

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 782**

51 Int. Cl.:

C07D 407/06 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2012 E 12791824 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2771336**

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

30 Prioridad:

28.10.2011 US 201161552826 P

28.10.2011 FR 1159831

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

01.08.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 578 782 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 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 3,4-diamino-3-ciclobuteno-1,2-diona, con 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 función más conocida 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 acoplados a las proteínas G. Ciertas quimioquinas son consideradas como proinflamatorias. La secreción de estas quimioquinas puede ser inducida durante 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 que pertenece su ligando. Así, los receptores correspondientes a las quimioquinas del grupo CXC se denominan, por ejemplo, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, etc., y los receptores correspondientes a las quimioquinas del grupo CC se denominan, por ejemplo CCR1, CCR2, CCR3, etc. Estos receptores presentan todos ellos una estructura terciaria parecida y están acoplados a una proteína G: forman, por lo tanto, parte de la superfamilia de los GPCR (G Protein Coupled Receptor).

La interleuquina-8 o IL-8 (también llamada 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 inflamación. Se conocen dos receptores, CXCR1 y CXCR2, por resultar específicamente activados por la IL-8. Por su parte, CXCR2 se une con una fuerte afinidad a la IL-8 y a las quimioquinas emparentadas, como CXCL6, CXCL5, CXCL3, CXCL2 y CXCL1. CXCR1 se une únicamente a la 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. 30 Ene. 2007; 2: 4).

Primeros índices demuestran la expresión de CXCR2 en el acné inflamatorio (Trivedi *et al.*, J Invest Dermatol. 2006 126(5): 1071-9). Así, antagonistas dobles de CXCR1 y CXCR2 podrían permitir disminuir rápidamente los efectos deletéreos de la respuesta inflamatoria por IL-8.

La solicitud de patente WO 02/083624 (SCHERING/PHARMACOEPIA) divulga más en particular compuestos substituidos de 1,2-ciclobutenodiona capaces de modular la actividad de los receptores de las quimioquinas de tipo CXC, y más en particular 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 denominado Navarixín, está en curso de desarrollo (Fase II) para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (o COPD por 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.

La solicitud de patente WO 2004/011418 (SCHERING/PHARMACOEPIA) divulga también compuestos substituidos de 1,2-ciclobutenodiona capaces de modular la actividad de los receptores de las quimioquinas de tipo CXC, y más en particular la actividad de los receptores CXCR1 y CXCR2.

Se sabe hoy en día que numerosas patologías de orden inflamatorio están mediadas por quimioquinas. Existe, no obstante, una necesidad no satisfecha a día de hoy 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.

De la misma manera, no se ha cumplido la promesa de obtener nuevas terapias eficaces para tratar enfermedades mediadas por quimioquinas con ayuda de antagonistas de los receptores de las quimioquinas. En efecto, varios 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 favorecer la investigación de moléculas antagonistas de amplio espectro de acción (« promiscuous compounds »), pudiendo así dichos enfoques demostrar ser más eficaces para tratar enfermedades complejas y multifactoriales (Frantz S. Drug discovery: playing dirty. Nature. 13 Oct. 2005; 437(7061): 942-3; Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective

drugs for mood disorders and schizofrenia. Nat Rev Drug Discov. Abril 2004; 3(4): 353-9).

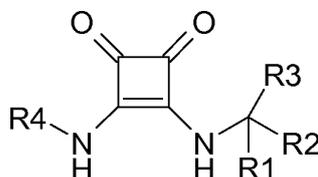
Ahora bien, la solicitante ha descubierto nuevos compuestos que presentan una actividad antagonista no sólo frente a los receptores de tipo CXCR1 y CXCR2, sino también una fuerte actividad antagonista frente a los receptores de las quimioquinas, especialmente los receptores CCR6 y CXCR3. Estos nuevos 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 baja, incluso nula, exposición sistémica, y por ello 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. Se ha descrito esto 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 de disociación largo tendría 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 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), de una de sus sales o de 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 consistente en 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:

A menos que se indique algo diferente, se aplican las definiciones siguientes al conjunto de la descripción y de las reivindicaciones.

5 Se aplican estas definiciones independientemente de saber si un término es utilizado solo o en combinación con otros términos. Así, por ejemplo, la definición del término « arilo » es aplicada 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 no se precisa el número de átomos de carbono, ello significa que la cadena de alquilo contiene de 1 a 20 átomos de carbono.

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.

15 «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) de 6 a 14 átomos de carbono, y preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono.

A título de ejemplos de radicales arilo, se pueden citar los grupos 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, donde 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.

El prefijo aza, oxa o tía antes del nombre de la raíz heteroarilo significa que al menos un nitrógeno, un oxígeno o un azufre está respectivamente presente en el anillo.

30 Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar eventualmente oxidado en N-óxido. A modo de ejemplos de heteroarilos apropiados, conviene citar los heteroarilos siguientes:

piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4 triazinilo y benzotiazolilo. «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 bencilo, fenetilo y naftalenilmetilo.

40 La unión con la estructura a la cual se une se realiza por el radical alquilo. «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 grupos piridilmetilo, piridiletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, pirazolilmetilo y pirazoliletilo.

La unión con la estructura a la cual se une se realiza por el radical alquilo.

45 «Cicloalquilo» designa un sistema cíclico hidrocarbonado no aromático 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.

50 «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 grupos ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, norbornilmetilo y adamantilmetilo.

La unión con la estructura a la cual se une se realiza por el radical alquilo.

55 «Heterocicloalquilo» designa un sistema cíclico hidrocarbonado no aromático de 4 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono, y de uno a tres anillos. y que contiene 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.

60 A modo de ejemplos de radicales heterocicloalquilo, conviene citar los radicales tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanilo.

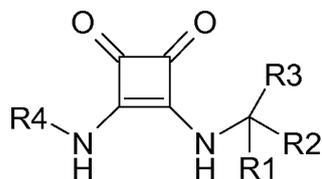
« Alquilo fluorado » designa un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente substituido por uno o más átomos de flúor.

65 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.

- 5 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 una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:

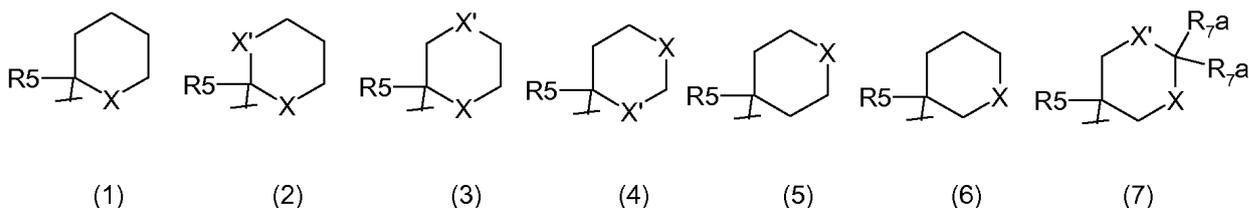


(I)

