

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 550 983**

(51) Int. Cl.:

C07D 405/06	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	A61P 17/06	(2006.01)
C07D 407/06	(2006.01)	A61P 17/10	(2006.01)
C07D 407/14	(2006.01)	A61P 19/02	(2006.01)
C07D 409/14	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/341	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)		
A61P 11/06	(2006.01)		
A61K 31/4025	(2006.01)		

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2012 E 12791826 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2771334**

(54) Título: **Compuestos di-sustituidos de diamino-3,4-ciclobuteno-3-diona-1,2 útiles en el tratamiento de patologías mediadas por quimiocinas**

(30) Prioridad:

28.10.2011 US 201161552829 P
28.10.2011 FR 1159829

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 550 983 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos di-sustituidos de diamino-3,4-ciclobuteno-3-diona-1,2 útiles en el tratamiento de patologías mediadas por quimiocinas

- 5 **Campo de la invención:**
- La presente invención se refiere a nuevos compuestos di-sustituidos de diamino-3,4-ciclobuteno-3-diona-1,2, a
10 composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, así como acerca del uso de dichos compuestos y de
composiciones para el tratamiento de patologías mediadas por quimiocinas.

Estado de la técnica anterior a la invención:

15 Las quimiocinas, o citocinas, son proteínas solubles de pequeño tamaño. Su papel más conocido es la atracción y el control del estado de activación de las células del sistema inmunitario. Todas las quimiocinas ejercen su función fijándose a receptores acoplados a las proteínas G. Algunas quimiocinas se consideran como proinflamatorias. La secreción de estas quimiocinas se puede inducir durante la respuesta inmune para favorecer la llegada de células del sistema inmune a un sitio infeccioso.

20 Existen dos tipos de quimiocinas: las quimiocinas proinflamatorias y las quimiocinas constitutivas.

Las quimiocinas proinflamatorias, (o "inducibles") se producen en los sitios de inflamación procedentes de células de tejidos o leucocitos infiltrados, después de entrar en contacto con un agente patógeno.

25 Las quimiocinas constitutivas (u "homeostáticas") se producen en los órganos linfoides y en determinados órganos no linfoides tales como la piel de las mucosas. Regulan el tráfico linfocitario y la ubicación de los linfocitos en los órganos durante la linfopoyesis, pero también para mantener la vigilancia.

30 La nomenclatura de estos receptores de quimiocinas se basa en el grupo de quimiocinas a las que pertenece su ligando. Así, los receptores que corresponden a las quimiocinas del grupo CXC, por ejemplo, se denominan CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, etc., y los receptores que corresponden a las quimiocinas del grupo CC, por ejemplo, se denominan CCR1, CCR2, CCR3, etc. Todos estos receptores tienen una estructura terciaria similar, y están acoplados a una proteína G. Por tanto, pertenecen a la superfamilia de las GPCR (*G Protein Coupled Receptor*).

35 La interleuquina-8 o IL-8 (también denominada CXCL-8) forma parte de la familia de las quimiocinas CXC, que tiene un papel fundamental en el reclutamiento de los neutrófilos hacia el sitio de inflamación. Dos receptores, CXCR1 y CXCR2, se conocen por ser específicamente activados mediante la IL-8. Mientras que CXCR2 se une con fuerte afinidad a IL-8 y a las quimiocinas relacionadas, como CXCL6, CXCL5, CXCL3, CXCL2 y CXCL1, CXCR1 se une únicamente a IL-8. Niveles elevados de IL-8 y las quimiocinas relacionadas (CXCL5, CXCL2 y CXCL1) se han descrito en las lesiones de acné inflamatorio (*J Invest Dermatol.* 2006; 126:1071-9; *Am J Pathol.* 2005; 166(6):1691-9; *Diagn Pathol.* 2007 30 Ene; 2:4).

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

45 La solicitud de patente WO 02/083624 (SCHERING/PHARMACOPEIA) divulga más concretamente compuestos sustituidos de ciclobutenodiona-1,2 que pueden modular la actividad de los receptores de quimiocinas de tipo CXC, y más concretamente la actividad de los receptores CXCR1 y CXCR2. Entre estos compuestos, el compuesto SCH-527123 (que corresponde al ejemplo 360,71 de la página 281), también denominado Navarixin, está en desarrollo (Fase II) para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (o EPOC, (o COPD por Chronic Obstructive Pulmonary Disease). Este compuesto también ha sido objeto de estudios de fase II en el la psoriasis, pero estos desarrollos se han detenido.

55 En la actualidad se sabe que numerosas patologías de tipo inflamatorio están mediadas por quimiocinas. Existe, por tanto, una necesidad no satisfecha por el momento de tratar el componente inflamatorio de las patologías de interés en el campo de la dermatología como, por ejemplo, el acné, la rosácea y también las dermatosis neutrófilas, especialmente la psoriasis.

60 Análogamente, la promesa de obtener nuevos tratamientos eficaces para tratar las enfermedades mediadas por quimiocinas mediante antagonistas de los receptores de quimiocinas no se ha mantenido. Efectivamente, varios estudios clínicos han fracasado en la fase II. Una de las razones que pueden explicar estos fracasos es el "solapamiento" de los efectos biológicos de las diferentes quimiocinas inducidas en situación patológica. En la actualidad, el tradicional "Drug discovery process" tiene por objetivo de identificar moléculas que se dirigen a un receptor específico sin efecto "off target". Esta hipótesis no es, sin duda, el más adecuado para tratar enfermedades inflamatorias complejas. Cada vez más hipótesis parecen privilegiar la investigación de moléculas específicas con

amplio espectro de acción ("promiscuous compounds"), dichas hipótesis también podrían considerarse más eficaces para tratar enfermedades complejas y multifactoriales (Frantz S. Drug discovery: playing dirty. Nature. 13 de octubre de 2005; 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. abril de 2004; 3(4):353-9.)

O bien, el solicitante descubrió nuevos compuestos que presentan una actividad antagonista no solamente con respecto a los receptores de tipo CXCR1 y CXCR2, pero también una fuerte actividad antagonista con respecto a los receptores de quimiocinas, especialmente los receptores CCR6 y CXCR3. Estos compuestos presentan de forma sorprendente una polifarmacología, lo que les proporciona un interés adicional con respecto a los compuestos ya conocidos en el tratamiento de las patologías mediadas por las quimiocinas, y más especialmente patologías de tipo dermatológico.

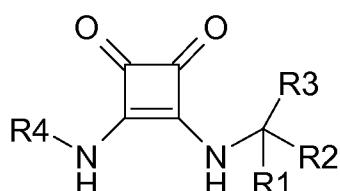
Además, estos compuestos novedosos muestran una estabilidad hepática muy inferior a la de los compuestos ya descritos, que pueden bloquear la activación de los receptores CXCR1 y CXCR2 como por ejemplo, el compuesto SCH-527123. Esta propiedad particular tiene la ventaja de disponer de nuevos complejos que tienen, sorprendentemente, un perfil más adaptado para el tratamiento por vía tópica de patologías de tipo dermatológico. Efectivamente, su inestabilidad hepática conlleva una baja exposición sistémica, casi nula, y, por tanto, efectos secundarios limitados.

Otra particularidad de los compuestos descritos en la presente invención es su constante de disociación con respecto 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 SCH-527123. Efectivamente, se ha descrito que la molécula SCH-527123 tiene un tiempo de disociación de aproximadamente 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.

Los ejemplos de la bibliografía muestran que una disociación rápida de los antagonistas favorece una disminución de su toxicidad. Esto se ha descrito para los antagonistas de los receptores dopamina D2 (Am J Psychiatry (2001) 158(3):360-369), los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (Nat Rev Drug Disc (2006) 5(2):160-170.) y también para los antiinflamatorios no esteroideos (Lett Drug Des Discov (2006) 3(8):569-574. y Pharm Med (2008) 22(1):23-34). Efectivamente, un tiempo de disociación largo tendría tendencia a inducir efectos indeseables. Con un tiempo de disociación rápido, los compuestos de acuerdo con la invención tienen, por tanto, efectos secundarios reducidos.

Sumario de la invención:

Un primer objeto de acuerdo con la invención se refiere a compuestos novedosos disustituidos de diamino-3,4-ciclobuteno-3-diona-1,2 que tiene la fórmula general (1) siguiente:



(I)

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

Un segundo objeto de acuerdo con la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la fórmula general (1), de una de sus sales o sus solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables junto con un disolvente o un transportador farmacéuticamente aceptable.

Un tercer objeto de acuerdo con la invención se refiere a un compuesto o una composición farmacéutica como se describe más adelante para su uso como medicamento.

Un cuarto objeto de acuerdo con la invención se refiere a un compuesto o composición farmacéutica como se describe más adelante para su uso en el tratamiento de dolencias mediadas por quimiocinas.

Un quinto objeto de acuerdo con la invención se refiere a un compuesto o composición farmacéutica como se describe más adelante para su uso en el tratamiento de dolencias del grupo que comprende las dermatosis neutrófilas, y especialmente la psoriasis, la dermatitis atópica, el acné, la rosácea, el asma, las enfermedades

pulmonares obstrutivas crónicas, las enfermedades respiratorias en adultos, la artritis, las enfermedades intestinales inflamatorias, la enfermedad de Crohn, el rechazo de injerto, la mucoviscidosis y los cánceres cutáneos.

Descripción detallada de la invención:

- 5 Salvo que se indique de otra forma, las definiciones siguientes se aplican al conjunto de la memoria descriptiva y las reivindicaciones.
- 10 Estas definiciones se aplican independientemente de saber si un término se utiliza solo o junto con otros términos. Así, por ejemplo, la definición del término "arilo" se aplica también a "arilo", como la parte "arilo" del término "ariloxi".
- "Alquilo" designa una cadena de hidrocarburos saturados lineal o ramificada cuyo número de átomos se indica.
- 15 Cuando el número de átomos de carbono no se indica, esto significa que la cadena de alquilo contiene de 1 a 20 átomos de carbono.
- Los radicales alquilo preferidos comprenden de 1 a 12 átomos de carbono, y los más preferidos comprenden de 1 a 6 átomos de carbono de la cadena.
- 20 "Alcoxi" designa un oxígeno sustituido por un radical alquilo como se ha definido anteriormente.
- Los ejemplos de radicales alcoxi comprenden radicales metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi.
- 25 "Arilo" designa un sistema cíclico aromático monocíclico o policíclico (2 a 3 ciclos) que comprenden de 6 a 14 átomos de carbono, y preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono.
- Como ejemplos de radical arilo, se pueden citar los radicales fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, antracenilo y fluorenilo.
- 30 "Heteroarilo" designa un sistema aromático monocíclico o policíclico (2 a 3 ciclos) que comprenden de 5 a 14 átomos del ciclo, preferentemente de 5 a 10 átomos del ciclo, en el que uno o varios átomos del ciclo representa(n) uno o varios (de 1 a 5) heteroátomo(s) seleccionado(s) del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre.
- 35 Los heteroátomos preferidos comprenden 5 o 6 átomos del ciclo y de 1 a 3 heteroátomos.
- El prefijo aza, oxa o tia, antes del nombre de la raíz de heteroarilo, significa que al menos un nitrógeno, un oxígeno o un azufre están respectivamente presente en el ciclo.
- 40 Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar eventualmente oxidado a N-óxido. Como ejemplo de heteroarilos adecuados, se pueden citar los heteroarilos siguientes:
- piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, 45 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, pirrobpiridilo, 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.
- 50 Como ejemplos de arilalquilo, se pueden citar los radicales bencilo, fenetilo y naftalenilmetilo.
- La unión a la estructura a la que está unido se hace por el radical alquilo.
- "Heteroarilalquilo" designa un radical cuyas partes heteroarilo y alquilo son tal como se ha definido anteriormente.
- 55 Como ejemplos de heteroarilalquilo, se pueden citar los radicales piridilmétilo, piridiletilo, imidazolil metilo, imidazoliletilo, pirazolilmétilo y pirazoletilo.
- La unión a la estructura a la que está unido se hace por el radical alquilo.
- 60 "Cicloalquilo" designa un sistema de hidrocarburo cíclico no aromático, que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono, y de uno a tres ciclos.
- 65 Los radicales cicloalquilo preferidos comprenden de 5 a 7 átomos del anillo.

Como ejemplos de radicales cicloalquilo, se pueden citar los radicales ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo y adamantilo.

"Cicloalquilo" designa un radical cuya parte cicloalquilo y alquilo son tal como se ha definido anteriormente.

5 Como ejemplo de cicloalquilalquilo, se pueden citar los radicales ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclo-butilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, norbornilmetileno y adamantilmetilo.

10 La unión a la estructura a la que está unido se hace por el radical alquilo.

10 "Heterociclo" designa un sistema de hidrocarburo cíclico no aromático, que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono, y de uno a tres ciclos, y que comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre.

