineal utilizando el programa de explotación XLFit4 (IDBS) y se determinaron las Cl₅₀. Se determinó el tiempo de semidisociación sobre una regresión de tipo $y=(A*(1-\exp(-1)^*B)^*x))$ (donde x=tiempo e y=luminiscencia normalizada) a concentración saturante en antagonista.
- 10
- 15
- 20 Resultados: Las moléculas descritas en los ejemplos de la invención fueron comparadas con la molécula SCH-527123 (descrita por tener una disociación pseudoirreversible) (Pharmacological Characterization of SCH-527123, a Potent Allosteric CXCR1/CXCR2 Antagonist. JPET 322:477-485, 2007).

Ejemplo 26: A/ Estabilidades metabólicas en los microsomas hepáticos

- 25 Se incubaron microsomas hepáticos (Becton Dickinson) a una concentración de proteína de 0,5 mg/ml en el medio de reacción.
- 30 El medio de reacción de los microsomas estaba compuesto por tampón Fosfato pH: 7,4 100 mM, MgCl₂ 100 mM. (50/50), un sistema de generación de ATP compuesto por una mezcla de Nicotinamida Adenina Di-Fosfato (NADP), Glucosa-6-Fosfato (G6P) a 1 mg/ml y Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PDH) a 4 U/ml. Se estudiaron los compuestos a 1 μ M (DMSO 0,1%).
- 35 Se realizaron las recogidas de medio de incubación tras la adición de los microsomas en los tiempos 5, 10, 15, 30 y 60 minutos. En cada tiempo, se detuvo la reacción metabólica por adición de metanol (1 volumen de medio de incubación/3 volúmenes de metanol). Se midió la desaparición del producto parental por análisis LC/MS/MS. Se calculó el tiempo para el cual había desaparecido un 50% de producto parental (T1/2) a partir de la cinética de desaparición del producto parental en función del tiempo.

| Antagonista | Tiempo de semivida (min.) |
|---------------------------------------|---------------------------|
| SCH-527123 | Estable (>60min) |
| Ejemplo 2 (diastereoisómero 2) | 11 |
| Ejemplo 1 (diastereoisómero 2) | 27 |
| Ejemplo 2 (diastereoisómero 1) | 9 |
| Ejemplo 3 (par de enantiómeros 1 y 2) | 3 |
| Ejemplo 6 | 5 |
| Ejemplo 10 | 8 |
| Ejemplo 18 | 15 |
| Ejemplo 19 | 8 |

| | |
|---|----|
| Ejemplo 20 | 17 |
| Ejemplo 22 | 7 |
| B/ Estabilidades metabólicas en hepatocitos. | |

Los hepatocitos humanos fueron suministrados por Biopredic en placa de 24 pocillos. Después de 48 h de adaptación en cultivo, se pusieron los hepatocitos en un medio de tratamiento que contenía un 0,1% de seroalbúmina bovina y se estudiaron los compuestos a 1 μ M (DMSO 0,1%).

5 Se realizaron las recogidas de medio de incubación tras la adición del compuesto de ensayo en los tiempos t=0, 1, 2, 4, 6 y 24 horas.

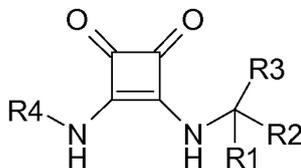
10 En cada tiempo, se detuvo la reacción metabólica por adición de metanol (1 volumen de medio de incubación/3 volúmenes de metanol). Se midió la desaparición del producto parental por análisis LC/MS/MS. Se calculó el tiempo para el cual había desaparecido un 50% (T1/2) de producto parental a partir de la cinética de desaparición del producto parental en función del tiempo.

| Antagonista | Tiempo de semivida (min.) |
|--|---------------------------|
| SCH-527123 | 900 |
| Ejemplo 1 (Enantiómero 2 del diastereoisómero 2) | 300 |
| Ejemplo 1 (diastereoisómero 2) | 539 |
| Ejemplo 2 (diastereoisómero 1) | 106 |
| Ejemplo 2 (Enantiómero 2 del diastereoisómero 2) | 229 |
| Ejemplo 3 (par de enantiómeros 1 y 2) | 141 |
| Ejemplo 2 (enantiómero 1 del diastereoisómero 2) | 213 |
| Ejemplo 10 | 124 |
| Ejemplo 18 | 82 |
| Ejemplo 19 | 214 |
| Ejemplo 20 | 211 |
| Ejemplo 22 | 49 |

REIVINDICACIONES

1. Compuesto disustituido de la 3,4-diamino-3-ciclobuteno-1,2-diona que responde a la fórmula general (I) siguiente o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:

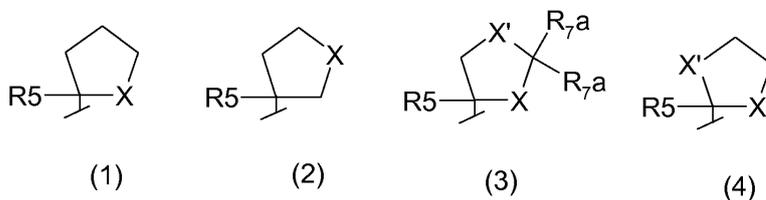
5



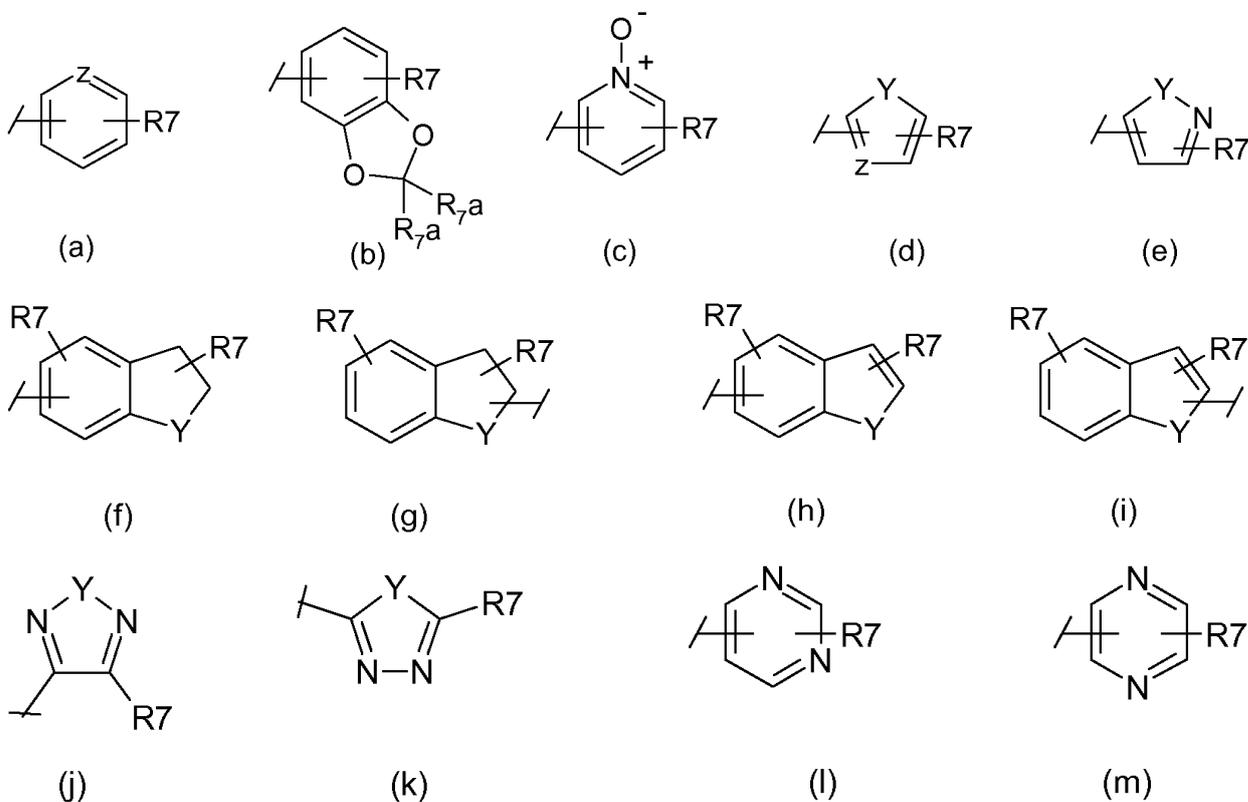
(I)

donde

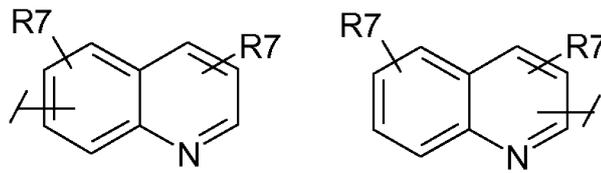
10 R1 representa un átomo de hidrógeno o un metilo;
R2 representa un anillo de cinco átomos seleccionado entre las estructuras (1), (2), (3) y (4) siguientes:



15 en las cuales R5, R7a, X y X' tienen el significado que se dará más adelante;
R3 representa un anillo aromático o heteroaromático seleccionado entre el grupo constituido por los anillos que responden a las fórmulas (a) a (o) siguientes:



20



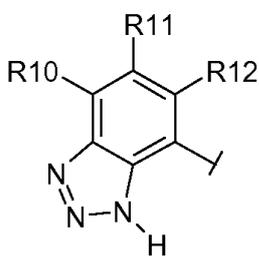
(n)

(o)

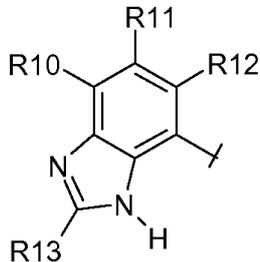
5

en las cuales R7, R7a, Y y Z tienen el significado que se dará más adelante, precisando que los anillos (a) a (o) pueden eventualmente llevar varios grupos R7, idénticos o diferentes, siendo el número total de tales grupos R7 como máximo igual al número de átomos sustituibles del anillo;

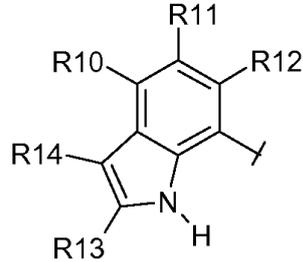
R4 representa un anillo aromático o heteroaromático seleccionado entre el grupo constituido por los anillos que responden a las fórmulas (p) a (z) y (aa) a (ak) siguientes:



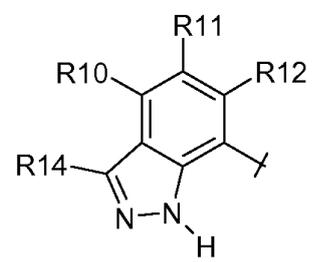
(p)



(q)

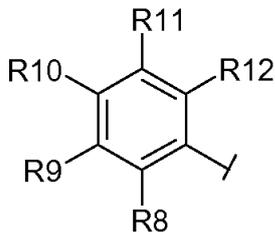


(r)

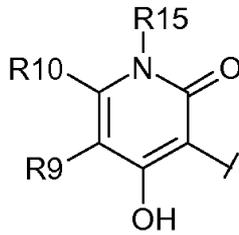


(s)

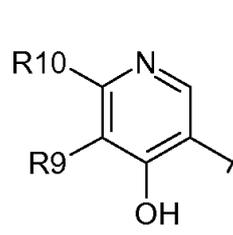
10



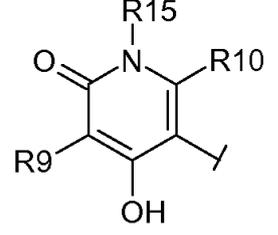
(t)



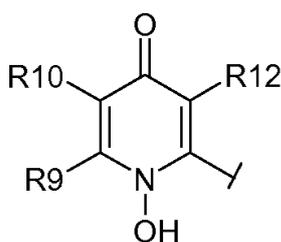
(u)



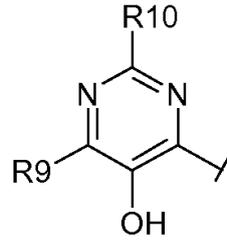
(v)



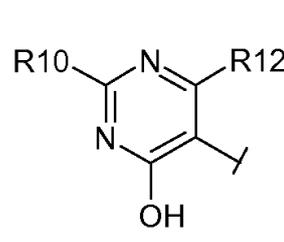
(w)



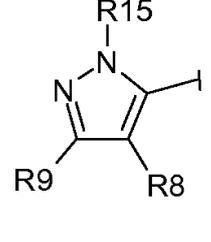
(x)



(y)

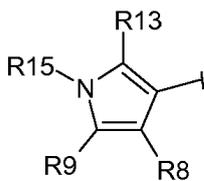


(z)

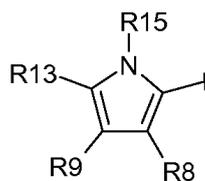


(aa)

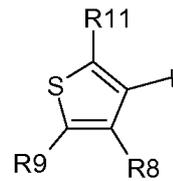
15



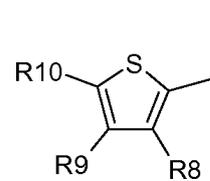
(ab)



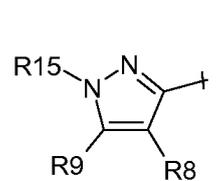
(ac)