10 en la cual,

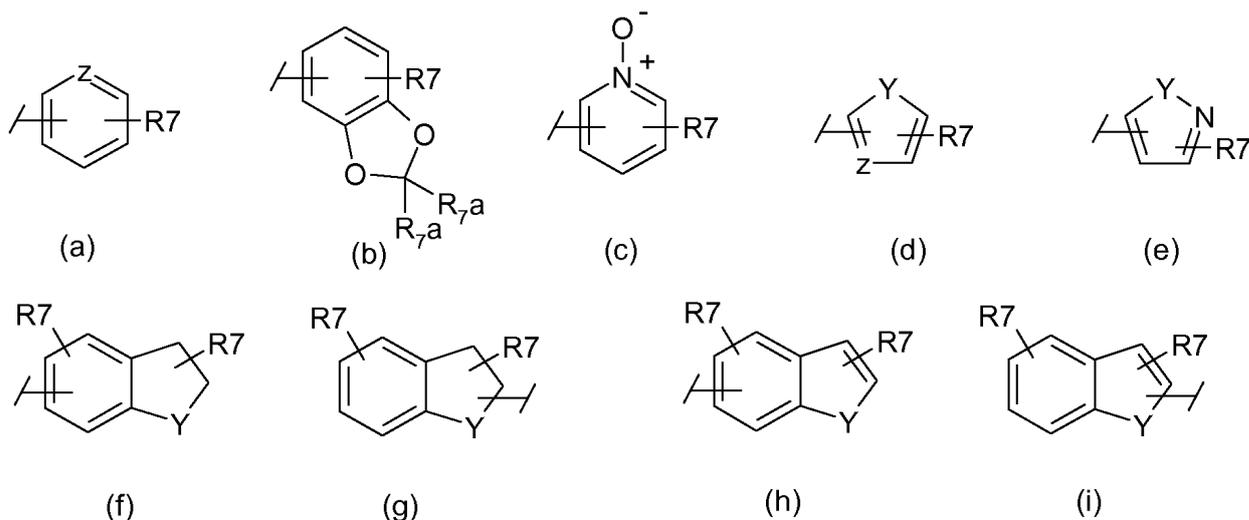
R1 representa un átomo de hidrógeno o un metilo;

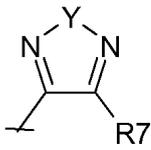
15 R2 representa un anillo de seis eslabones seleccionado entre las estructuras (1) a (7) siguientes:



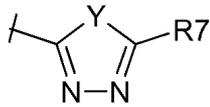
20 en las cuales R5, X, X' y R7a tienen el significado que se dará más adelante;

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

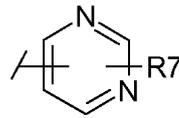




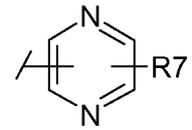
(j)



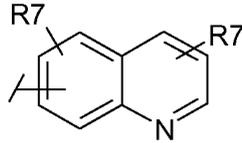
(k)



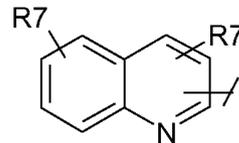
(l)



(m)



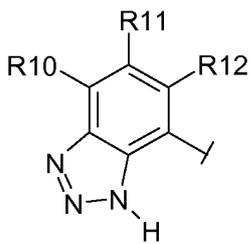
(n)



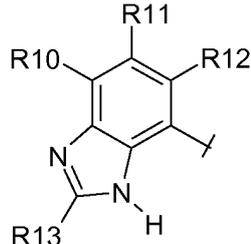
(o)

5 en las cuales R7, R7a, Y y Z tienen el significado que se dará más adelante, precisándose 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;

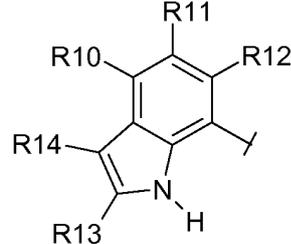
10 R4 representa un anillo aromático o heteroaromático seleccionado entre el grupo constituido por los anillos que responden a las fórmulas (p) a (z) y (aa) a (ak) siguientes:



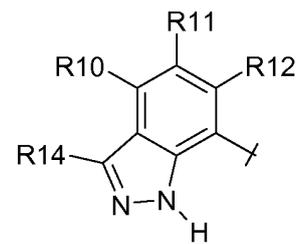
(p)



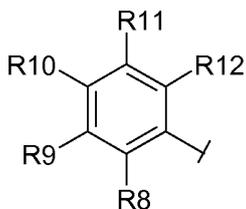
(q)



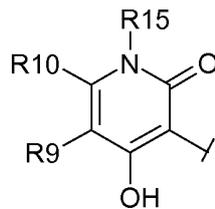
(r)



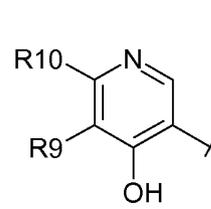
(s)



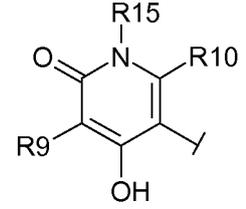
(t)



(u)

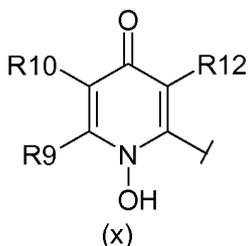


(v)

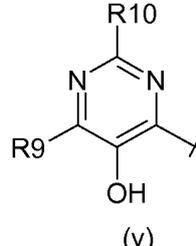


(w)

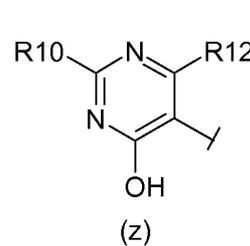
15



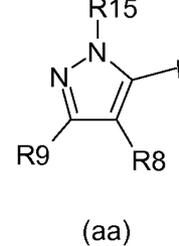
(x)



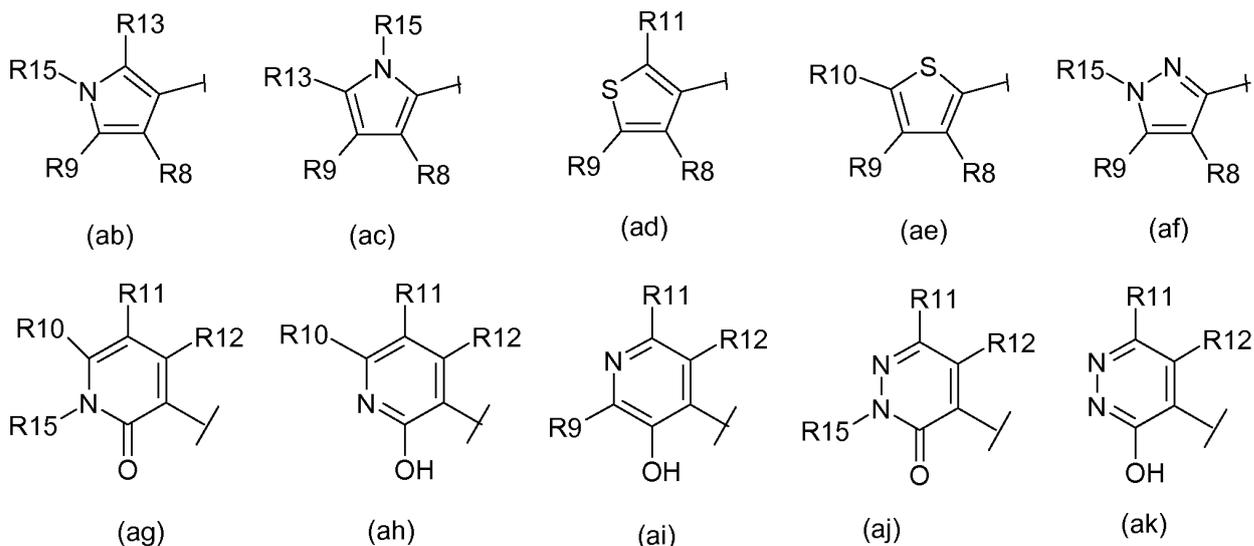
(y)



(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;

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

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

15 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, -SH, -CONHOR16, -CONR16OH, -NR16R17, -SO₃H, -OCOR16, -NHSO₂R16, -SO₂NR16R17, -NHCOR16, -CONR16R17, -NR16CO₂R17, -NHSO₂NR16R17, -CO₂R16, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo;

20 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;