15 Los radicales heterocicloalquilo preferidos comprenden de 5 a 7 átomos del anillo.

Como ejemplos de radicales heterocicloalquilo, se pueden citar los grupos tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo y 7-oxa-biciclo-[2.2.1]-heptanilo.

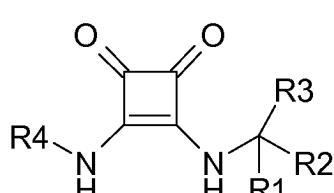
20 "Alquilo fluorado" designa un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente sustituido por uno o varios átomos de flúor.

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

25 "Alquilo perfluorado" designa un radical alquilo como se ha definido anteriormente en el que cada átomo de hidrógeno se ha sustituido por un átomo de flúor.

30 Como ejemplo de radicales perfluorados, se pueden citar los radicales trifluorometilo, y pentafluoroetilo.

30 Así, un primer objeto de acuerdo con la invención se refiere a compuestos novedosos disustituidos de diamino-3,4-ciclobuteno-3-diona-1,2 que tiene la fórmula general (1) siguiente o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:



35 (I)

en la que,

40 R1 representa un átomo de hidrógeno o un metilo,

40 R2 representa un ciclo de cuatro átomos seleccionados entre las estructuras (1) y (2) siguientes:

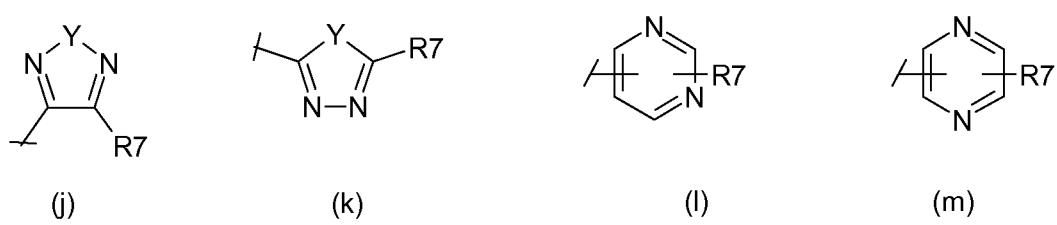
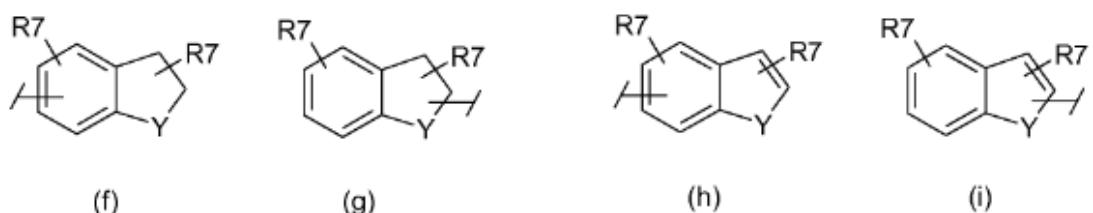
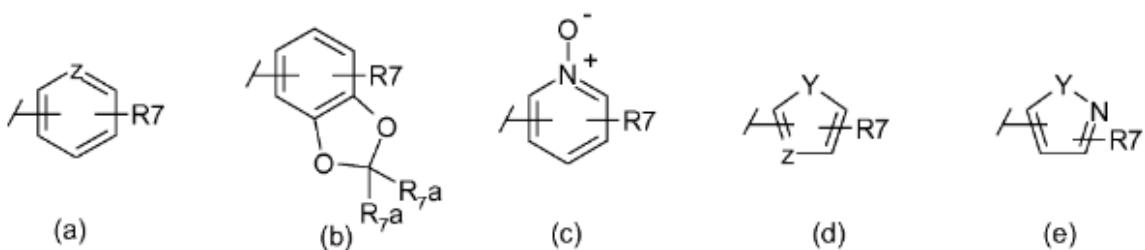


45 (1)

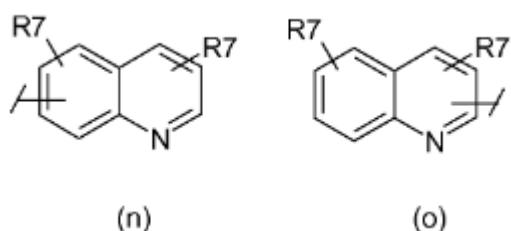
(2)

45 en la que R5 y X tienen el significado indicado a continuación,

R3 representa un ciclo aromático o heteroaromático seleccionado del grupo constituido por los ciclos que tienen las fórmulas (a) a (o) siguientes:



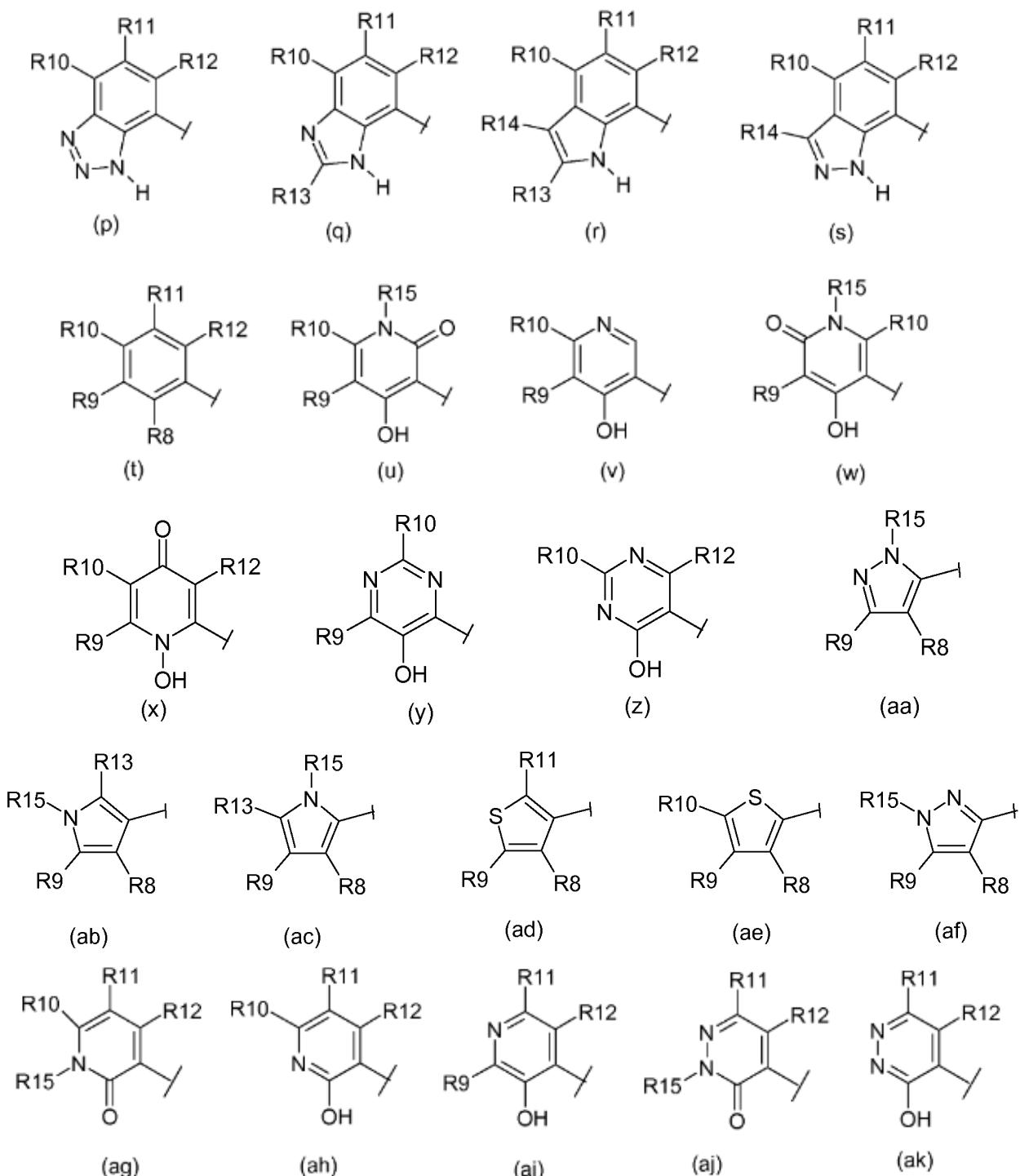
5



10 en las que R_7 , R_{7a} , Y y Z tienen el significado indicado a continuación, precisándose que los ciclos (a) a (o) pueden, en su caso, incluir varios grupos R_7 , idénticos o diferentes, siendo el número total de dichos grupos R_7 como máximo igual al número de átomos que se pueden sustituir en el ciclo;

15 R_4 representa un ciclo aromático o heteroaromático seleccionado del grupo constituido por los ciclos que tienen las fórmulas (p) a (z) y (aa) a (ak) siguientes:

15



en las que R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14 y R15 tienen el significado indicado a continuación,

R5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquilo fluorado o perfluorado que comprende 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 bien un radical alquilo que tiene 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, -NHCO₂R16, -CONR16R17, -NR16CO₂R17, -NHSO₂NR16R17, -CO₂R16, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo,

R9, R10, R11 y R12 son idénticos o diferentes, y se seleccionan independientemente en el grupo constituido por

hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo, alcoxi, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -CN, -SO₂R₁₆, -SO₂NR₁₆R₁₇, -NR₁₆COR₁₇, -NR₁₆CO₂R₁₇, -CONR₁₆R₁₇, -COR₁₆ o -CO₂R₁₆,

5 o incluso, cuando dos de los radicales R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se encuentran en posición orto en un ciclo aromático o heteroaromático seleccionado del grupo que comprende los ciclos que tienen las fórmulas (p) a (z) y (aa) a (ak)

siguiente, si bien pueden formar conjuntamente, con el enlace que los une, un ciclo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo,

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

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

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

incluso cuando R₁₆ y R₁₇ se encuentran en el mismo átomo de nitrógeno, forman un heterociclo que tiene entre 3 y 7 eslabones y que incluye en su caso uno o dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógenos además del átomo de nitrógeno común al que ambos están unidos, pudiendo estar dicho heterociclo sustituido por un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo -COOR₁₈ en el que R₁₈ representa un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

25 X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un átomo de nitro sustituido por un radical R₆,

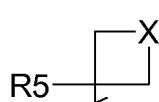
Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un átomo de nitro sustituido por un radical R₁₅, y

Z representa un átomo de carbono o de nitrógeno.

25 En una realización preferida de la invención, los compuestos, así como sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, tienen la fórmula (1) anteriormente citada en la que:

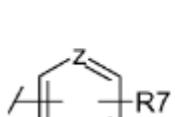
30 R₁ representa un átomo de hidrógeno,

en la que R₅ y X tienen el significado indicado a continuación,

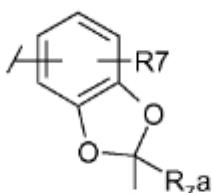


(2)

35 R₃ representa un ciclo aromático o heteroaromático seleccionado del grupo constituido por los ciclos que tienen las fórmulas (a), (b) y (d) siguientes:



(a)



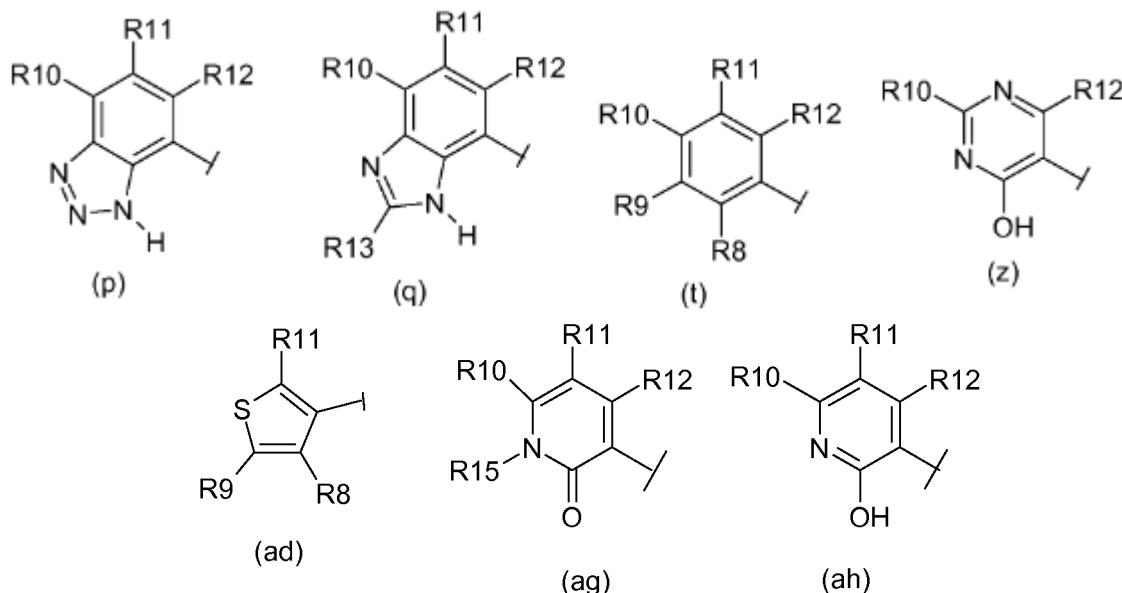
(b)