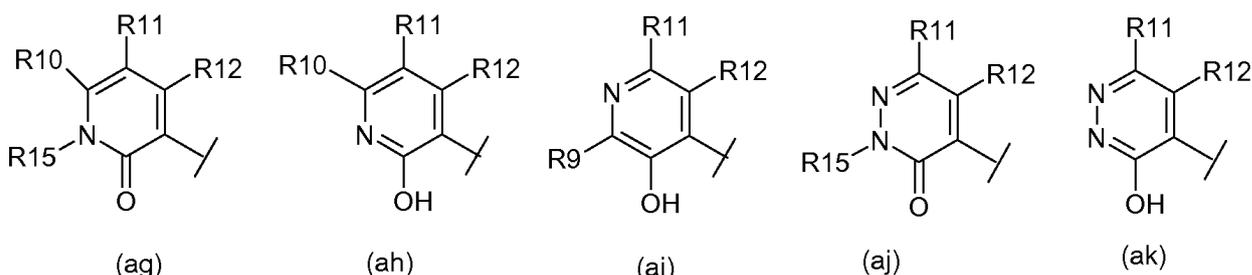
(ad)



(ae)



(af)



en las cuales R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14 y R15 tienen el significado que se dará más adelante;

R5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquilo fluorado o perfluorado de 1 a 5 átomos de carbono;

R6 representa un átomo de hidrógeno, un radical -COOtBu o un radical -COOBn;

R7 representa un halógeno, un radical -R16, -CF₃, -COR16, -OR16, -NR16R17, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -CONR16R17, -NR16CO₂R17 o -CO₂R16;

R7a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

R8 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical -OH, un radical -SH, -CONHOR16, -CONR16OH, -NR16R17, -SO₃H, -OCOR16, -NHSO₂R16, -SO₂NR16R17, -NHCOR16, -CONR16R17, -NR16CO₂R17, -NHSO₂NR16R17, -CO₂R16, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo;

R9, R10, R11 y R12 son idénticos o diferentes y son independientemente seleccionados entre el grupo constituido por un hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo, alcoxi, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 o -CO₂R16;

o también, cuando dos de los radicales R9, R10, R11 y R12 se encuentran en posición orto en un anillo aromático o heteroaromático seleccionado entre el grupo constituido por los anillos que responden a las fórmulas (p) a (z) y (aa) a (ak) anteriores, entonces pueden formar conjuntamente, con la unión que los reúne, un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R13 y R14 son idénticos o diferentes y son independientemente seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo, -CF₃, -OCF₃, -OH, -SH, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NHSO₂NR16R17, -NR16R17, -NR16CONR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 o -CO₂R16;

R15 representa un átomo de hidrógeno, un radical -OH, -SO₂R16, -COR16, -CO₂R16, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

R16 y R17 son idénticos o diferentes y son independientemente seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, alquilo fluorado de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, un grupo -CH₂COOR18 en el cual R18 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

o también, cuando R16 y R17 son llevados por un mismo átomo de nitrógeno, éstos forman un heterociclo que tiene entre 3 y 7 eslabones y que lleva eventualmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre el oxígeno, el azufre y el nitrógeno, además del átomo de nitrógeno común por el cual son llevados, pudiendo dicho heterociclo estar substituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo -COOR18 en el cual R18 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

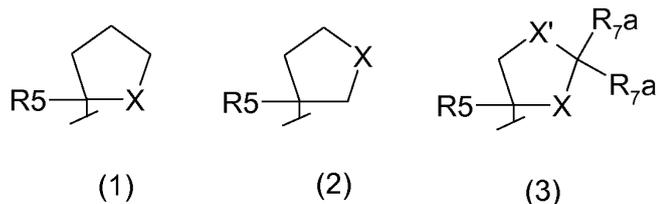
X y X', idénticos o diferentes, representan un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno substituido por un radical R6;

Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno substituido por un radical R15, y Z representa un átomo de carbono o de nitrógeno.