25 o también, cuando dos de los radicales R9, R10, R11 y R12 se encuentran en posición orto sobre 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 une, un anillo de arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

30 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;

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

40 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, o un grupo -CH₂COOR18 en el cual R18 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

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

Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno sustituido por un radical R15, y

5 Z representa un átomo de carbono o de nitrógeno.

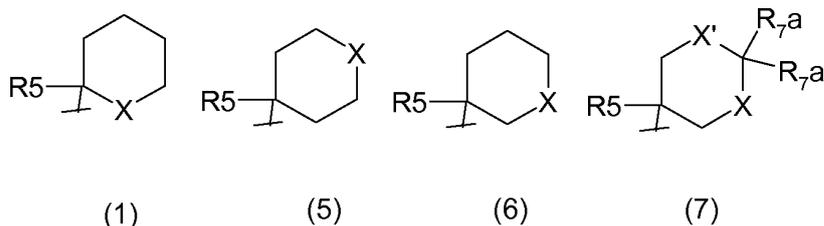
A modo de ejemplo de compuestos que responden a la fórmula general (I), se pueden citar los compuestos siguientes sin que esta lista sea limitativa:

- 10 1/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidropiran-4-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida
 2/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiopiran-4-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida
 15 3/ 4-[[2-(3-dimetilcarbamoil-2-hidroxifenilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]-(5-metilfuran-2-il)metil]piperidino-1-carboxilato de terc-butilo
 4/ 4-[[2-(3-dimetilcarbamoil-2-hidroxifenilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]-(5-metilfuran-2-il)metil]piperidino-1-carboxilato de bencilo
 5/ 3-[[2-(3-dimetilcarbamoil-2-hidroxifenilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]-(5-metilfuran-2-il)metil]piperidino-1-carboxilato de terc-butilo
 20 6/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(4-metiltetrahidropiran-4-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida

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:

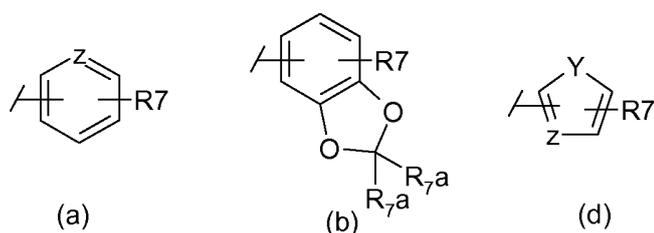
25 R1 representa un átomo de hidrógeno;

R2 representa un anillo de seis eslabones seleccionado entre las estructuras (1), (5), (6) y (7) siguientes:



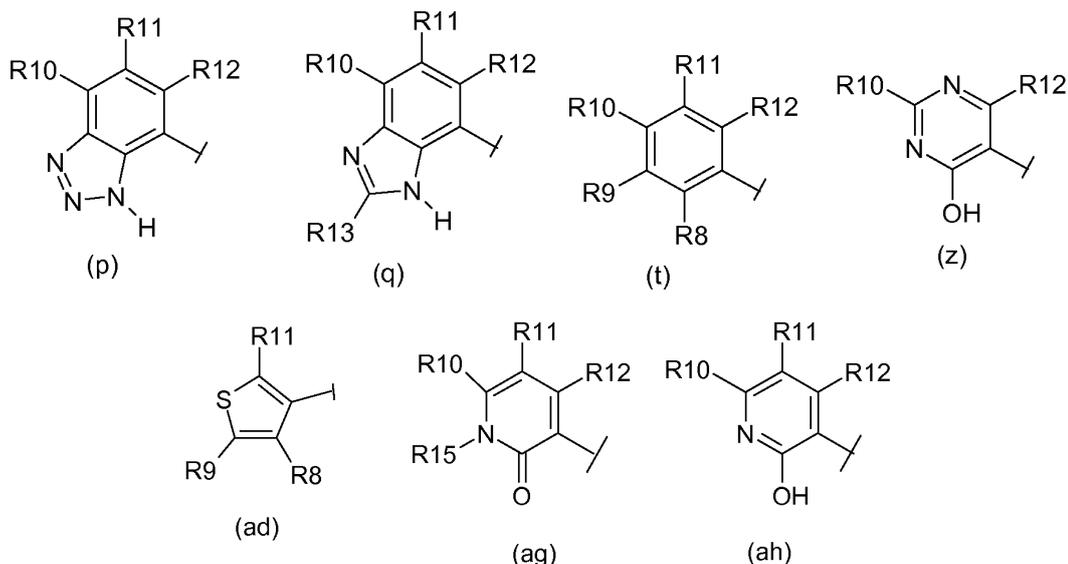
en las cuales R5, X, X' y R7a tienen el significado que se dará más adelante;

35 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:



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;

45 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:



5 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;

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

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

15 R7a representa un átomo de 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;

20 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, -CO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 o -CO₂R16;

25 o también, cuando dos de los radicales R9, R10, R11 y R12 se encuentran en posición orto sobre 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 pueden formar conjuntamente, con la unión que los une, un anillo de arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

30 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;

40 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, o un grupo -CH₂COOR18 en el cual R18 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

45 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 y X', idénticos o diferentes, representan un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno

substituido por un radical R6;

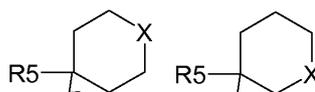
Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno substituido por un radical R15,
y

Z representa un átomo de carbono o de nitrógeno.

En un modo de realización más en particular 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 seis eslabones seleccionado entre las estructuras (5) y (6) siguientes:



(5)

(6)

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

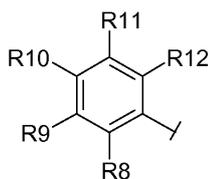
R3 representa un anillo heteroaromático que responde a la fórmula (d) siguiente:



(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 o 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 sobre 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, pueden formar conjuntamente, con la unión que los une, un anillo de 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, o 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 de nitrógeno.

Entre los compuestos más en particular 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)-(tetrahidropiran-4-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida
 2/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiopiran-4-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida
 6/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[[5-metilfuran-2-il)-(4-metiltetrahidropiran-4-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida

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) o de una de sus sales o 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) o de una de sus sales o 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 de 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) o de una de sus sales o uno de sus solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

A modo de ejemplos de enfermedades mediadas por las α -quimioquinas, se pueden citar las dermatosis neutrofilicas, 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 neutrofilicas, se entienden, en su sentido más amplio, el síndrome de Sweet, la « hidradenitis ecrina », el síndrome SAPHO, el síndrome de Sneddon Wilkinson, la pioderma gangrenosa, 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

5 bullosas, como el herpes derivado en forma de dermatitis, la dermatosis neutrofilica de IgA, la pustulosis intraepidérmica de IgA, el penfigoide buloso, 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.

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

15 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 uno de sus solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades del grupo que comprende las dermatosis neutrofilicas, especialmente la psoriasis, las dermatitis atópicas, el acné, la rosácea, el asma, las enfermedades pulmonares

20 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.

Los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención son preparados siguiendo una o más de las rutas de síntesis descritas más adelante, o tales como las que surgen de los diferentes ejemplos de preparación que se dan

25 después de manera no limitativa.

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 R'2-NH₂ y R'3-NH₂ da los compuestos de fórmula (III). En la fórmula (A), R'1 es un alquilo C1-C6, preferentemente metilo o etilo. La reacción

30 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 R'2-NH₂ y R'3-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 temperaturas elevadas de 50-80°C. El tiempo de reacción está generalmente comprendido entre 1 hora y 72 horas

35 para tener una conversión completa.