(d)

40 en las que R₇, R_{7a}, Y y Z tienen el significado indicado a continuación, precisándose que los ciclos (a), (b) y (d) pueden, en su caso, incluir varios grupos R₇, idénticos o diferentes, siendo el número total de dicho grupo R₇ como máximo igual al número de átomos que se pueden sustituir en el ciclo;

45 R₄ representa un ciclo aromático o heteroaromático seleccionado del grupo constituido por los ciclos que tienen las fórmulas (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) y (ah) siguientes:

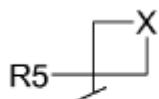


en las que RB, R9, R10, R11, R12, R13 y R15 tienen el significado indicado a continuación,
 5 R5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquilo fluorado o perfluorado que comprende de 1 a 5 átomos de carbono,
 R6 representa 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 bien un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono,
 15 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 se seleccionan independientemente en el grupo constituido por
 20 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 incluso, cuando dos de los radicales R9, R10, R11 y R12 se encuentran en posición orto en un ciclo aromático
 25 o heteroaromático seleccionado del grupo que comprende los ciclos que tienen las fórmulas (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) y (ah) siguientes, aunque pueden formar conjuntamente, con el enlace que los une, un ciclo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo,
 R13 se selecciona del 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 se seleccionan independientemente en el grupo constituido por un átomo
 30 de hidrógeno, un radical arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, alquilo fluorado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, un grupo -CH₂COOR₁₈ en el que R18 representa un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono,
 o incluso cuando R16 y R17 se encuentran en el mismo átomo de nitrógeno, forman un heterociclo que tiene
 35 entre 3 y 7 eslabones y que incluye en su caso uno o dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógenos además del átomo de nitrógeno común al que ambos están unidos, pudiendo estar dicho heterociclo sustituido por un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo -COOR₁₈ en el que R18 representa un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;
 X representa 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
 Z representa un átomo de carbono o de nitrógeno.

En una realización más especialmente preferida de la invención, los compuestos, así como sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, tienen la fórmula (1) anteriormente citada en la que:

R1 representa un átomo de hidrógeno,

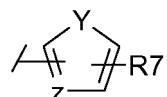
R2 representa un ciclo de cuatro átomos que tiene la estructura (2) siguiente:



(2)

en la que R5 y X tienen el significado indicado a continuación,

- 5 R3 representa un ciclo heteroaromático que tiene la fórmula (d) siguiente:

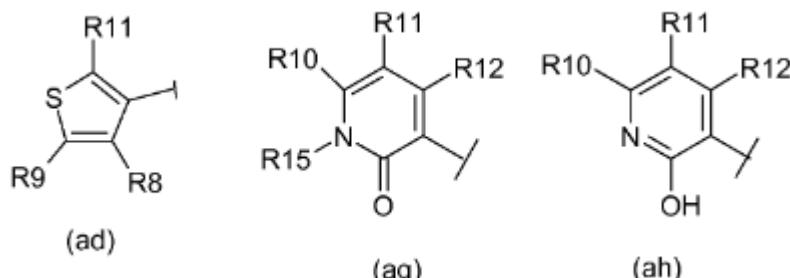
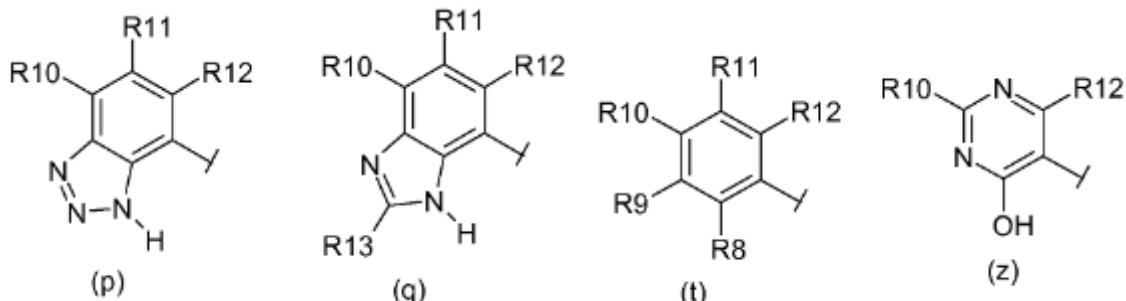


(d)

en la que R7, Y y Z tienen el significado indicado a continuación, precisándose que el ciclo (d) puede, en su caso,

- 10 incluir varios grupos R7, idénticos o diferentes, siendo el número total de dicho grupo R7 como máximo igual al número de átomos que se pueden sustituir en el ciclo;

- 15 R4 representa un ciclo aromático o heteroaromático seleccionado en el grupo constituido por los ciclos que tienen las fórmulas (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) y (ah) siguientes:



20 en las que RB, R9, R10, R11, R12, R13 y R15 tienen el significado indicado a continuación,

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

25 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,

30 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,

5 R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son idénticos o diferentes, y se seleccionan independientemente en 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,

10 o incluso, cuando dos de los radicales R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se encuentran en posición orto en un ciclo aromático o heteroaromático seleccionado del grupo que comprende los ciclos que tienen las fórmulas (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) y (ah) siguientes, pueden formar conjuntamente, con el enlace que los une, un ciclo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo,

15 R₁₃ se selecciona del 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,

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

25 R₁₆ y R₁₇ son idénticos o diferentes, y se seleccionan independientemente en el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, alquilo fluorado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, un grupo -CH₂COOR₁₈ en el que R₁₈ representa un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o incluso cuando R₁₆ y R₁₇ se encuentran en el mismo átomo de nitrógeno, forman un heterociclo que tiene entre

30 3 y 7 eslabones y que incluye en su caso uno o dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógenos además del átomo de nitrógeno común al que ambos están unidos, pudiendo estar dicho heterociclo sustituido por un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo -COOR₁₈ en el que R₁₈ representa un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

35 X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno sustituido por un radical R₆,

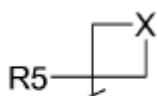
Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno sustituido por un radical R₁₅, y

Z representa un átomo de carbono o de nitrógeno.

35 En una realización aún más especialmente preferida de la invención, los compuestos, así como sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, tienen la fórmula (1) anteriormente citada en la que:

40 R₁ representa un átomo de hidrógeno,

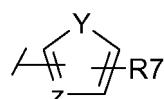
R₂ representa un ciclo de cuatro átomos que tiene la estructura (2) siguiente:



(2)

45 en la que R₅ y X tienen el significado indicado a continuación,

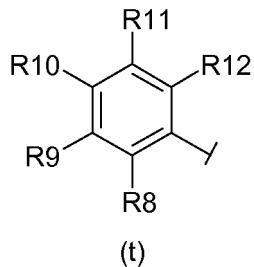
R₃ representa un ciclo heteroaromático que tiene la fórmula (d) siguiente:



(d)

50 en la que R₇, Y y Z tienen el significado indicado a continuación, precisándose que el ciclo (d) puede, en su caso, incluir varios grupos R₇, idénticos o diferentes, siendo el número total de dicho grupo R₇ como máximo igual al número de átomos que se pueden sustituir en el ciclo;

R4 representa un ciclo aromático que tiene la fórmula (t) siguiente:



5 en las que R8, R9, R10, R11 y R12 tienen el significado indicado a continuación,

R5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquilo fluorado o perfluorado que comprende 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 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 se seleccionan independientemente en 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 incluso, cuando dos de los radicales R9, R10, R11 y R12 se encuentran en posición orto en el ciclo aromático (t), pueden formar conjuntamente, con el enlace que los une, un ciclo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo,

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

35 incluso cuando R16 y R17 se encuentran en el mismo átomo de nitrógeno, forman un heterociclo que tiene entre 3 y 7 eslabones y que incluye en su caso uno o dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógenos además del átomo de nitrógeno común al que ambos están unidos, pudiendo estar dicho heterociclo sustituido por un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo -COOR18 en el que R18 representa un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

40 X representa 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

Z representa un átomo de carbono o de nitrógeno.

45 Entre los compuestos más especialmente preferidos, se pueden citar por ejemplo los seleccionados de la lista que comprende:

50 1/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-{[(R)-5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida

2/ 3-(2-{[(3-Fluorometil-oxetan-3-il)-(5-metil-furan-2-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida

3/ 3-(2-{[(3-Etil-oxetan-3-il)-(5-metil-furan-2-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida

55 4/ Ácido 2-hidroxi-3-(2-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoico

5/ 3-[2-hidroxi-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-

- amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 6/ 3-[2-hidroxi-3-((S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 7/ Éster terc-butílico del ácido (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxílico
 8/ (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
 9/ (S)-1-[2-hidroxi-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
 10/ Ácido (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxílico
 11/ 3-[2-hidroxi-3-(1-hidroxi-ethyl)-fenilamino]-4-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 12/ 3-(2-hidroxi-3-isobutiril-fenilamino)-4-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclo-but-3-eno-1,2-diona
 13/ 3-(4-hidroxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino)-4-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 14/ 3-[2-hidroxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 15/ 3-[2-hidroxi-3-(morpholina-4-carbonil)-fenilamino]-4-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 20/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonamida
 21/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonamida
 25/ 24/ 3-[(5-Metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 26/ 3-[(2-(3-Dimetilcarbamoi-2-hidroxi-fenilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-(5-metil-furan-2-il)-metil]-3-metil-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo
 30/ 27/ 3-(2-[(4,5-dimetil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida
 31/ 3-[3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 32/ 1-[3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-piperidina-2-carboxilato de metilo
 35/ 33/ 1-[3-(2-[(5-Metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
 34/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(3-metil-oxetan-3-il)-tiofen-2-il]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida
 40/ 35/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(3-metil-oxetan-3-il)-(5-metil-tiofen-2-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclo-but-1-enilamino)-benzamida
 36/ 36/ 3-(2-[(furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida
 45/ 37a/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(4-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclo-but-1-enilamino)-benzamida
 37b/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(3-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclo-but-1-enilamino)-benzamida
 38/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(4-isopropil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclo-but-1-enilamino)-benzamida
 50/ 42/ 2-hidroxi-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzonitrilo
 43/(R)-1-[3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
 55/ 44/ (S)-1-[4-cloro-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
 49/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(R)-5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida
 51/ {[2-hidroxi-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-metil-amino)-acetato de metilo
 60/ 52/ 6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida
 53/ 3-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-{[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-ciclobut-3-ene-1,2-diona
 65/ Un segundo objeto de acuerdo con la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la fórmula general (1) o de un conjunto farmacéuticamente aceptable de

dicho compuesto como se ha descrito anteriormente asociado con un disolvente o un transportador farmacéuticamente aceptable.