2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado por que**, en la fórmula (I) antes citada:

R1 representa un átomo de hidrógeno,

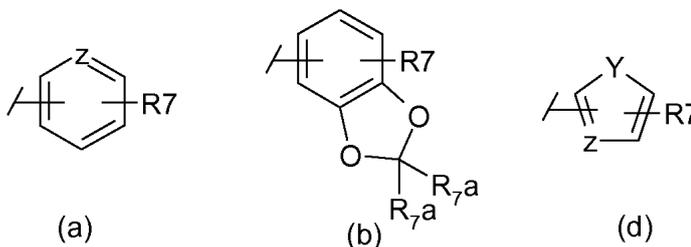
R2 representa un anillo de cinco eslabones seleccionado entre las estructuras (1), (2) y (3) siguientes:



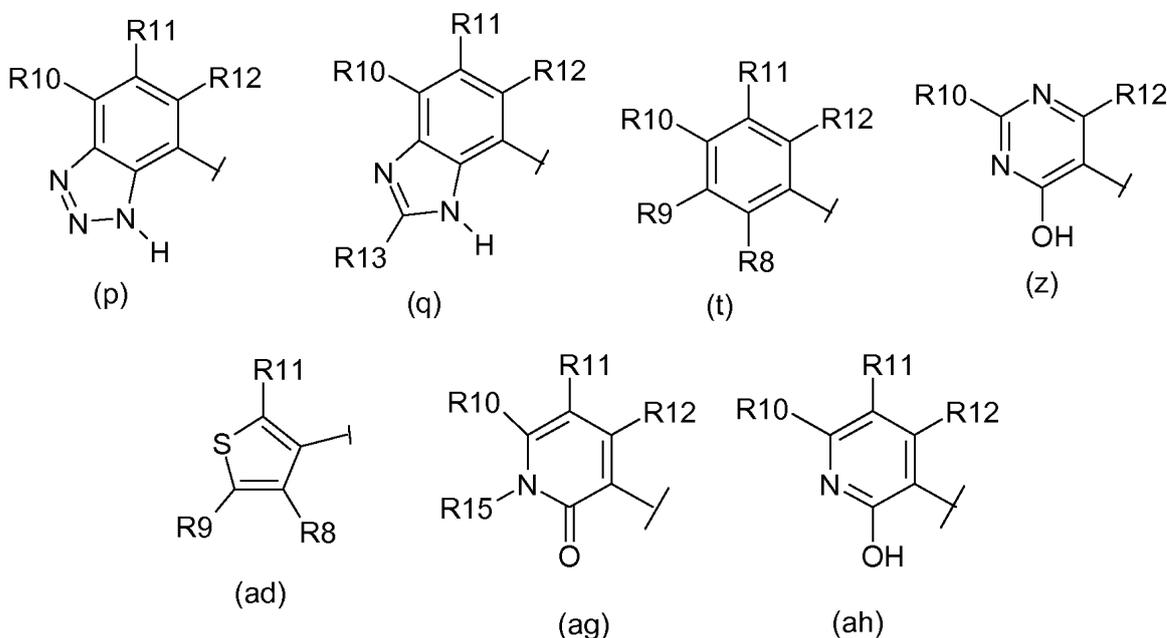
en las cuales R5, R7a, X y X' tienen el significado que se dará más adelante;

R3 representa un anillo aromático o heteroaromático seleccionado entre el grupo constituido por los anillos que

responden a las fórmulas (a), (b) y (d) siguientes:



5 en las cuales R7, R7a, Y y Z tienen el significado que se dará más adelante, precisándose que los anillos (a), (b) y (d) pueden eventualmente llevar varios grupos R7, idénticos o diferentes, siendo el número total de tales grupos R7 como máximo igual al número de átomos sustituibles del anillo;
 R4 representa un anillo aromático o heteroaromático seleccionado entre el grupo constituido por los anillos que
 10 responden a las fórmulas (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) y (ah) siguientes:



15 en las cuales R8, R9, R10, R11, R12, R13 y R15 tienen el significado que se dará más adelante;
 R5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquilo fluorado o perfluorado de 1 a 5 átomos de carbono;
 R6 representa un átomo de hidrógeno, un radical -COOtBu o un radical -COOBn;
 20 R7 representa un halógeno, un radical R16, -CF₃, -COR16, -OR16, -NR16R17, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -CONR16R17, -NR16CO₂R17 o -CO₂R16;
 R7a representa un hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;
 R8 representa un átomo de hidrógeno, un radical -OH, -SH, -CONHOR16, -CONR16OH, -NR16R17, -SO₃H, -OCOR16, -NHSO₂R16, -SO₂NR16R17, -NHCOR16, -CONR16R17, -NR16CO₂R17, -NHSO₂NR16R17, -CO₂R16, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo;
 25 R9, R10, R11 y R12 son idénticos o diferentes y son independientemente seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo, alcoxi, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 o -CO₂R16;
 o también, cuando dos de los radicales R9, R10, R11 y R12 se encuentran en posición orto en un anillo aromático o heteroaromático seleccionado entre el grupo constituido por los anillos que responden a las fórmulas
 30 (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) y (ah) anteriores, entonces éstos pueden formar conjuntamente, con la unión que los reúne, un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;
 R13 es seleccionado entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo, -CF₃, -OCF₃, -OH, -SH, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NHSO₂NR16R17, -NR16R17, -NR16CONR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 o -CO₂R16;
 35 R15 representa un átomo de hidrógeno, un radical -OH, -SO₂R16, -COR16, -CO₂R16, arilo, heteroarilo,

arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

R16 y R17 son idénticos o diferentes y son independientemente seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, alquilo fluorado de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, un grupo -CH₂COOR18 en el cual R18 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

o también, cuando R16 y R17 son llevados por un mismo átomo de nitrógeno, éstos forman un heterociclo que tiene entre 3 y 7 eslabones y que lleva eventualmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre el oxígeno, el azufre y el nitrógeno, además del átomo de nitrógeno común por el cual son llevados, pudiendo dicho heterociclo estar substituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo -COOR18 en el cual R18 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

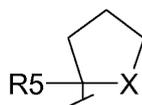
X y X', idénticos o diferentes, representan un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno substituido por un radical R6;

Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno substituido por un radical R15, y Z representa un átomo de carbono o de nitrógeno.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado por que**, en la fórmula (I) antes citada:

R1 representa un átomo de hidrógeno;

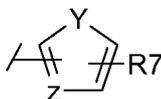
R2 representa un anillo de cinco átomos de la estructura (1) siguiente:



(1)

en la cual R5 y X tienen el significado que se dará más adelante;

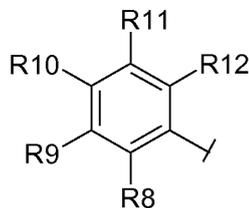
R3 representa un anillo heteroaromático que responde a la fórmula (d) siguiente:



(d)

en la cual R7, Y y Z tienen el significado que se dará más adelante, precisándose que el anillo (d) puede eventualmente llevar varios grupos R7, idénticos o diferentes, siendo el número total de tales grupos R7 como máximo igual al número de átomos sustituibles del anillo;

R4 representa un anillo aromático que responde a la fórmula (t) siguiente:



(t)

en la cual R8, R9, R10, R11 y R12 tienen el significado que se dará más adelante;

R5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquilo fluorado o perfluorado de 1 a 5 átomos de carbono;

R6 representa un átomo de hidrógeno, un radical -COOtBu o un radical -COOBn;

R7 representa un átomo de halógeno, un radical R16, -CF₃, -COR16, -OR16, -NR16R17, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -CONR16R17, -NR16CO₂R17 o -CO₂R16;

R8 representa un átomo de hidrógeno, un radical -OH, -SH, -CONHOR16, -CONR16OH, -NR16R17, -SO₃H,

-OCOR16, -NHSO₂R16, -SO₂NR16R17, -NHCOR16, -CONR16R17, -NR16CO₂R17, -NHSO₂NR16R17, -CO₂R16, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo;

R9, R10, R11 y R12 son idénticos o diferentes y son independientemente seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo, alcoxi, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 o -CO₂R16,

o también, cuando dos de los radicales R9, R10, R11 y R12 se encuentran en posición orto en el anillo aromático (t), éstos pueden formar conjuntamente, con la unión que los reúne, un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R15 representa un átomo de hidrógeno, un radical -OH, -SO₂R16, -COR16, -CO₂R16, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

R16 y R17 son idénticos o diferentes y son independientemente seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, alquilo fluorado de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, un grupo -CH₂COOR18 en el cual R18 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

o también, cuando R16 y R17 son llevados por un mismo átomo de nitrógeno, forman un heterociclo que tiene entre 3 y 7 eslabones y que lleva eventualmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre el oxígeno, el azufre y el nitrógeno, además del átomo de nitrógeno común por el cual son llevados, pudiendo dicho heterociclo estar substituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo -COOR18 en el cual R18 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno substituido por un radical R6;

Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno substituido por un radical R15, y Z representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno.

4. Composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto según la reivindicación 1 en asociación con un solvente o un soporte farmacéuticamente aceptable.

5. Compuesto según la reivindicación 1 o composición farmacéutica según la reivindicación 4 para su utilización como medicamento.

6. Compuesto según la reivindicación 1 o composición farmacéutica según la reivindicación 4 para su utilización en el tratamiento de enfermedades mediadas por las α -quimioquinas, seleccionadas entre las enfermedades del grupo consistente en las dermatosis neutrofílicas, seleccionadas entre la psoriasis, las dermatitis atópicas, el acné, la rosácea, el asma, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, las enfermedades respiratorias de los adultos, la artritis, las enfermedades intestinales inflamatorias, la enfermedad de Crohn, el rechazo de injertos, la mucoviscidosis y los cánceres cutáneos.