Las aminas R'3-NH₂ de fórmula (IX) son preparadas según el esquema 2 a partir de reactivos comerciales utilizando métodos bien conocidos por el experto en la técnica y descritos en los manuales de síntesis orgánica, como por

40 ejemplo « Comprehensive Organic Functional Group Transformation », Vol. 1-7, A.R.Katritzky, O. Meth-Cohn, C.W.Rees, Pergamon Press, 1998.

Los alcoholes primarios (IV) [en los cuales X y R tienen el mismo significado que X y R5 respectivamente definidos con anterioridad 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

45 piridinio.

El aldehído de fórmula (V) es sucesivamente tratado con un reactivo de Grignard arilo o heteroarilo o con un derivado litiado, para obtener 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

50 metálicas (por ejemplo, azida de sodio), ya sea transformándolos directamente en azida tras tratamiento con azida de difenilfosforilo (DPPA). Se reduce finalmente la azida (VII) a la amina (IX) correspondiente mediante hidrógeno en presencia de diferentes catalizadores (por ejemplo, paladio sobre carbón activo) o mediante tratamiento con trifenilfosfina seguido de hidrólisis de los intermediarios imidofosforano (Gololobov, Y. G. (1981), "Sixty years of staudinger reaction", Tetrahedron 37 (3), 437).

55

De manera alternativa, se pueden preparar las aminas primarias R'3-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 respectivamente definidos con anterioridad 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

60 heteroarilo, dan las 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 R'3-NH₂ de fórmula (IX).

65 La amina primaria quiral R'3-NH₂ de estructura (XV) puede ser también preparada según el esquema 4 por

condensación de 2-metil-2-propanosulfinamida enantioméricamente pura (*terc*-butanosulfinamida, sulfinamida 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*-butanosulfinilimas (XIII). El grupo *terc*-butanosulfinilo 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 diastereoselectividad elevada. La desprotección del grupo *terc*-butanosulfinilo en condiciones ácidas suaves da la amina quiral (XV).

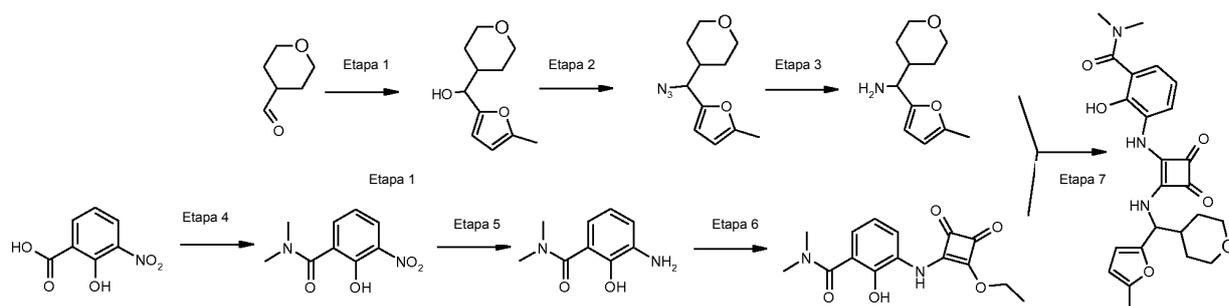
Los derivados amida del ácido 3-aminosalicílico de fórmula (XVIII) son preparados según el esquema 5a/ a partir del ácido 3-nitrosalicílico (XVI) utilizando condiciones de copulación peptídica estándar, seguido de una reducción del grupo nitro a grupo amino mediante hidrógeno en presencia de un catalizador apropiado (por ejemplo, paladio sobre carbón activo). El derivado (XVIII) reacciona entonces con dimetoxiescuarato o dietoxiescuarato comercial para dar el intermediario (XIX), el cual se transforma en compuesto (XX) tras reacción con la amina primaria R³-NH₂.

De manera alternativa, la copulación del ácido 3-aminosalicílico (XXI) con dimetil- o dietilesucarato 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 participar en una reacción de copulación peptídica con una amina de fórmula RaRbNH para dar el compuesto de fórmula (XX).

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

Ejemplo 1

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



Etapa 1:

(5-Metilfuran-2-il)-(tetrahidropiran-4-il)metanol

Se añadieron 12,0 ml (30 mmol, 1,5 eq.) de una solución de *n*-butillitio 2,5 M en hexano gota a gota a una solución de 2,46 g (30 mmol, 1,5 eq.) de 2-metilfuran en 50 ml de tetrahidrofurano enfriada a -70°C. Se agitó el medio de reacción y se dejó remontar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se enfrió el medio de reacción a -70°C y se añadieron luego 2,28 g (20 mmol, 1 eq.) de tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído. Se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 2 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 y se evaporaron. Se obtuvieron 4,43 g de (5-metilfuran-2-il)-(tetrahidropiran-4-il)metanol. Rendimiento = 100%.

Etapa 2:

4-[Azido(5-metilfuran-2-il)metil]tetrahidropirano

Se añadieron 6,08 g (22 mmol, 1,1 eq.) de azida difenilfosforílica gota a gota a una solución de 4,43 g (20 mmol, 1 eq.) de (5-metilfuran-2-il)-(tetrahidropiran-4-il)metanol al 89% en 60 ml de tolueno. Se enfrió el medio de reacción a 0°C y se añadieron luego 3,3 ml (22 mmol, 1,1 eq.) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno gota a gota. Se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 22 horas. Se decantó el medio de reacción y se lavó la fase orgánica con agua y luego con ácido clorhídrico 1N, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se cromatografió el residuo en gel de sílice (columna Analogix SF40-240 g, Spot II) eluyendo con heptano/acetato de etilo (95/5). Se obtuvieron 3,09 g de 4-[azido(5-metilfuran-2-il)metil]tetrahidropirano. Rendimiento = 70%.

Etapa 3:

C-(5-Metilfuran-2-il)-C-(tetrahidropiran-4-il)metilamina

5 Se agitó una solución de 3,09 g (14 mmol, 1 eq.) de 4-[azido(5-metilfuran-2-il)metil]tetrahidropirano en 60 ml de etanol en presencia de 470 mg (15% en masa) de paladio sobre carbón al 10% bajo presión atmosférica de hidrógeno durante 17 horas. Se filtró el medio de reacción y se evaporó el filtrado. Se obtuvieron 2,715 g de C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidropiran-4-il)metilamina. Rendimiento = 99%.

10 Etapa 4:

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

15 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 captura 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 tetrahidrofurano 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 5:

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

30 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 bajo 2 bares de hidrógeno durante la noche. Control por CCF 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 6:

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

40 Bajo nitrógeno y a temperatura ambiente, se añadieron 39,7 g de dietoxiescuarato (en 15 minutos) a una solución de 28 g de 3-amino-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en 840 ml de etanol enfriada a 0°C. Se agitó el medio de reacción durante 2 horas a 0°C y durante 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 a temperatura 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%.

Etapa 7:

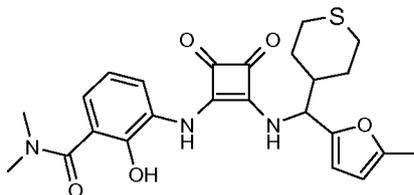
50 2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidropiran-4-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida

Se añadieron 644 mg (3,3 mmol, 2 eq.) de C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidropiran-4-il)metilamina a 500 mg (1,64 mmol, 1 eq.) de 3-(2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida solubilizados en caliente en 50 ml de metanol. Se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 21 horas. Se evaporó el metanol y se cromatografió el residuo (aceite verde) en gel de sílice (columna Analogix SF15-40 g, Spot II) eluyendo con diclorometano/metanol (gradiente).