- 5 Un tercer objeto de acuerdo con la invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula general (I), así como sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables o incluso a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la fórmula general (I), de una de sus sales o sus solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para su uso como medicamento.
- 10 Un cuarto objeto de acuerdo con la invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula general (I), así como sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables o incluso a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la fórmula general (I), de una de sus sales o sus solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por quimiocinas.
- 15 Como ejemplo de enfermedades mediadas por quimiocinas, se pueden citar las dermatosis neutrófilas, especialmente la psoriasis, la dermatitis atópica, el acné, la rosácea, el asma, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, las enfermedades respiratorias en adultos, la artritis, las enfermedades intestinales inflamatorias, la enfermedad de Crohn, el rechazo de injerto, la mucoviscidosis y los cánceres cutáneos.
- 20 Por dermatosis neutrófilas se entienden, en su sentido más amplio, síndrome de Sweet, hidradrenitis supurativa, síndrome SAPHO, síndrome de Sneddon Wilkinson, pioderma gangrenoso, eritema elevado y persistente, psoriasis, psoriasis común, psoriasis pustulosa, pustulosis palmo-plantar, pustulosis exantemática (PEAG), pustulosis vascular, acropustulosis infantil, enfermedad de Behcet, así como determinadas enfermedades ampollosas tales como herpes derivado en forma de dermatitis, dermatosis IgA neutrófila, pustulosis IgA, pénfigo ampolloso, pénfigo IgA, vasculitis, síndrome de Leroy Reiter Fiellinger, pustulosis de cuero cabelludo, acrodermatitis continua de Hallopeau y 25 dermatosis vinculadas con la linfoadenopatía linfoblástica, con dismielopoyesis inducida por ciclofosfamida, con anticuerpos p-ANCA.
- 30 En una realización preferida de la invención, el compuesto o la composición farmacéutica anteriormente citado se utiliza en el tratamiento de enfermedades cutáneas tales como las dermatosis neutrófilas, especialmente la psoriasis, la dermatitis atópica, el acné y la rosácea.
- Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto que tienen la fórmula general (I), así como sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables o incluso al uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la fórmula general (I), de una de sus sales o sus solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que comprende las dermatosis neutrófilas, especialmente la psoriasis, la dermatitis atópica, el acné, la rosácea, el asma, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, las enfermedades respiratorias en adultos, la artritis, las enfermedades intestinales inflamatorias, la enfermedad de Crohn y los cánceres cutáneos.
- 40 Los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención se preparan de acuerdo con una o varias de las vías de síntesis que se describen a continuación o tal como se expone en los diferentes ejemplos de preparación incluidos a continuación de forma no limitativa.
- 45 La vía de síntesis general para la preparación de los compuestos de fórmula (III) se ilustra en el **esquema 1**. El tratamiento secuencial de los compuestos intermedios de escuarato alquilado (A) con las aminas R'2-NH2 y R'3-NH2 proporciona los compuestos de fórmula (III). En la fórmula (A), R'1 es un alquilo C1-C6, preferentemente metilo o etilo. La reacción se realiza en un disolvente inerte polar (o en una mezcla de disolventes) como etanol, metanol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o acetonitrilo. Las aminas R'2-NH2 y R'3-NH2 se pueden utilizar como base libre o en forma de sales. Las reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base adecuada como trietilamina, 50 diisopropiletilamina, carbonato de sodio o carbonato de potasio 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 para tener una conversión completa.
- 55 Las aminas R'3-NH2 de fórmula (IX) se preparan según el **esquema 2** a partir de reactivos comerciales usando métodos bien conocidos del experto en la materia descritas en los manuales de síntesis orgánica, tales como "Comprehensive Organic Functional Group Transformation" Vol. 1-7 A.R.Katritzky, O. Meth-Cohn, C.W.Rees, Pergamon Press, 1998.
- 60 Los alcoholes primarios (IV) [en los que X y R tienen el mismo significado que X y R5 respectivamente anteriormente definidos para los compuestos de fórmula general (I)] se oxidan para dar los aldehídos de fórmula (V) en condiciones de Swern (Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. (1978). "Oxidation of long-chain and related alcohols to carbonils by dimethyl sulfoxide "activated" by oxalil chloride" J. Org. Chem. 43 (12), 2480-2482) o con cloroformiato de piridinio.
- 65 El aldehído de fórmula (V) se trata sucesivamente con un reactivo de Grignard arilo o heteroarilo, o con un derivado de litio para dar un alcohol secundario de fórmula (VI). Los nitruros correspondientes (VII) se preparan a partir de los alcoholes (VI) bien transformándolos en mesilatos (VIII) que a su vez se tratan con los nitruros metálicos (por

ejemplo, nitruro de sodio), o bien transformándolos directamente en nitruros por tratamiento con nitruro de difenilfosforilo (DPPA). El nitruro (VII) finalmente se reduce a la amina (IX) correspondiente mediante hidrógeno en presencia de diferentes catalizadores (por ejemplo, paladio sobre carbón activo) o mediante tratamiento con trifenilfosfina seguido por la hidrólisis de los intermedios de imidofosforano (Gololobov, Y. G. (1981), "Sixty years of staudinger reaction", Tetrahedron 37 (3), 437).

Alternativamente, las aminas primarias R'3-NH2 de fórmula (IX) se pueden preparar según el **esquema 3** a partir de ácidos comerciales (X) [en los que X y R tienen el mismo significado que X y R5 respectivamente anteriormente definidos 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 su reacción con los reactivos de Grignard arilo o heteroarilo, o con los derivados de arilo o heteroarilo litíados proporcionan las cetonas (XII) que se pueden reducir a alcoholes secundarios (VI).

Siguiendo las estas descritas en el esquema 2, el alcohol (VI) se transforma, en su caso, en la amina R'3-NH2 de fórmula (IX).

La amina primaria quiral R'3-NH2 de estructura (XV) también se puede preparar según el **esquema 4** por condensación de la 2-metil-2-propanosulfonamida enantioméricamente pura (*terc*-butanosulfonamida, sulfonamida de Elman: Liu, G. et al. J. Am. Soc. Chem. 1997, 119, 9913) con el aldehído (IV) en condiciones suaves. Esta reacción proporciona las *terc*-butanosulfonil iminas (XIII). El grupo *terc*-butanosulfonilo activa las iminas para la adición de los reactivos de Grignard y sirve como grupo director quiral importante para proporcionar los productos (XIV) con una diastereoselectividad elevada. La desprotección del grupo *terc*-butanosulfonilo en condiciones ácidas suaves proporciona la amina quiral (XV).

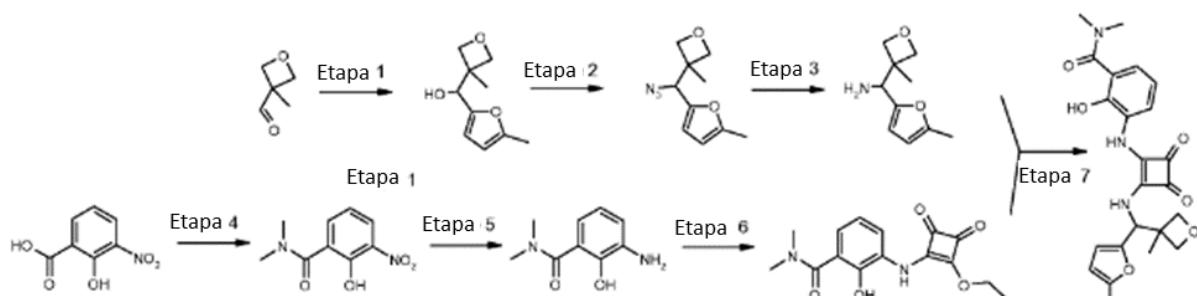
Los derivados amidados del ácido 3-aminosalicílico de fórmula (XVIII) se separan según el **esquema 5a** a partir del ácido 3-nitrosalicílico (XVI) usando las condiciones de acoplamiento peptídico convencionales (Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis Tetrahedron, Volumen 60(11), 2447-2467, Han, S.-Y.; Kim, Y.-A.), seguido por una reducción del grupo nitro a grupo amino mediante hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, carbono sobre carbón activo). El derivado (XVIII) reacciona a continuación con el dimetoxescuarato o con el dietoxiescuárate comercial para dar el compuesto intermedio (XIX), que se transforma en el compuesto (XX) tras su reacción con la amina primaria R'3-NH2.

Alternativamente, el acoplamiento del ácido 3-aminosalicílico (XXI) con el dimetoxescuarato o con el dietoxiescuárate comercial proporciona, según el **esquema 5b**, según el derivado ácido intermedio (XXII) que, tras su reacción con la amina primaria R'3-NH2, puede dar el compuesto (XXIII). Finalmente, este último puede experimentar una reacción de acoplamiento peptídico con una amina de fórmula RaRbNH para conducir al compuesto de fórmula (XX).

De forma ilustrativa, los compuestos siguientes que tienen la fórmula general (I) de la presente invención se han preparado de acuerdo con uno de los esquemas anteriormente presentados.

EJEMPLO 1

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



Etapa 1:

(5-Metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metanol

12,0 ml (30 mmol, 1,7 eq.) de una solución de n-butil litio 2,5 M en hexano se añadieron gota a gota a una solución de 2,46 g (30 mmol, 1,7 eq.) de 2-metilfurano en 50 ml de tetrahidrofurano enfriado a -70°C. El medio de reacción se agitó y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. El medio de reacción se enfrió a -70°C y después se añadieron 2,17 g (18 mmol, 1 eq.) de 3-metil-oxetano-3-carbaldehído a 83%. El medio de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El medio de reacción se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se evaporaron.

- 5 Se obtuvieron 3,02 g de (5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metanol en forma de un aceite de color naranja. Rendimiento = 92%.

Etapa 2:

10 **2-[Azido-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-5-metil-furano**

5,30 g (19 mmol, 1,1 eq.) de difenilfosforil azida se añadieron gota a goa a una solución de 3,02 g (17 mmol, 1 eq.) de (5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metanol en 50 ml de tolueno. El medio de reacción se enfrió a 0 °C, después, se añadieron 2,9 ml de (19 mmol, 1,1 eq.) de 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno gota a gota. El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. El medio de reacción se decantó, y la fase orgánica se lavó con agua y después con ácido clorhídrico 1 N, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna Analogix SF40-150 g, Spot II) eluido a con heptano/acetato de etilo (95/5). Se obtuvieron 1,68 g de 2-[azido-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-5-metil-furano en forma de un aceite de color naranja. Rendimiento = 48%.

20 Etapa 3:

C-(5-Metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina

25 Una solución de 1,68 g (8 mmol, 1 eq.) de 2-[azido-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-5-metil-furano en 30 ml de etanol en presencia de 252 mg (15% en masa) de paladio sobre carbono al 10% se agitó bajo presión atmosférica durante 3 horas. El medio de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. Se obtuvieron 1,42 g de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina en forma de un aceite verdoso. Rendimiento = 98%.

30 Etapa 4:

2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-nitro-benzamida

35 42,9 ml (0,50 mol, 3 eq.) de cloruro de oxalilo se añadieron gota a goa a una suspensión de 30 g (0,16 mol, 1 eq.) de ácido 3-nitrosalicílico en 1200 ml de diclorometano. Se añadieron 30 gotas de N,N-dimetilformamida (fuerte desprendimiento de gases, la adaptación de un sistema de trampa de vapores de monóxido de carbono tóxico). El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El medio de reacción se enfrió a 0-5°C, después se añadieron 246 ml (0,49 mol, 3 eq.) de una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano 2 N. El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El medio de reacción se concentró a sequedad, y el residuo se disolvió en 300 ml de sodio IN. La solución acuosa (de color rojo) se extrajo 3 veces con 300 ml de diclorometano. La fase acuosa se enfrió en un baño de agua-hielo, y el pH se ajustó a 2 con aproximadamente 50 ml de ácido clorhídrico 6 N. La mezcla (que ha pasado a color amarillo) se extrajo 3 veces con 300 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron 2 veces con 250 ml de agua, además, una vez con 250 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de magnesio anhídrido y se evaporaron. 33,5 g de 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-nitro-benzamida se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento = 97%.

Etapa 5:

3-Amino-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida

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

Etapa 6:

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

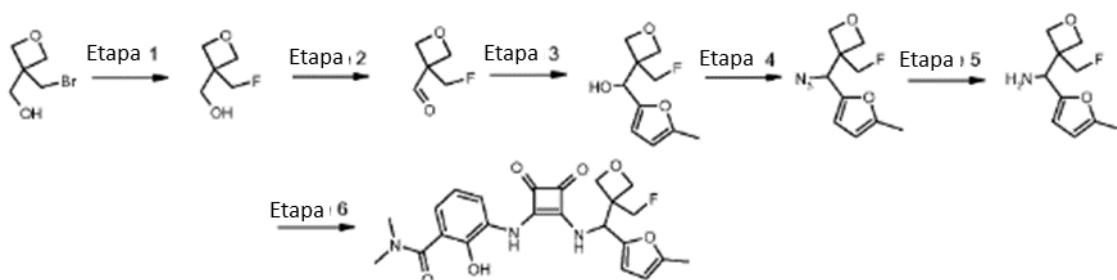
60 Bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, Se añadieron 39,7 g de dietoxiescuarato (durante 15 minutos) a una solución de 28 g de 3-amino-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida en 840 ml de etanol enfriado a 0°C. El medio de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y 48 horas a temperatura ambiente.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

Etapa 7:**2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida**

5 1,42 g (7,8 mmol, 2 eq.) de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina se añadieron a 1,19 g (3,9 mmol, 1 eq.) de 3-(2-Etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida disueltos en caliente en 100 ml de metanol. El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas (75% de producto formado al cabo de 6 horas). El metanol se evaporó, y el residuo (aceite de color verde) se sometió a cromatografía en gel de sílice (columna Analogix SF40-150 g, Spot II) eluida con diclorometano/metanol 98/2. El sólido amorfó se capturó con éter di etílico, se filtró y se secó al vacío a 45°C.

10 Se obtuvieron 1,51 g de 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento = 88%. (T_f=196-198°C); LC/MS: 98,69% [439].