7. Compuesto o composición farmacéutica según la reivindicación 6 para su utilización en el tratamiento de enfermedades dermatológicas consistentes en las dermatosis neutrofílicas, seleccionadas entre la psoriasis, las dermatitis atópicas, el acné y la rosácea.

8. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre la lista consistente en:

1/- 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[[(5-metilfuran-2-il)-(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]benzamida

2/- 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[[(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]benzamida

3/- (S)-1-[2-fluoro-3-(2-[[[(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo

4/- (S)-1-[2-fluoro-3-(2-[[[(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de isopropilo

5/- (S)-1-[2-fluoro-3-(2-[[[(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de etilo

6/- (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-[[[(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo

7/- (S)-1-[2-hidroxi-3-(2-[[[(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo

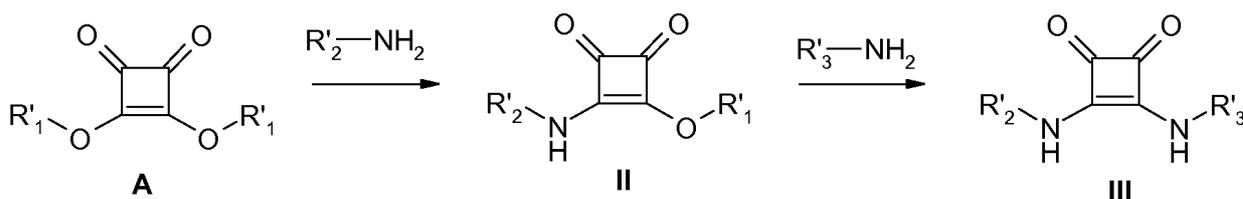
8/- 2-hidroxi-N-metil-3-(2-[[[(S)-(5-metilfuran-2-il)tetrahidrotiofen-2-il]metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

9/- [[2-hidroxi-3-(2-[[[(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]benzoil]metilamino]acetato de metilo

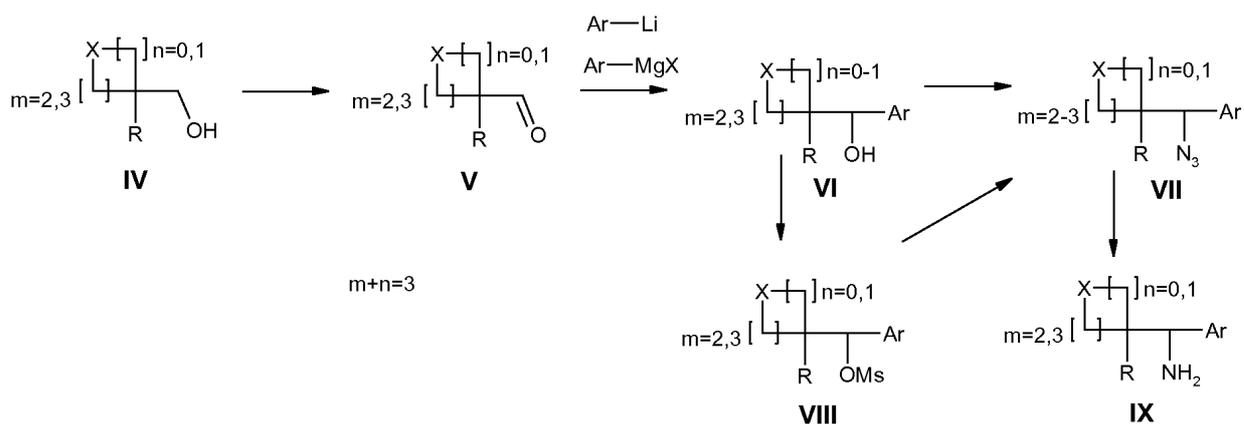
10/- 6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[[(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]bencenosulfonamida

- 11/- 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-(((R)-(5-metilfuran-2-il)tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida
 12/- 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-(((S)-(5-metilfuran-2-il)tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida)
 5 13/- 3-(3,4-dioxo-2-[[fenil(tetrahidrofuran-2-il)metil]amino]ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida
 14/- 3-(2-(((R)-2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)-(5-metilfuran-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida
 15/- (S)-1-[2-fluoro-3-(2-(((5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-carboxilato de metilo
 10 16/- 3-(2-hidroxipiridin-3-ilamino)-4-(((5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona
 17/- 3-(((5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona
 18/- (-)-2-hidroxi-N-metil-3-(2-(((S)-(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida
 15 19/- (-)-[[2-hidroxi-3-(2-(((S)-(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]metilamino]acetato de metilo
 20/- (-)-1-[2-hidroxi-3-(2-(((S)-(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzoil]pirrolidino-2-(R)-carboxilato de metilo
 20 21/- (-)-6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-(((S)-(5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida
 22/- (-)-3-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-metilpiperazino-1-sulfonyl)fenilamino]-4-(((5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiofen-2-il)metil]amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona

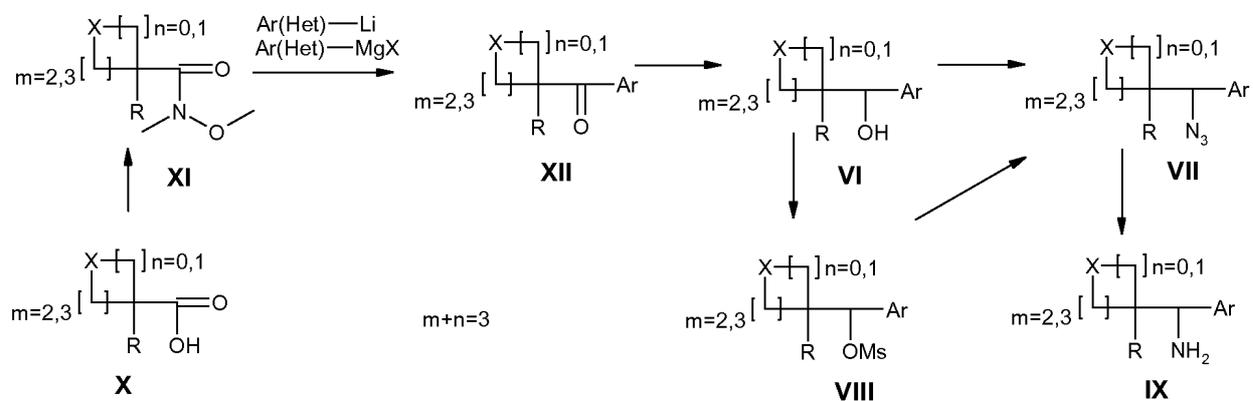
Esquema 1



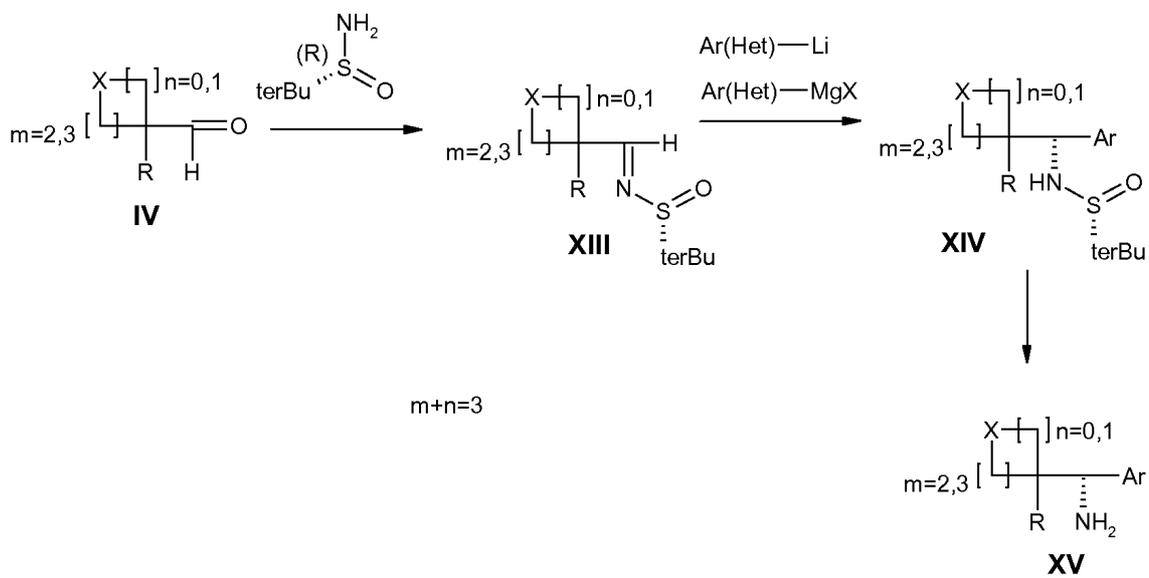
Esquema 2



Esquema 3



Esquema 4



Esquema 5