Se obtuvieron 700 mg de 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidropiran-4-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida. ($T_f = 137-140^\circ\text{C}$). Rendimiento = 94%. LC/MS: 97,1% [453].
 60 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1,22-1,38 (m, 3H); 1,63 (d, $J = 0,12$, 1H); 2,09 (m, 1H); 2,28 (s, 3H); 2,94 (s, 6H); 3,28 (dd, $J = 11,6$, 2H); 3,8-3,9 (2dd, $J = 11,28$ Hz, 2H); 5,08 (t, 1H); 6,06 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 6,27 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H); 6,85-6,90 (m, 2H); 7,78 (dd, $J = 7,0$ Hz, 1H); 8,7 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H); 9,37 (s, 1H); 9,9 (s, 1H).

Ejemplo 2**Preparación de la 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiopiran-4-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida**

5



Etapa 1:

- 10 De manera análoga al Ejemplo 1 (Método A, etapa 1), se preparó (5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiopiran-4-il)metanol. Rendimiento = 86%.

Etapa 2:

- 15 De manera análoga al Ejemplo 1 (Método A, etapa 2), se preparó 2-[azido(tetrahidrotiopiran-4-il)metil]-5-metilfurano. Rendimiento = 40%.

Etapa 3:

- 20 C-(5-Metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiopiran-4-il)metilamina

Se añadieron 304 mg (8 mmol, 2 eq.) de hidruro de litio y de aluminio a una solución de 968 mg (4 mmol, 1 eq.) de 2-[azido(tetrahidrotiopiran-4-il)metil]-5-metilfurano en 10 ml de tetrahidrofurano enfriada a -10°C. Se agitó el medio de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se enfrió el medio de reacción a 0°C y se añadieron agua con una solución de sosa 2N y éter dietílico (precipitación de las sales de aluminio y de litio). Se filtró el medio de reacción sobre Celite y se trató después el filtrado con una solución de ácido clorhídrico 3N. Se recuperó la fase acuosa y se alcalinizó con una solución de sosa 15N y se extrajo luego con éter dietílico. Se juntaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 728 mg de C-(5-metilfuran-2-il)-C-(tetrahidrotiopiran-4-il)metilamina. Rendimiento = 86%.

30

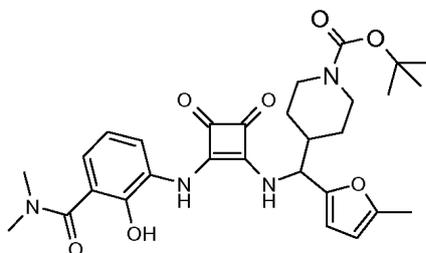
Etapas 4 a 7:

De manera análoga al Ejemplo 1 (Método A, etapas 3 a 7), se preparó 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(tetrahidrotiopiran-4-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida. (Tf= 173-175°C). LC/MS: 98,81% [469].
 35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,30-1,40 (m, 2H); 1,84-1,93 (m, 2H); 2,02 (d, J = 11,1, 1H); 2,28 (s, 3H); 2,56-2,68 (m, 4H); 2,94 (s, 6H); 3,37 (m, 1H); 5,12 (t, 1H); 6,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 6,85-6,90 (m, 2H); 7,78 (dd, J = 7,0 Hz, 1H); 8,7 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 9,4 (s, 1H).

35

Ejemplo 3

40

Preparación del 4-[[2-(3-dimetilcarbamoil-2-hidroxifenilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilaminol-(5-metilfuran-2-il)metil]piperidino-1-carboxilato de terc-butilo

45

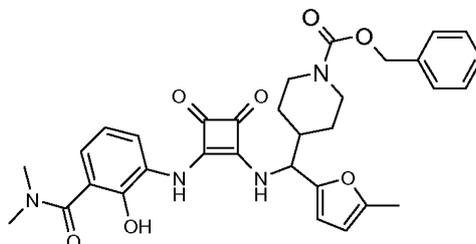
Etapas 1 a 7:

De manera análoga al Ejemplo 1 (Método A, etapas 1 a 7), y a partir del 4-formilpiperidino-1-carboxilato de terc-butilo, se preparó 4-[[2-(3-dimetilcarbamoil-2-hidroxifenilamino)-3,4-dioxociclobutenilamino]-(5-metilfuran-2-il)metil]piperidino-1-carboxilato de terc-butilo. HPLC 99,42%, ES+ [553].
 50 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,00-1,25 (m, 2H); 1,38 (s, 9H); 1,45-1,50 (m, 1H); 1,65-1,75 (m, 1H); 1,90-2,10 (m,

1H); 2,28 (s, 3H); 2,60-2,85 (se, 2H); 2,94 (s, 6H); ,3,90-4,10 (m, 2H); 5,10 (t, 1H); 6,06 (s, 1H); 6,27 (s, 1H); 6,87-6,89 (m, 2H); 7,80 (d, 1H); 8,70 (d, 1H); 9,37 (s, 1H); 10,00 (s, 1H).

Ejemplo 4

5 **Preparación del 4-[[2-(3-dimetilcarbamoil-2-hidroxifenilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]-(5-metilfuran-2-il)metil]piperidino-1-carboxilato de bencilo**



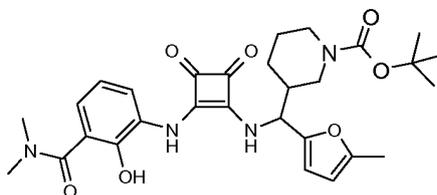
10 Etapas 1 a 7:

De manera análoga al Ejemplo 1 (Método A, etapas 1 a 7), y a partir del 4-formilpiperidino-1-carboxilato de bencilo, se preparó el éster 4-[[2-(dimetilcarbamoil-2-hidroxifenilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]-(5-metilfuran-2-il)metil]piperidino-1-carboxilato de bencilo. HPLC 99,11%, ES+ [586].

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,07-1,20 (m, 2H); 1,45-1,55 (m, 1H); 1,70-1,80 (m, 1H); 2,00-2,10 (m, 1H); 2,28 (s, 3H); 2,70-2,90 (s, 2H); 2,94 (s, 6H); ,4,0-4,10 (m, 2H); 5,06 (s, 2H); 5,08-5,13 (m, 1H); 6,07 (s, 1H); 6,27 (s, 1H); 6,85-6,91 (m, 2H); 7,28-7,38 (m, 5H); 7,78 (d, 1H); 8,72 (d, 1H); 9,39 (s, 1H); 10,00 (s, 1H).

20 Ejemplo 5

Preparación del 3-[[2-(3-dimetilcarbamoil-2-hidroxifenilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilaminol]-(5-metilfuran-2-il)metil]piperidino-1-carboxilato de terc-butilo



25 Etapas 1 a 7:

30 De manera análoga al Ejemplo 1 (Método A, etapas 1 a 7), y a partir del 3-formilpiperidino-1-carboxilato de terc-butilo, se preparó 3-[[2-(3-dimetilcarbamoil-2-hidroxifenilamino)-3,4-dioxociclobutenilamino]-(5-metilfuran-2-il)metil]piperidino-1-carboxilato de terc-butilo. Se separaron los dos diastereoisómeros por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (95/5).

35 Diastereoisómero 1: Columna Kinetex 150*3 mm, 2,6 mic, fase inversa, tiempo de retención 14,09 min. HPLC 99,8%, ES+ [552+Na].

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,36 (se, 10H); 1,67 (se, 2H); 1,90-1,96 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 2,94 (s, 6H); ,3,40-3,90 (m, 3H); 5,08 (se, 1H); 6,08 (s, 1H); 6,28 (s, 1H); 6,85-6,91 (m, 2H); 7,78-7,80 (m, 1H); 7,75 (d, 1H); 9,33 (s, 1H); 9,95 (s, 1H).

40 Diastereoisómero 2: Columna Kinetex 150*3 mm, 2,6 mic, fase inversa, tiempo de retención 13,9 min. HPLC 99,3%, ES+ [552+Na].