15 ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,32 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,94 (s, 6H); 4,29 (dd, J=6,2 Hz, 2H); 4,6 (dd, J=28,8 Hz, 2H); 5,6 (d, J=9,7 Hz, 1H); 6,06 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,25 (d, J=3,1 Hz, 1H); 6,88 (dd, J=11,2 Hz, 2H); 7,76 (q, J=9,3 Hz, 1H); 8,83 (d, J=9,7 Hz, 1H); 9,45 (s, 1H).

EJEMPLO 2**3-(2-[(3-Fluorometil-oxetan-3-il)-(5-metil-furan-2-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida**Etapa 1:**(3-Fluorometil-oxetan-3-il)-metanol**

30 Una mezcla de 21,5 g (0,119 mol, 1 eq.) de 3-bromometil-3-hidroximetiloxetano y 27,7 g (0,476 mol, 4 eq.) de fluoruro de potasio en 60 ml de dietilenglicol se calentó a 150 °C durante 3 horas. El medio de reacción se diluyó con 120 ml de agua y se extrajo con éter di etílico (18 x 30 ml) después con acetato de etilo (8 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna SuperFlash SF40-240g) eluida con heptano/acetato de etilo 30/70 (eliminación del dietilenglicol). Se recuperaron 10,55 g de (3-fluorometil-oxetan-3-il)-metanol en forma de un aceite incoloro. Rendimiento = 74%. CCM SiO₂/Heptano:AcOEt (20/80), revelado con KMnO₄.

Etapa 2:**3-Fluorometil-oxetano-3-carbaldehído**

40 Una solución de 5,3 g (44 mmol, 1 eq.) de (3-fluorometil-oxetan-3-il)-metanol en 50 ml de diclorometano se añadió gota a gota a una mezcla de 15,2 g (70 mmol, 1,6 eq.) de clorocromato de piridinio en 220 ml de diclorometano. Se añadieron 5,3 g de celite y el medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. El medio de reacción se filtró con 75 g de sílice y se eluyó con diclorometano. Se obtuvieron 2,16 g de 3-fluorometil-oxetano-3-carbaldehído en forma de un líquido amarillento. Rendimiento = 42% (presencia de ~9% de diclorometano). CCM SiO₂/CH₂Cl₂:MeOH (96/4), revelado con KMnO₄.

Etapa 3:**(3-Fluorometil-oxetan-3-il)-(5-metil-furan-2-il)-metanol**

50 11,0 ml (27 mmol, 1,5 eq.) de una solución de n-butil litio 2,5 M en hexano se añadieron gota a gota a una solución de 2,25 g (27 mmol, 1,5 eq.) de 2-metilfurano en 40 ml de tetrahidrofurano enfriado a -70°C. El medio de reacción se

agitó y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. El medio de reacción se enfrió a -70°C y después se añadieron 2,16 g (18 mmol, 1 eq.) de 3-fluorometil-oxetano-3-carbaldehído. El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y media.. El medio de reacción se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución

5 saturada de cloruro de sodio y se evaporaron. Se obtuvieron 3,83 g de (3-fluorometil-oxetan-3-il)-(5-metil-furan-2-il)-metanol en forma de un aceite de color naranja intenso. Rendimiento = 71%. CCM SiO₂/CH₂Cl₂:MeOH (96/4), revelado con KMnO₄.

Etapa 4:

10 2-[Azido-(3-fluorometil-oxetan-3-il)-metil]-5-metil-furano

15 5,80 g (21 mmol, 1,1 eq.) de difenilfosforil azida se añadieron gota a gota a una solución de 3,83 g (19 mmol, 1 eq.) de (3-fluorometil-oxetan-3-il)-(5-metil-furan-2-il)-metanol en 50 ml de tolueno. El medio de reacción se enfrió a 0 °C y después se añadieron 3,15 g (21 mmol, 1,1 eq.) de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno gota a gota. El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El medio de reacción (heterogéneo) se trató con agua y acetato de etilo, y después se decantó. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna puriFlash IR-50SI/200G, Spot II) eluido a con heptano/acetato de etilo (91/9). Se obtuvieron 2,25 g de 2-[azido-(3-fluorometil-oxetan-3-il)-metil]-5-metil-furano en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento = 53%. CCM SiO₂/Heptano:AcOEt (80/20), revelado con KMnO₄.

Etapa 5:

25 C-(5-Metil-furan-2-il)-C-(3-fluorometil-oxetan-3-il)-metilamina

30 Una solución de 2,25 g (10 mmol, 1 eq.) de 2-[azido-(3-fluorometil-oxetan-3-il)-metil]-5-metil-furano en 40 ml de etanol en presencia de 378 mg (17 % en masa) de paladio sobre carbono al 10% se agitó bajo presión atmosférica durante 2 horas. El medio de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. Se obtuvieron 2,0 g de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-fluorometil-oxetan-3-il)-metilamina en forma de un aceite de color grisáceo. Rendimiento = 100%. CCM SiO₂/Heptano:AcOEt (70/30), revelado con KMnO₄.

Etapa 6:

35 3-(2-[(3-Fluorometil-oxetan-3-il)-(5-metil-furan-2-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida

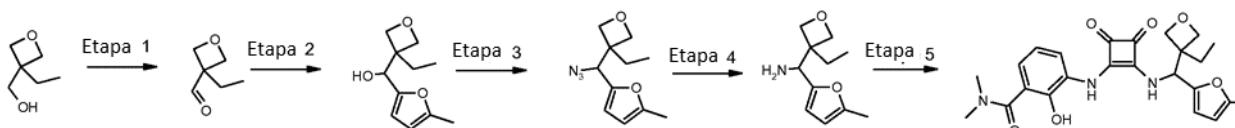
40 1.50 g (7.5 mmol, 1,5 eq.) de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-fluorometil-oxetan-3-il)-metilamina se añadieron a 1,52 g (5,0 mmol, 1 eq.) de 3-(2-Etocio-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida disuelta en caliente en 100 ml de metanol. El medio de reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas, después a 60°C durante 6 horas. El metanol se evaporó, y el residuo (aceite de color verde) se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna puriFlash IR50SI-120G, Spot II) y se eluyó con diclorometano / metanol 98/2. El sólido amorfó se capturó con éter diétilico, se filtró y se secó al vacío a 45°C.

45 Se obtuvieron 1,85 g de 3-(2-[(3-fluorometil-oxetan-3-il)-(5-metil-furan-2-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida en forma de un sólido de color beige. (T_f= 186-188°C). Rendimiento = 81%. LC/MS: 100%[457]

50 ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 2,26 (s, 3H); 2,94 (s, 6H); 4,47 (t, 2H); 4,59-4,81 (m, 4H); 5,7 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6,08 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6,3 (d, J=3.0 Hz, 1H); 6,88 (m, 2H); 7,75 (q, J=9.5 Hz, 1H); 8,95 (d, J=12,6 Hz, 1H); 9,48 (s, 1H).

EJEMPLO 3

55 Preparación de la 3-(2-[(3-ethyl-oxetan-3-il)-(5-metil-furan-2-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida



Etapa 1:**3-Etil-oxetano-3-carbaldehido**

5 Una solución de (3-etiloxetan-3-il)metanol (5,0 g, 43,0 mmol) en 60 ml de diclorometano se añadió gota a gota a una mezcla de clorocromato de piridinio (14,85 g, 68,9 mmol) y de celite (4,30 g) en 200 ml de diclorometano. El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El medio de reacción se filtró con 70 g de sílice y se eluyó con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y concentraron. Se obtuvieron 4,0 g del producto esperado en forma de un aceite de color verde. Rendimiento = 82,3 %.

10

Etapa 2:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 1), Se preparó el (3-etil-oxetan-3-il)-(5-metil-furan-2-il)-metanol. Rendimiento = 82 %.

15

Etapa 3:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 2), se preparó el 2-[azido-(3-etil-oxetan-3-il)-metil]-5-metil-furano. Rendimiento = 53 %.

20

Etapa 4:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 3), Se preparó la C-(3-etil-oxetan-3-il)-C-(5-metil-furan-2-il)-metilamina. Rendimiento = 94 %.

25

Etapa 5:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 7), se preparó la 3-(2-[(3-etil-oxetan-3-il)-(5-metil-furan-2-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida. Rendimiento = 66%, LC 1 MS: 97,0% ES+ [454].

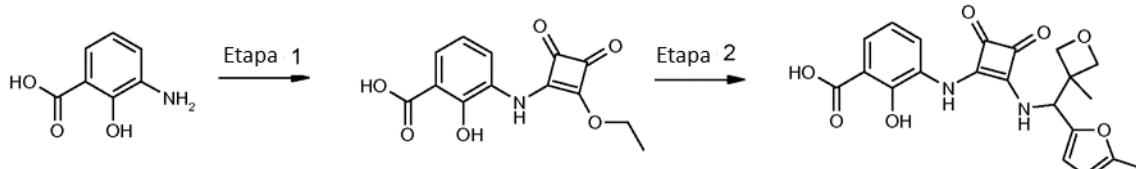
30

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 0,95 (t, J=7.4 Hz, 3H); 1,43 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 2,26 (s, 3H); 2,94 (s, 6H); 4,34-4,40 (m, 2H); 4,55 (d, 1H); 4,74 (d, 1H); 5,55 (d, 1H); 6,06 (m, 1H); 6,27 (d, 1H); 6,87-6,92 (m, 2H); 7,75-7,78 (dm, 1H); 8,95 (d, 1H); 9,46 (s, 1H); 10,00 (s, 1H).

35

EJEMPLO 4**Preparación del ácido 2-hidroxi-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoico**

40

Etapa 1:

45

Ácido 3-(2-etoxy-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxibenzoico

Una mezcla de 1,68 g (11 mmol, 1,1 eq.) de ácido 3-aminosalicílico y 1,70 g (10 mmol, 1 eq.) de 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona en 15 ml de etanol se calentó a 50°C durante 3 horas y media, después a 60°C durante 20 horas (66% de producto formado) y a 70°C durante 4 horas (55% de producto formado). El medio de reacción se filtró, y el filtrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna puriFlash IR-50SI/120G, Spot II) y se eluyó con diclorometano / metanol (gradiente). El sólido se capturó con un poco de acetato de etilo, se filtró y se sacó a vacío a 55°C. Se obtuvieron 1,04 g de ácido 3-(2-Etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxibenzoico en forma de un sólido amarillo beige. Rendimiento = 38 %.

55

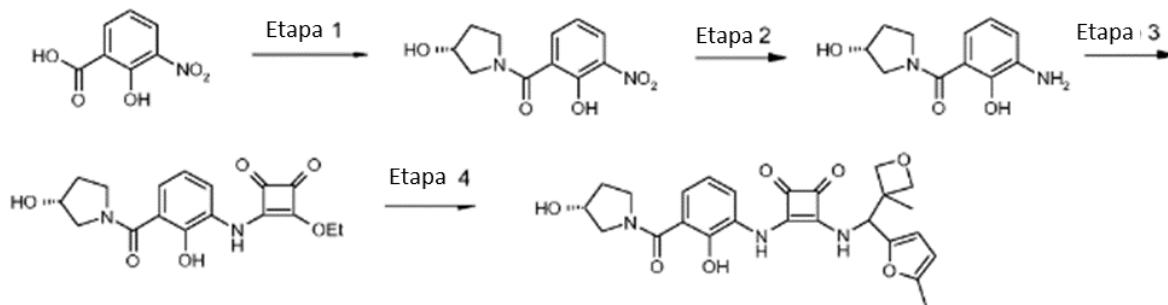
Etapa 2:**Ácido 2-hidroxi-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoico**

60

453 mg (2,5 mmol, 1,5 eq.) de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina se añadieron a 471 mg (1,7 mmol, 1 eq.) del ácido 3-(2-Etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxibenzoico se solubilizaron en caliente en 50 ml de metanol. El medio de reacción se calentó a 50 °C durante 18 horas, después a 60°C durante 7 días. El metanol se evaporó, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna puriFlash IR50SI-80G, 5 Spot II) y se eluyó con diclorometano / metanol (gradiente). El sólido se capturó con un poco de acetato de etilo, se filtró y se secó al vacío a 55°C. Se obtuvieron 310 mg del ácido 2-hidroxi-3-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoico en forma de un sólido de color marrón. ($T_f = 180-185^\circ\text{C}$). Rendimiento = 44 %. LC/MS: 97,08 % [412].
¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,32 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 4,29 (dd, $J=6.2$ Hz, 2H); 4,6 (dd, $J=28.8$ Hz, 2H); 5,66 (d, $J=9.8$ Hz, 1H); 6,06 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J=3.1$ Hz, 1H); 6,46 (t, $J=7.8$ Hz, 1H); 7,33 (d, $J=7.7$ Hz, 1H); 7,79 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); 8,90 (d, $J=9.8$ Hz, 1H); 9,46 (s, 1H).

EJEMPLO 5

Preparación de la 3-[2-hidroxi-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona



Etapa 1:

(2-hidroxi-3-nitro-fenil)-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona

Una mezcla de 4,86 g (26 mmol, 1 eq.) de ácido 3-nitrosalicílico y 12,16 g (26 mmol, 1 eq.) de hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio en 65 ml de diclorometano y en presencia de 13,7 ml (78 mmol, 3 eq.) de N,N-diisopropiletilamina se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. 4,52 g (4,10 mmol, 2 eq.) de (R)-(+)-3-pirrolidinol disueltos en 10 ml de diclorometano se añadieron gota a gota, y el medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El medio de reacción se extrajo con una solución de carbonato sódico 1 N, y se decantó. La fase acuosa se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo (5x150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 7,83 g de (2-hidroxi-3-nitro-fenil)-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona en forma de un sólido amarillo dorado. Rendimiento bruto > 100%. HPLC: 93 % [252].

Etapa 2:

(3-Amino-2-hidroxi-fenil)-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona

Una solución de 7,83 g (26 mmol, 1 eq.) de (2-hidroxi-3-nitrofenil)-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona al 84% en 100 ml de metanol se agitó a presión atmosférica de hidrógeno en presencia de 728 mg (10% en masa) de paladio al 10 % sobre carbono durante 16 horas. El medio de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna puriFlash IR-50SI/300G, Spot II) y se eluyó con diclorometano / metanol (96/4). Se obtuvieron 3,63 g de (3-amino-2-hidroxi-fenil)-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona en forma de un sólido amarillo dorado. Rendimiento = 63 %. SiO₂ / CH₂Cl₂ 90: MeOH 10, revelado con KMnO₄.

Etapa 3:

3-Etoxi-4-[2-hidroxi-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona

Una mezcla de 3,63 g (16 mmol, 1 eq.) de (3-amino-2-hidroxifenil)-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona y 3,40 g (20 mmol, 1,2 eq.) de 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona en 70 ml de etanol se calentó a 60°C durante 16 horas. El medio de reacción se filtró, y el filtrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna puriFlash IR-50SI/300G, Spot II con depósito sólido) y se eluyó con diclorometano / metanol (gradiente). Se obtuvieron 3,67 g de 3-ethoxi-4-[2-hidroxi-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona en forma de un sólido

de color beige. Rendimiento = 66 %.

Etapa 4:

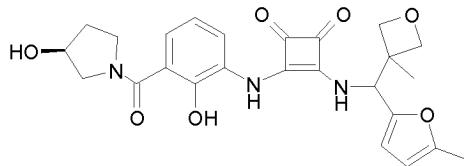
5 **3-[2-hidroxi-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

10 544 mg (3 mmol, 1,5 eq.) de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina se añadieron a 693 mg (2 mmol, 1 eq.) de 3-etoxi-4-[2-hidroxi-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona se disolvieron en caliente en 30 ml de metanol. El medio de reacción se calentó a 50 °C durante 3 horas, después a 15 60°C durante 5 horas. El metanol se evaporó, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (columna puriFlash IR-50SI/80G, Spot II) después con gel de sílice (columna puriFlash PF-15SIHP/25Gx2, Spot II) y se eluyó con diclorometano / metanol (gradiente). Se obtuvieron 694 mg de 3-[2-hidroxi-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona en forma de un sólido amorfó de color naranja. Rendimiento = 72 %. LC/MS: 99,6 % [481]

20 ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,32 (s, 3H); 1,83-1,94 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 3,38 (m, 2H); 3,57 (m, 1H); 3,68 (m, 2H); 4,29 (dd, J=6.2 Hz, 2H); 4,6 (dd, J=29.2 Hz, 2H); 5,02 (s, 1H); 5,64 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6,06 (dd, J=3.0 Hz, 1H); 6,26 (d, J=3,1 Hz, 1H); 6,90 (t, J=8.0 Hz, 1H); 7,16 (d, J=6.9 Hz, 1H); 7,85 (d, J=7.8 Hz, 1H); 8,85 (dd, J=9.7 Hz, 1H); 9,50 (s, 1H).

EJEMPLO 6

25 **Preparación de la 3-[2-hidroxi-3-((S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

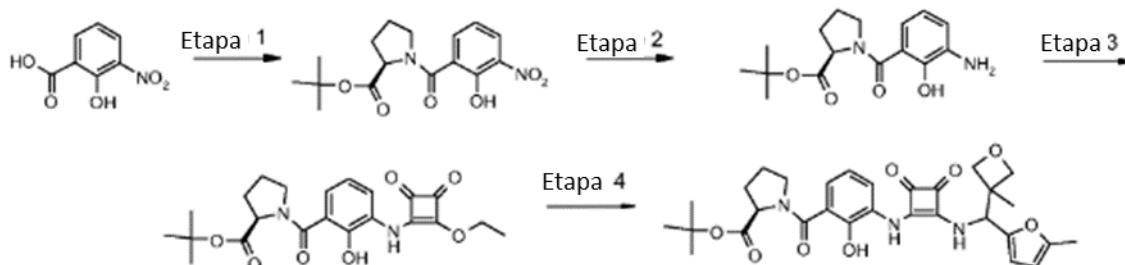


30 De forma análoga al Ejemplo 5 (etapas 1 a 4), se preparó la 3-[2-hidroxi-3-((S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona. HPLC = 98,87 % (mezcla de dos diastereoisómeros 53,84 % + 45,03 %).

35 ¹H RMN (metanol-d4, 400 MHz): = 1,40 (s, 3H); 1,90-2,15 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 3,47-3,65 (m, 1H); 3,66-3,90 (m, 3H); 4,35-4,55 (m, 3H); 4,79 (d, J=6.3 Hz, 1H); 4,82-5,00 (m, 1H); 5,67 (s, 1H); 6,00 (dd, J=2.8 Hz, J=0.7 Hz, 1H); 6,23 (d, J=3.0 Hz, 1H); 6,92 (t, J=8.0 Hz, 1H); 7,15-7,25 (m, 1H); 8,05 (dl, J=7.9 Hz, 1H).

EJEMPLO 7

40 **Preparación del éster terc-butílico del ácido (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxílico**



Etapa 1:

45 De forma análoga al Ejemplo 5 (etapa 1), se preparó el (R)-1-(2-hidroxi-3-nitro-benzoil)-pirrolidina-2-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento = 68 %.

Etapa 2:

De forma análoga al Ejemplo 5 (etapa 2), se preparó el (R)-1-(3-amino-2-hidroxi-benzoil)-pirrolidina-2-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento = 87 %.

Etapa 3:

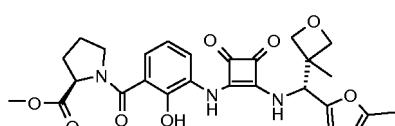
De forma análoga al Ejemplo 5 (etapa 3), se preparó el (R)-1-[3-(2-Etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento = 66 %.

Etapa 4:**(R)-1-[2-hidroxi-3-(2-{{(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil}-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de terc-butilo**

Una mezcla de 253 mg (1,44 mmol, 1,2 eq.) de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina y 516 g (1,2 mmol, 1 eq.) del éster terc-butílico del ácido (R)-1-[3-(2-Etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-benzoil]-pirrolidina-2-carboxílico en 10 ml de metanol se calentó a 50 °C durante 4 días. El medio de reacción se evaporó, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice HP (columna RediSep Rf Gold 40 g, Spot II) y se eluyó con diclorometano / metanol (gradiente). El sólido amorfó se capturó con una pequeña cantidad de éter di etílico, se filtró y se secó al vacío a 50°C.

Se obtuvieron 476 mg de (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de terc-butilo. (T_f = 162-164 °C). Rendimiento = 70 %. LC/MS: 98,7% [565]: presencia de 2 diastereoisómeros.

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,20 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,42 (s, 6H); 1.89 (m, 3H); 2,24 (m, 1H); 2,26 (s, 3H); 3.61 (m, 2H); 4,29 (dd, J=6.0 Hz, 2H); 4,40 (s, 1H); 4,6 (dd, J=28.9 Hz, 2H); 5.64 (d, J=9.8 Hz, 1H); 6,06 (dd, J=3.0 Hz, 1H), 6,26 (d, J=3.0 Hz, 1H); 6.91-7.15 (m, 2H); 7.75-7.87 (m, 1H); 8.83 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9,48 (s, 1H).

EJEMPLO 8**Preparación del (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-{{(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil}-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo**

De forma análoga al Ejemplo 7 (etapas 1 a 4), se preparó el (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-{{(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil}-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo.

Presencia de confórmeros, descripción del confórmero mayoritario a aproximadamente 80 %: ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) 1,32 (s, 3H), 1.80-2.00 (m, 3H), 2,15-2,35 (m, 4H), 3,55-3,75 (m, 5H), 4,27-4,30 (m, 2H), 4,50-4,60 (m, 2H), 4,65 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 3,1 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (dl, J = 7,52 Hz, 1H), 7,86 (dl, J = 7,8 Hz, 1H), 8,84 (dl, J = 9,72 Hz, 1H), 9,49 (sl, 1H).

EJEMPLO 9**Preparación del (S)-1-[2-hidroxi-3-(2-{{(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil}-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo**

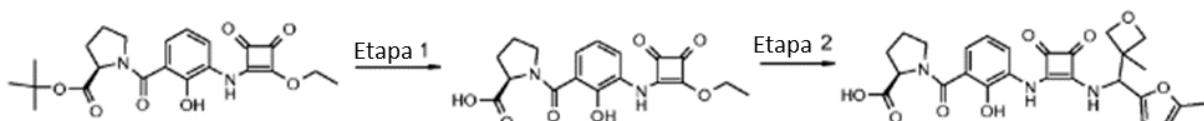
De forma análoga al Ejemplo 7 (etapas 1 a 4), se preparó el (S)-1-[2-hidroxi-3-(2-{{(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil}-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo.

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) 1,33 (s, 3H); 1.88-1.92 (m, 3H); 2,26-2,33 (m, 4H); 3,36-3,41 (m, 1H); 3.62-3.68 (m, 4H); 4,28-4,36 (m, 2H); 4,55-4,60 (m, 2H); 4,65 (d, J=6,2 Hz, 1H); 5.65 (d, J=9,7 Hz, 1H); 6,06 (m, 1H); 6,25 (d, J=3,0 Hz, 1H); 6.94 (d, J=6,7 Hz, 1H); 7,15 (d, J=7,5 Hz, 1H); 7,86 (d, J=7,4 Hz, 1H); 8,83 (d, J=9,7 Hz, 1H); 9,49 (s, 1H); 10,00-11,20 (m, 1H)

EJEMPLO 10

Preparación del ácido (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]amino)-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-benzoyl]-pirrolidina-2-carboxílico

5



Etapas 1:

Ácido (R)-1-[3-(2-Etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxibenzoil]-pirrolidina-2-carboxílico

10

1,00 g (2,32 mmol) de (R)-1-[3-(2-Etocio-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de terc-butilo se disolvieron en 5 ml de ácido trifluoroacético. 25 minutos más tarde, el medio de reacción se concentró a sequedad y se capturó en tolueno antes de concentrarse de nuevo. Se obtuvo una merengue de color rosa. Ester merengue se capturó con éter di etílico con agitación y después se filtró. Se obtuvieron 0,75 g en forma de un sólido de color verde caqui beige. Rendimiento = 86 %.

15

Etapa 2:

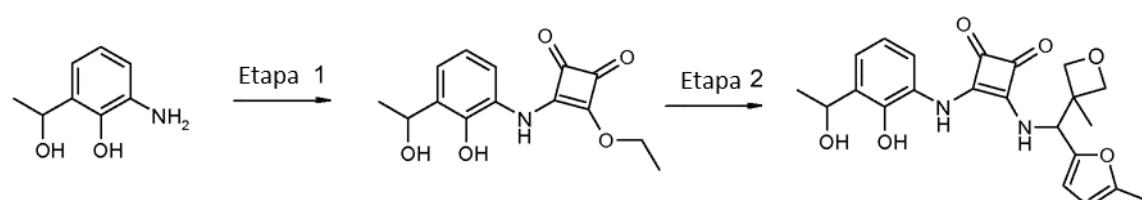
Ácido (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino]-3,4-dioxociclobut-1-enilamino)-benzoil]pirrolidina-2-carboxílico

A una solución de 500 mg (1,34 mmol) de ácido (R)-1-[3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-benzoil]-pirrolidina-2-carboxílico en 47 ml de metanol a 50 °C se añadieron 494 mg (2,73 mmol) de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina en 3 ml de metanol. Al cabo de 3 días, se añadieron 248 mg (1,37 mmol) de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina. Al cabo de 4 días, el medio de reacción se concentró a sequedad. El medio de reacción se capturó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y después con una solución acuosa de hidrogenofosfato de sodio 1M. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido obtenido se capturó en éter di etílico con agitación y un poco de acetato de etilo, y se filtró. Se obtuvieron 400 mg de un sólido de color beige. Este sólido se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/acetonaagua: 50/50/2 después 50/50/5). Se obtuvieron 240 mg en forma de un sólido de color beige. Rendimiento = 35 %, HPLC = 52,43% + 45,15% (mezcla de dos diastereoisomeros), Tf = 198-205 °C.