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,15-1,45 (m, 12H); 1,57 (se, 2H); 1,95-1,99 (m, 1H); 2,28 (s, 3H); 2,94 (s, 6H); ,3,40-4,10 (m, 3H); 5,15 (se, 1H); 6,06 (s, 1H); 6,27 (s, 1H); 6,85-6,90 (m, 2H); 7,78-7,81 (m, 1H); 7,81 (d, 1H); 9,35 (s, 1H); 10,00 (s, 1H).

Ejemplo 6

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

5



Etapas 1 a 7:

10 De manera análoga al Ejemplo 1 (Método A, etapas 1 a 7), y a partir del 4-metiltetrahidropiran-4-carbaldehído, se preparó 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(4-metiltetrahidropiran-4-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobutenilamino)benzamida. HPLC 99,42%, ES+ [553].
 15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,00-1,25 (m, 2H); 1,38 (s, 9H); 1,45-1,50 (m, 1H); 1,65-1,75 (m, 1H); 1,90-2,10 (m, 1H); 2,28 (s, 3H); 2,60-2,85 (s, 2H); 2,94 (s, 6H); 3,90-4,10 (m, 2H); 5,10 (t, 1H); 6,06 (s, 1H); 6,27 (s, 1H); 6,87-6,89 (m, 2H); 7,80 (d, 1H); 8,70 (d, 1H); 9,37 (s, 1H); 10,00 (s, 1H).

Pruebas biológicas

Ejemplo 7: Afinidad *in vitro*

20 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 *et al.*, 2003. Role of the cytoplasmic tails of CXCR1 and CXCR2 in mediating leukocyte migration, activation, and regulation. J. Immunol. 170: 2904-2911).
 25 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).

35 Ensayo de reclutamiento de β-arrestinas:

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.

Compuesto (Ejemplo nº)	CXCR1 (nM)	CXCR2 (nM)
1	5440	212
2	3391	111
6	3350	157

Ejemplo 8: Polifarmacología: « perfil de receptores »

50 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. Se estableció cada línea

55

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.

- 5 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 (CI_{50}).

10 **Ejemplo 9: Constante de disociación**

10 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 » (DiscoverRx 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 15 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 (DiscoverRx 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 20 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 CI_{50} . 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.

25 Resultados: Se compararon las moléculas descritas en la presente invención con la molécula SCH5217123 (descrita por tener una disociación pseudoirreversible) (Pharmacological Characterization of Sch527123, a Potent Allosteric CXCR1/CXCR2 Antagonist. JPET 322: 477-485, 2007).

30 **Ejemplo 10: A/ Estabilidades metabólicas en los microsomas hepáticos**

Se incubaron microsomas hepáticos (Becton Dickinson) a una concentración de proteína de 0,5 mg/ml en el medio de reacción.

35 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%).

40 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 ($T_{1/2}$) a partir de la cinética de desaparición del producto parental en función del tiempo.

45 **B/ Estabilidades metabólicas en los 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 50 seroalbúmina bovina y se estudiaron los compuestos a 1 μ M (DMSO al 0,1%).

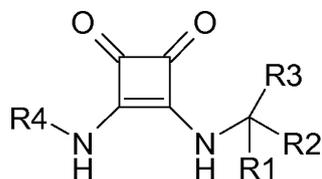
Se realizaron las recogidas de medio de incubación tras la adición del compuesto de ensayo en los tiempos t=0, 1, 2, 4, 6 y 24 horas.

55 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 de LC/MS/MS. Se calculó el tiempo para el cual había desaparecido un 50% ($T_{1/2}$) de producto parental a partir de la cinética de desaparición del producto parental en función del tiempo.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto disustituido de 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

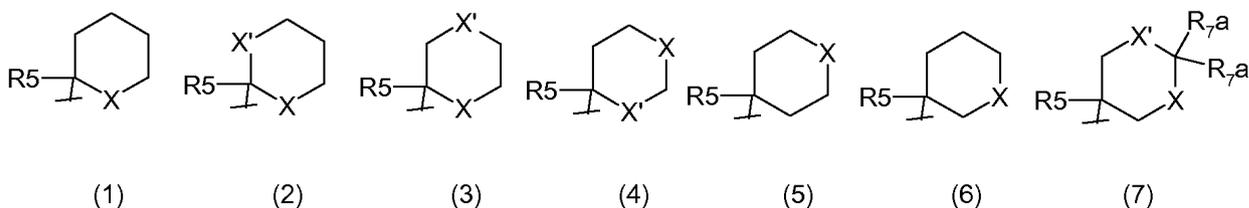


(I)

en la cual,

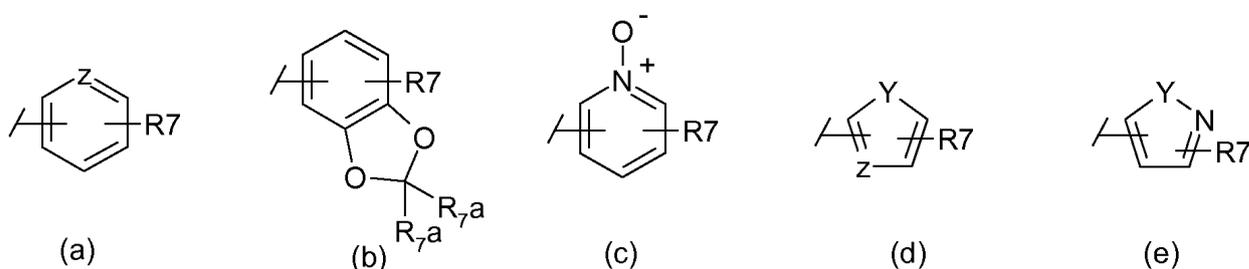
10

R1 representa un átomo de hidrógeno o un metilo;
R2 representa un anillo de seis eslabones seleccionado entre las estructuras (1) a (7) siguientes:

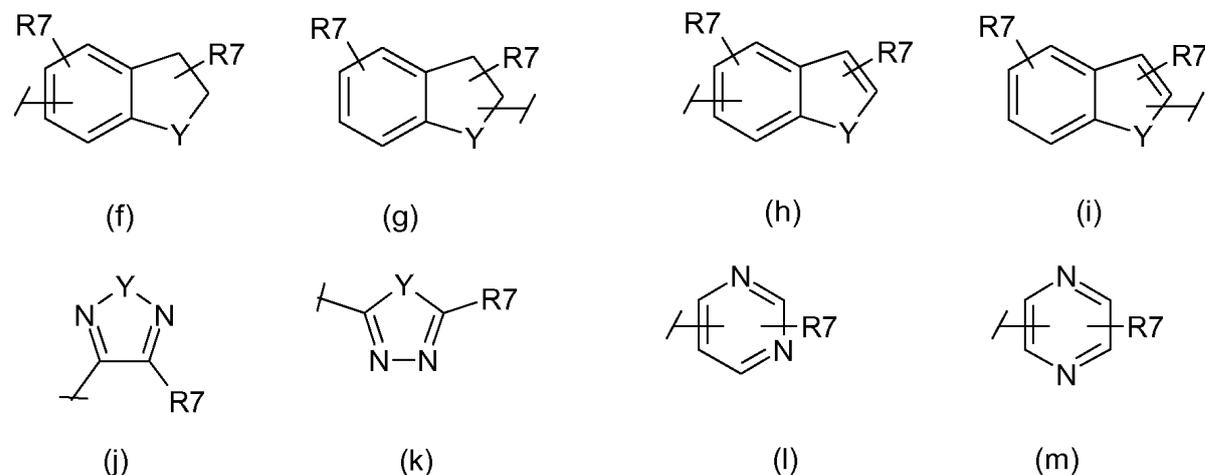


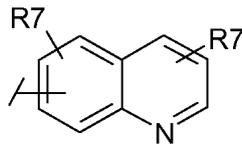
15

en las cuales R5, X, X' y R7a 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:

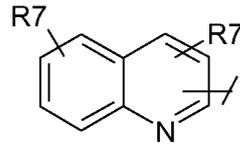


20





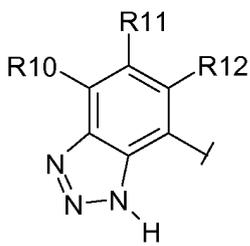
(n)



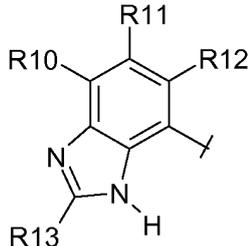
(o)

5

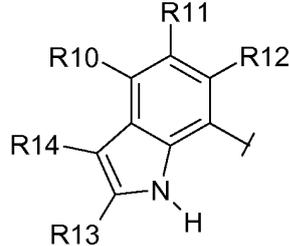
en las cuales R7, R7a, Y y Z tienen el significado que se dará más adelante, precisándose que los anillos (a) a (o) pueden eventualmente llevar varios grupos R7, idénticos o diferentes, siendo el número total de tales grupos R7 como máximo igual al número de átomos sustituibles del anillo;
 R4 representa 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:



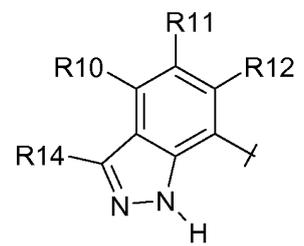
(p)



(q)

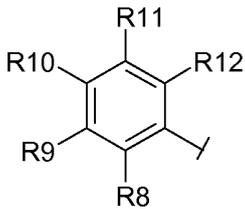


(r)

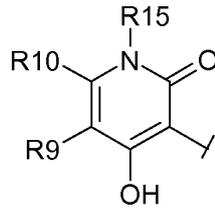


(s)

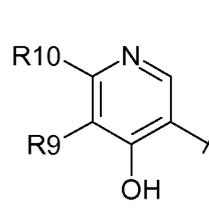
10



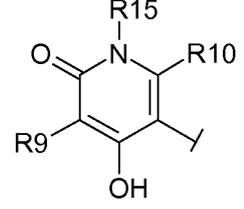
(t)



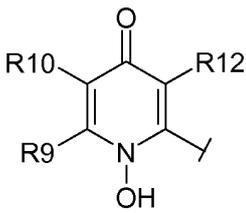
(u)



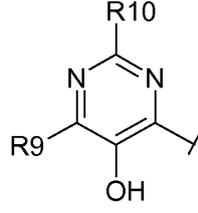
(v)



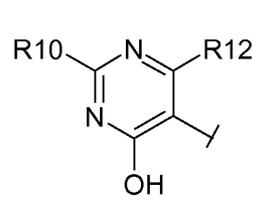
(w)



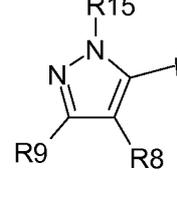
(x)



(y)

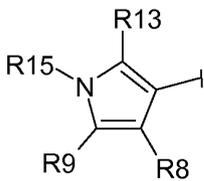


(z)

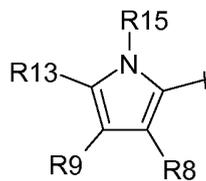


(aa)

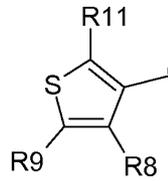
15



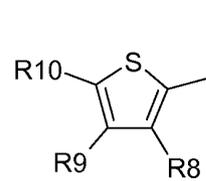
(ab)



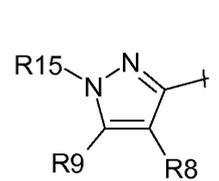
(ac)



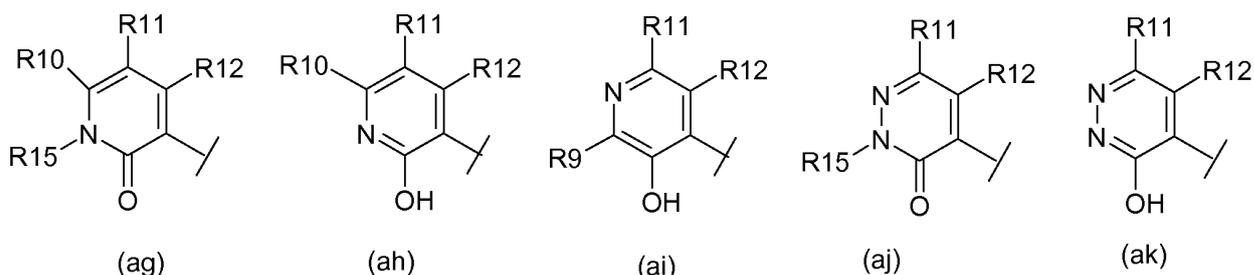
(ad)



(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 radical R16, un halógeno, -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, -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 sobre 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 une, un anillo de 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, o 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;

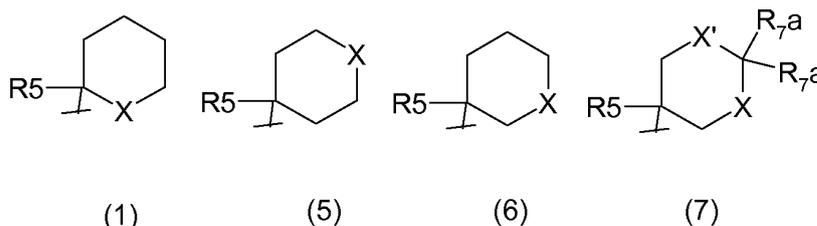
X y X', idénticos o diferentes, representan un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno substituido por un radical R6;

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:

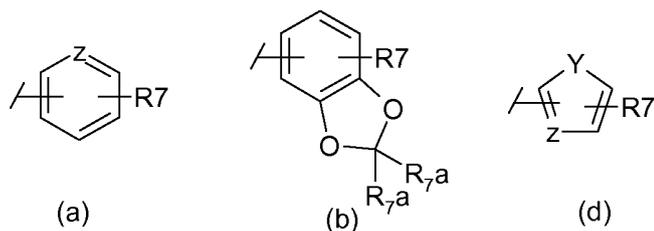
R1 representa un átomo de hidrógeno;

R2 representa un anillo de seis eslabones seleccionado entre las estructuras (1), (5), (6) y (7) siguientes:

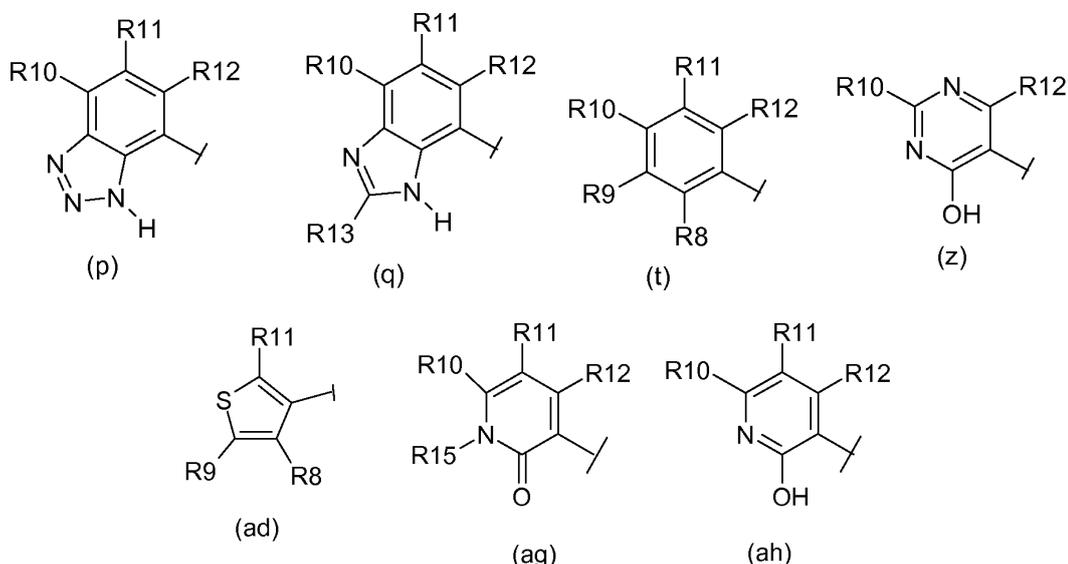


en las cuales R5, X, X' y R7a tienen el significado que se dará más adelante;