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δ = 1,32 (s, 3H); 1,75-1,95 (m, 3H); 2,18-2,26 (m, 4H); 3,40-3,51 (m, 2H); 4,27-4,44 (m, 1H); 4,58 (d, J=6,2 Hz, 1H); 4,65 (d, J=6,1 Hz, 1H); 5,66 (d, J=9,7 Hz, 1H); 6,05-6,06 (m, 1H); 6,25 (d, J=3,1 Hz, 1H); 6,80-6,88 (m, 1H); 7,01 (d, J=7,4 Hz, 1H); 7,80-7,85 (m, 1H); 8,92 (d, J=9,4 Hz, 1H); 9,57 (s, 1H).

EJEMPILO 11

Preparación de la 3-[2-hidroxi-3-(1-hidroxi-etil)-fenilamino]-4-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-aminol}-ciclobut-3-eno-1,2-diona



Etapa 1:

45

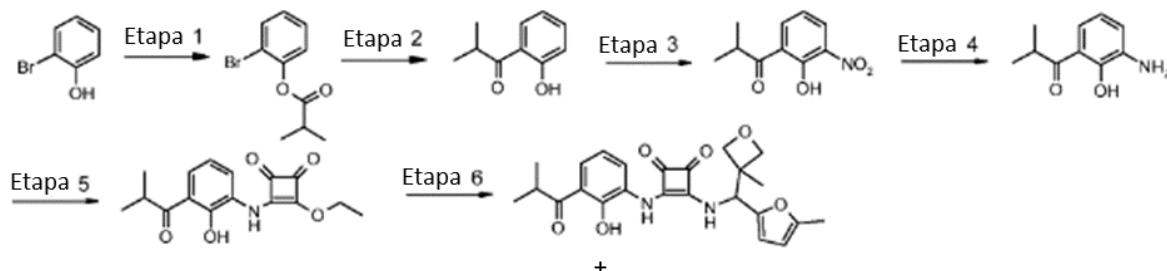
3-Etoxi-4-[2-hidroxi-3-(1-hidroxi-etil)-fenilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona

Una mezcla de 1.16 g (7.6 mmol, 1 eq.) de 2-amino-6-(1-hidroxi-etil)-fenil y 5,15 g (30,3 mmol, 4 eq.) de 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona en 50 ml de etanol se calentó a 60°C durante 18 horas. El medio de reacción se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna puriFlash IR-50SI/300G, Spot II) eluido a con heptano/acetato de etilo (gradiente). Se obtuvieron 800 mg de 3-etoxi-4-[2-hidroxi-3-(1-hidroxi-ethyl)-fenilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona en forma de un sólido de color naranja. Rendimiento = 38 %.

Etapa 2:**3-[2-hidroxi-3-(1-hidroxi-ethyl)-fenilamino]-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

Una mezcla de 314 mg (1,73 mmol, 1,2 eq.) de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina y 400 g (1,44 mmol, 1 eq.) de 3-Etocio-4-[2-hidroxi-3-(1-hidroxi-ethyl)-fenilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona en 15 ml de metanol se calentó a 50 °C durante 2 días. El medio de reacción se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna RediSep Rf Gold 40 g, Spot II) eluida con diclorometano/metanol (gradiente). El sólido amorfó se capturó con éter di etílico, se filtró y se secó a vacío a 50 °C. Se obtuvieron 151 mg de 3-[2-hidroxi-3-(1-hidroxi-ethyl)-fenilamino]-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona en forma de un sólido de color naranja. (T_f= 129-131 °C). Rendimiento = 25%. LC/MS: 96,1% [412]: 2 diastereoisómeros.

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,32 (s, 3H); 1,35 (d, J=6.4 Hz, 3H); 2,26 (s, 3H); 4,29 (dd, J=6.1 Hz, 2H); 4,6 (dd, J=29.9 Hz, 2H); 5,06 (c, J=6.3 Hz, 1H); 5,64 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6,06 (d, J=2.0 Hz, 1H); 6,25 (d, J=3.0 Hz, 1H); 6,82 (t, J=7.9 Hz, 1H); 6,95 (d, J=7.6 Hz, 1H); 7,58 (d, J=7.8 Hz, 1H); 8,76 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9,39 (s, 2H).

EJEMPLO 12**Preparación de la 3-(2-hidroxi-3-isobutiril-fenilamino)-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona**Etapa 1:**Isobutirato de 2-bromofenilo**

A una suspensión de 6,40 g (160 mmol) de hidruro de sodio (60 % e aceite) en 150 ml de tetrahidrofurano a 0°C bajo nitrógeno se añadieron gota a gota a 25 g (145 mmol) de 2-bromofenol en 100 ml de tetrahidrofurano. 15 minutos más tarde, se añadieron 26,5 ml (160 mmol) gota a gota, el medio de reacción tomado en masa, se añadieron a continuación 100 ml de tetrahidrofurano. Una hora más tarde, el medio de reacción se hidrolizó con agua y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, así como acetato de etilo (presencia de un precipitado en la fase acuosa, seguramente sales). A continuación, la fase acuosa se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 34,75 g de un aceite incoloro, que se filtraron con sílice (heptano al 100 %, después aproximadamente 90/10 heptano/acetato de etilo). Se obtuvieron 31,59 g en forma de un aceite incoloro. Rendimiento = 90% (presencia de anhídrido isobutírico en ¹H RMN).

Etapa 2:**1-(2-hidroxi-fenil)-2-metil-propan-1-ona**

A una solución de 31,59 g (130 mmol) de isobutirato de 2-bromofenilo en 300 ml de tetrahidrofurano a -85 °C bajo nitrógeno se añadieron gota a gota 100 ml de sec-n-butil litio a 1,4 M en ciclohexano. El medio de reacción se mantuvo durante 30 minutos a aproximadamente -75°C y después se decó calentar suavemente a temperatura ambiente. 2 horas después, se añadió un poco de acetato de etilo, seguido de aproximadamente 400 ml de una solución acuosa de dihidrogenocarbonato de sodio 1 M. La fase orgánica se recogió, se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 23,97 g de un aceite de color naranja, que se purificaron sobre un lecho de sílice. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en una columna de sílice preempaquetada (eluyente heptano/acetato de etilo). Se obtuvieron 4,3 g de producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento = 20 %.

Etapa 3:**1-(2-hidroxi-3-nitro-fenil)-2-metil-propan-1-ona**

- 5 A una solución de 4,1 g de 1-(2-hidroxi-fenil)-2-metil-propan-1-ona en 25 ml de ácido acético enfriado a 5°C se añadieron 1,6 ml de ácido nítrico fumante en 20 minutos. El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas (seguido por CCM heptano/acetato de etilo 10/1). La reacción se detuvo antes de que se hubiera consumido la totalidad de 1-(2-hidroxi-fenil)-2-metil-propan-1-ona. El medio de reacción se diluyó con 70 ml de agua, y después se extrajo con acetato de etilo (4:1, 3x50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (20 ml) y después con una solución saturada de cloruro de sodio (25 ml) y se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó, y el residuo se sometió a cromatografía con sílice. 1,40 g de 1-(2-hidroxi-5-nitro-fenil)-2-metil-propan-1-ona y se obtuvieron 1,2 g de 1-(2-hidroxi-3-nitro-fenil)-2-metil-propan-1-ona.

Etapa 4:**1-(3-Amino-2-hidroxi-fenil)-2-metil-propan-1-ona**

- 15 Una solución de 1,04 g de 1-(2-hidroxi-5-nitro-fenil)-2-metil-propan-1-ona en 20 ml de etanol y en presencia de 200 mg (20% en masa) de paladio al 10% en carbón activo se agitó a presión atmosférica de hidrógeno durante la noche. Al finalizar la reacción, el derivado de alcohol IV igualmente se formó. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice y se eluyó con heptano/acetato de etilo (10/1). Se obtuvieron 390 mg de 1-(3-amino-2-hidroxi-fenil)-2-metil-propan-1-ona en forma de un aceite de color amarillo (Rendimiento = 44%). Se obtuvieron 220 mg de 2-amino-6-(1-hidroxi-2-metil-propil)-fenol en forma de un sólido de color beige (Rendimiento = 25%).

Etapa 5:**3-Etoxi-4-(2-hidroxi-3-isobutiril-fenilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

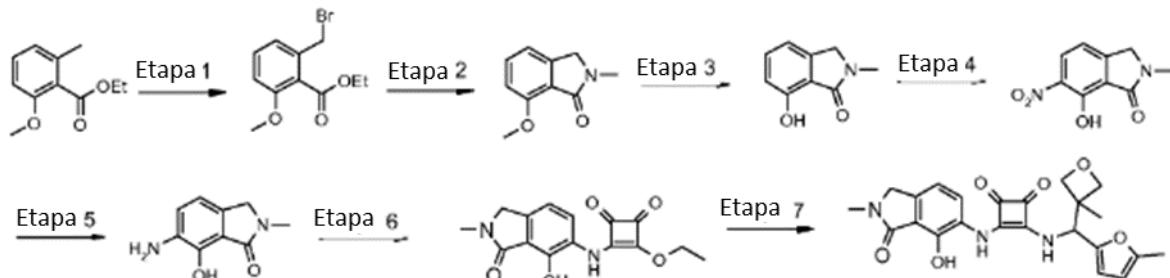
- 20 Una solución de 0,39 g (2.18 mmol, 1 eq.) de 1-(3-amino-2-hidroxi-fenil)-2-metil-propan-1-ona y de 1,51 g (8,87 mmol, 4 eq.) de 3,4-dietoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona en 4 ml de etanol se calentó a 60°C durante 24 horas. El medio de reacción se concentró. El residuo (1,80 g) se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna preempaquetada de 120 g, eluyente heptano/acetato de etilo de 10% a 50 % en acetato de etilo). Se obtuvieron 0,46 g de producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento = 70 %.

Etapa 6:**3-Ethoxi-4-(2-hidroxi-3-isobutiril-fenilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

- 25 A una solución de 0,46 g (1,52 mmol, 1 eq.) de 3-ethoxi-4-(2-hidroxi-3-isobutiril-fenilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona en 10 ml de metanol a 50°C se añadieron 551 mg (3,04 mmol, 2 eq.) de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina disueltos en 3 ml de metanol. Al cabo de 15 horas, se formó un precipitado, que se filtró. Se obtuvieron 0,49 g de producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento = 73 %, pureza HPLC = 96,75%, Tf = 216-217°C.

45 ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δ = 1,17 (d, J=6.8 Hz, 6H); 2,26 (s, 3H); 3,77 (sext, J=6.8 Hz, 1H); 4,28-4,31 (m, 2H); 4,57 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4,65 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5,64 (d, J=9.8 Hz, 1H); 6,06-6,07 (m, 1H); 6,26 (d, J=3,1 Hz, 1H); 7,00 (t, J=8.0 Hz, 1H); 7,72 (dd, J =8,3 Hz, J=1.0 Hz, 1H); 8,06 (dd, J=7.9 Hz, J=0.9 Hz, 1H); 8,86 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9,57 (s, 1H); 13,00-13,20 (m, 1H).

50

EJEMPLO 13**Preparación de la 3-(4-hidroxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino)-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona**

5

Etapa 1:**2-Bromometil-6-metoxi-benzoato de etilo**

A una solución de 19,40 g de 2-metoxi-6-metil-benzoato de etilo en 150 ml de tetracloruro de carbono se añadieron 19,56 g de N-bromosuccinimida y 4,84 g de peróxido de benzoílo. El medio de reacción se calentó a temperatura de refluxo durante 6 horas (sin desprendimiento). El medio de reacción se enfrió a 50°C y se filtró la succinimida. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2x150 ml), se secó con sulfato de magnesio, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (columna puriFlash, IR-50SI/800G, Spot II) eluido a con heptano/acetato de etilo (gradiente). Se obtuvieron 15,5 g de 2-bromometil-6-metoxi-benzoato de etilo en forma de un aceite de color amarillo que cristalizó más tarde. Rendimiento = 56%

20 Etapa 2:**7-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

A una solución de 14,82 g de 2-bromometil-6-metoxi-benzoato de etilo en metanol se añadió gota a gota una solución de metilamina (2 M en metanol) a 0°C y el medio de reacción se agitó durante 5 horas a 0°C y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se evaporó y se añadieron 30 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio sobre el residuo. El producto se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice. Se obtuvieron 4,52 g de 7-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona. Rendimiento = 47 %.