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 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;
 R7 representa un radical R16, un halógeno, -CF₃, -COR16, -OR16, -NR16R17, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -CONR16R17, -NR16CO₂R17 o -CO₂R16;
 20 R7a representa un átomo de 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, -CO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 o -CO₂R16;
 o también, cuando dos de los radicales R9, R10, R11 y R12 se encuentran en posición orto sobre un anillo aromático o heteroaromático seleccionado entre el grupo constituido por los anillos que responden a las fórmulas (p), (q), (z), (ad), (ag) y (ah) anteriores, entonces pueden formar conjuntamente, con la unión que los une, un
 30 anillo de 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;
 35 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, o un grupo -CH₂COOR18 en el cual R18 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;
 40 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 sustituido 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;

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

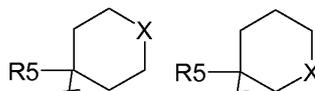
Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno sustituido por un radical R15,

10 y
Z representa un átomo de carbono o de nitrógeno.

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

R1 representa un átomo de hidrógeno;

15 R2 representa un anillo de seis eslabones seleccionado entre las estructuras (5) y (6) siguientes:

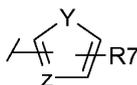


(5)

(6)

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

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

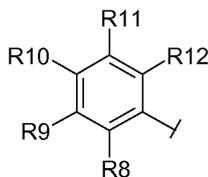


(d)

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;

25

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;

30 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;

35

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;

40 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 o 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 sobre 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, pueden formar conjuntamente, con la unión que los une, un anillo de arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

45

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, o 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 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 neutrofilicas, 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.

7. Compuesto o composición farmacéutica según la reivindicación 6 para su utilización en el tratamiento de enfermedades dermatológicas, tales como las dermatosis neutrofilicas, especialmente la psoriasis, las dermatitis atópicas, el acné y la rosácea.

8. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre la lista constituida por:

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

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

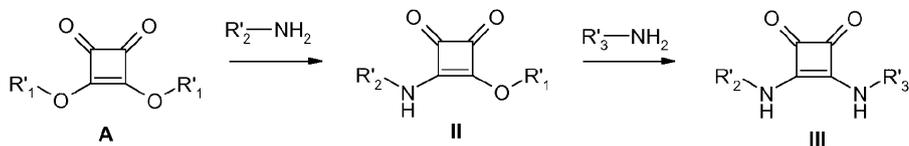
3/ 4-[[2-(3-dimetilcarbamoil-2-hidroxifenilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]-(5-metilfuran-2-il)metil]piperidino-1-carboxilato de terc-butilo

4/ 4-[[2-(3-dimetilcarbamoil-2-hidroxifenilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]-(5-metilfuran-2-il)metil]piperidino-1-carboxilato de bencilo

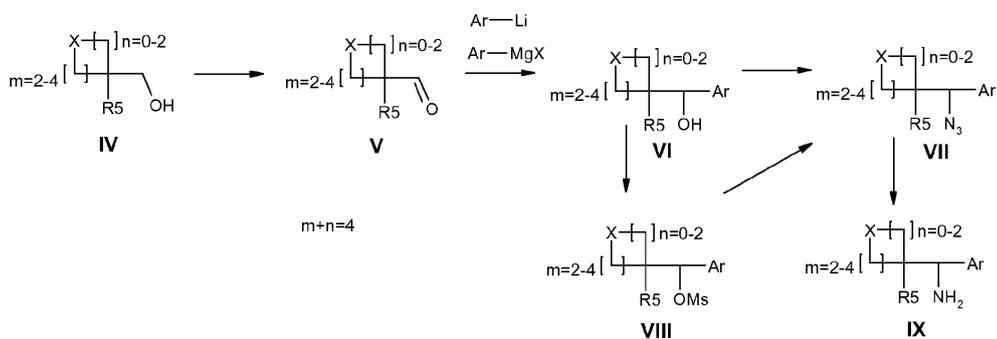
5/ 3-[[2-(3-dimetilcarbamoil-2-hidroxifenilamino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino]-(5-metilfuran-2-il)metil]piperidino-1-carboxilato de terc-butilo

6/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[[5-metilfuran-2-il)-(4-metiltetrahidropiran-4-il)metil]amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)benzamida

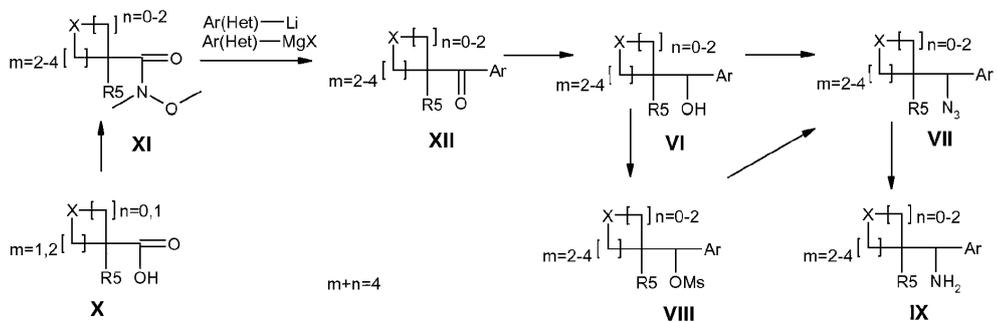
Esquema 1



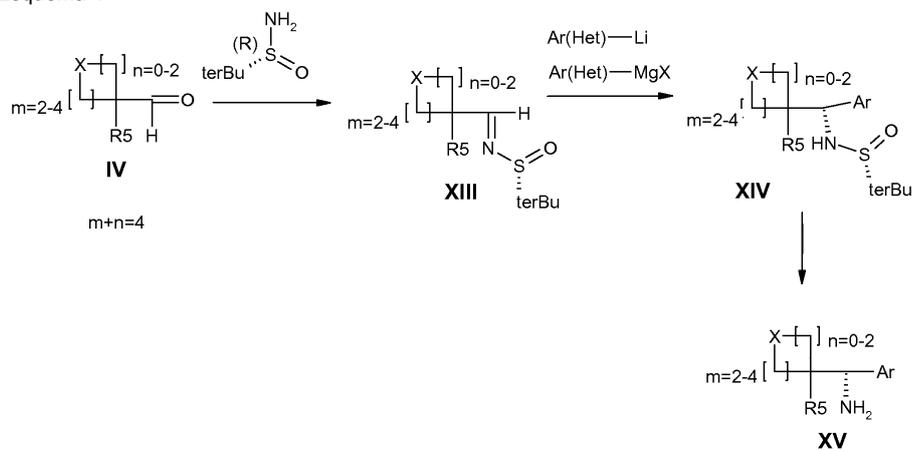
Esquema 2



Esquema 3



Esquema 4



Esquema 5