30 7-Hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

A una solución de 3,7 g de 7-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona en 50 ml de diclorometano se añadieron gota a gota 100 ml de una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano a -78°C. El medio de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, después se dejó calentar a 0°C durante 1 hora. El medio de reacción se enfrió a -78°C después se hidrolizó lentamente por adición gota a gota de 20 ml de metanol (temperatura inferior a -60°C). El medio de reacción se lavó con 30 ml de una solución de dihidrogenofosfato de sodio 1 M, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se trituró con éter de etílico. Se obtuvieron 2,6 g de 7-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona.

40 Etapa 4:**7-hidroxi-2-metil-6-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

45 2,49 g (91,5 mmol) de 7-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona se disolvieron a 0°C en 6 ml de ácido sulfúrico concentrado. El medio de reacción se enfrió a -20°C y se añadieron 1,8 ml de una mezcla 4/5 de ácido sulfúrico concentrado/ácido nítrico al 70%. Al cabo de 10 minutos, el medio de reacción se hidrolizó con agua. Se añadió cloruro de sodio, y el medio se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhídrido y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna C18 en 2 veces (columna preempaquetada de 40 g, gradiente agua/acetonitrilo). Se obtuvieron 350 mg de producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento = 11 %.

Etapa 5:**6-Amino-7-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona**

- 5 A una solución de 0,35 g (1,68 mmol) de 7-hidroxi-2-metil-6-nitro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona en 20 ml de metanol bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron 38 mg de paladio al 10% sobre carbono. El medio de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. El medio de reacción se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en una columna C18 preempaquetada (columna de 12 g, 30 ml/min, agua/acetonitrilo 95/5). Se obtuvieron 0,19 g de producto en forma de un aceite de color marrón. Rendimiento = 64 %.

10

Etapa 6:**3-Etoxi-4-(4-hidroxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

- 15 Una mezcla de 0,19 g (1,07 mmol) de 6-amino-7-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona y de 0,80 g (4,70 mmol) de 3,4-dietoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona en 10 ml de etanol se calentó a 60 °C durante 24 horas. El medio de reacción se concentró y se capturó con éter di etílico con agitación (formación de un precipitado). El sólido obtenido se filtró, se lavó dos veces con éter di etílico y se secó. Se obtuvieron 235 mg de producto. Rendimiento = 73 %.

20

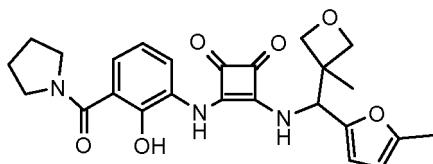
Etapa 7:**3-(4-Hidroxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino)-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

- 25 A una suspensión de 235 mg (0,78 mmol) de 3-(2-etoxy-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en 20 ml de metanol a 55°C se añadieron 287 mg (1,58 mmol) de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina en 3 ml de metanol. El medio de reacción se calentó a 55°C durante 24 horas y después se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna preempaquetada de 40 g, 30 ml/min, 100% diclorometano después 4% de metanol). Se obtuvo un residuo de 130 mg que se purificó mediante CCM preparativa (eluyente: acetato de etilo/acetona/agua 50/50/1). Se obtuvieron 52 mg que se precipitaron después de dimetilsulfóxido, y se filtraron. Se obtuvieron 15 mg de producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento = 4 %, HPLC = 98,56%

35 ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1.32 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 3.04 (s, 3H); 4.28-4.31 (m, 2H); 4.40 (s, 2H); 4.58 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4.64 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5.64 (d, J=9.8 Hz, 1H); 6.06-6.07 (m, 1H); 6.26 (d, J=3.0 Hz, 1H); 7.01 (d, J=8.1 Hz, 1H); 7.88 (d, J=8.1 Hz, 1H); 8.84 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9.50 (s, 1H); 9.76 (s, 1H).

EJEMPLO 14

- 40 **Preparación de la 3-[2-hidroxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

45 Etapa 1:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 4), se preparó la (2-hidroxi-3-nitro-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona.

Etapa 2:

50

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 5), se preparó la (3-amino-2-hidroxi-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona.

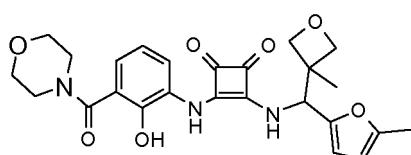
Etapa 3:

- 55 Una solución de 0,99 g (4,8 mmol) de (3-amino-2-hidroxi-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona y de 2,73 g (19,2 mmol) de 3,4-dimetoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona en 100 ml de metanol se calentó a 50°C durante 5 horas y media. El medio de reacción se concentró. El residuo se capturó con acetato de etilo y se lavó dos veces con una solución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio 1 M. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna preempaquetada de 300 g, eluyente heptano/acetato de etilo de 60 % a 100 % en acetato de etilo). Se obtuvieron 0,85 g de producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento = 56 %.

Etapa 4:**3-[2-Hidroxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-{[(5-metil-uran-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

A una solución de 443 mg (1,40 mmol) de 3-etoxi-4-[2-hidroxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona en 42 ml de metanol se añadieron 385 mg (2,12 mmol) de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina en solución en 3 ml de metanol. El medio de reacción se calentó a 50°C durante 13 horas. El medio de reacción se concentró. El residuo se capturó con acetato de etilo y se lavó dos veces con una solución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio 1 M. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 0,62 g de producto en forma de un sólido de color beige. Rendimiento = 95 %, HPLC = 94,06%, Tf = 210°C.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,33 (s, 3H); 1,86 (m, 4H); 2,26 (s, 3H); 3,53 (m, 4H); 4,28-4,31 (m, 2H); 4,58 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4,66 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5,66 (d, J=9.8 Hz, 1H); 6,06-6,07 (m, 1H); 6,26 (d, J=3,1 Hz, 1H); 6,89 (t, J=8.0 Hz, 1H); 7,16 (dd, J=7.9 Hz, J=1.4 Hz, 1H); 7,86 (dd, J=8.0 Hz, J=1.2 Hz, 1H); 8,86 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9,50 (s, 1H); 11,56 (s, 1H).

EJEMPLO 15**Preparación de la 3-[2-hidroxi-3-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona**Etapa 1:

De forma análoga al Ejemplo 5 (etapa 1), se preparó la (2-hidroxi-3-nitro-fenil)-morpholin-4-il-metanona.

Etapa 2:

De forma análoga al Ejemplo 5 (etapa 2), se preparó la (3-amino-2-hidroxi-fenil)-morpholin-4-il-metanona.

Etapa 3:**3-[2-Hidroxi-3-(morpholina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

Una solución de 1,00 g (4,5 mmol) de (3-amino-2-hidroxi-fenil)-morpholin-4-il-metanona y de 2,56 g (18,0 mmol) de 3,4-dimetoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona en 100 ml de metanol se calentó a 50°C durante 5 horas y media. El medio de reacción se concentró. El residuo se capturó con acetato de etilo y se lavó dos veces con una solución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio 1 M. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna preempaquetada de 200 g, eluyente diclorometano/metanol de 0 a 5% en metanol). Se obtuvieron 0,81 g de un sólido de color amarillo (fracción sucia). Este sólido se capturó en metanol con agitación, se filtró y se enjuagó con metanol. Se obtuvieron 0,50 g de producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento = 33 %.

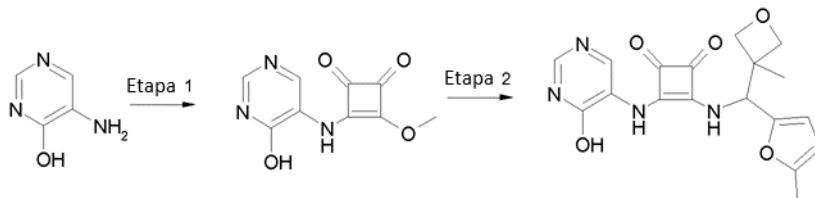
Etapa 4:**3-[2-Hidroxi-3-(morpholina-4-carbonil)-fenilamino]-4-{[(5-metil-uran-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

A una suspensión de 249 mg (0,75 mmol) de 3-[2-hidroxi-3-(morpholina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona en 22 ml de metanol se añadieron 205 mg (1,13 mmol) de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina disuelta en 3 ml de metanol. El medio de reacción se calentó después a 50 °C durante dos horas, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El medio de reacción se concentró. El residuo se capturó con acetato de etilo y se lavó dos veces con una solución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio 1 M. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna preempaquetada de 25 g, eluyente heptano/acetato de etilo, de 80% a 100% de acetato de etilo). Se obtuvieron 0,23 g de producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento = 64 %, pureza HPLC = 98,01 %

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,32 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 3,20-3,70 (m, 8H); 4,29 (dd, J=6.2 Hz, J=2.4 Hz, 2H); 4,58 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4,65 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5,65 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6,06-6,07 (m, 1H); 6,26 (d, J=3,1 Hz, 1H); 6,82-6,93 (m, 2H); 7,79 (dd, J=7.7 Hz, J=1.7 Hz, 1H); 8,86 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9,40-9,55 (m, 1H); 9,85-10,20 (m, 1H).

5 EJEMPLO 16

Preparación de la 3-(4-hidroxi-pirimidin-metillamino)-4-{[(β -metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona



10

Etapa 1:

3-(4-hidroxi-pirimidin-5-ilamino)-4-metoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona

15

A una suspensión de 3,86 g (27,16 mmol, 4 eq.) de 3,4-dimetoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona en 20 ml de metanol se añadieron 1,00 g (6,78 mmol, 1 eq.) de clorhidrato de 5-amino-pirimidin-4-ol y 0,95 ml (6,78 mmol, 1 eq.) de trietilamina. El medio de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas. El medio de reacción se dejó a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con metanol. Se obtuvieron 1.19 g de producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento = 79 %.

20

Etapa 2:

3-(4-hidroxi-pirimidin-5-ilamino)-4-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona

25

Una mezcla de 300 mg (1,36 mmol, 1 eq.) de 3-(4-hidroxi-pirimidin-5-ilamino)-4-metoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona y de 504 mg (2,78 mmol, 2 eq.) de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina en 25 ml de metanol se calentó a 50°C durante 22 horas. El medio de reacción se filtró, y la sustancia insoluble se lavó con metanol y con éter diétilico. Se obtuvieron 0,36 g de producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento = 72 %, pureza HPLC = 97,81%, Tf = 281°C (degradación).

30

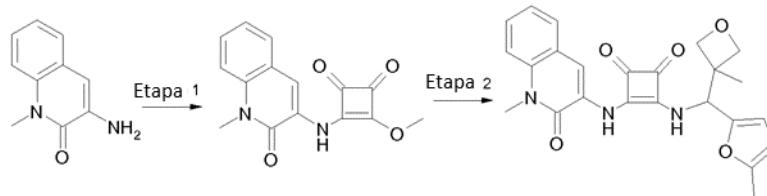
¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,30 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 4,27-4,29 (m, 2H); 4,57 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4,62 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5,60 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6,05-6,06 (m, 1H); 6,25 (d, J=3,1 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,98 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9,58 (s, 1H); 12,88 (s, 1H).

35

EJEMPLO 17

40

Preparación de la 3-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona



45

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 6), se preparó la 3-metoxi-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona. Rendimiento = 67 %.

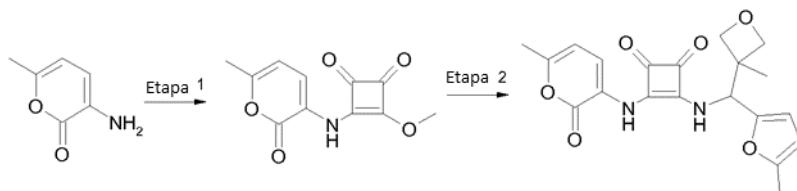
50

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 7), se preparó la (3-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona. Rendimiento = 31 %, Tf=155-161°C.

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,33 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 4,30 (t, J=4,2-5,6 Hz, 2H); 4,58 (d, J=6.1 Hz, 1H); 4,65 (d, J=9.3 Hz, 1H); 5,65 (d, J=9.3 Hz, 1H); 6,07 (s, 1H); 7,27 (d, J=2.7 Hz, 1H); 7,30 (t, J=6.1-6.4 Hz, 1H); 7,45-7,65 (m, 3H); 8,38 (s, 1H); 9,16 (d, J=9.4 Hz, 1H); 9,88 (s, 1H).

5 EJEMPLO 18

Preparación de la 3-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-4-(s-metil-2-oxo-2H-piran-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona



10

Etapa 1:

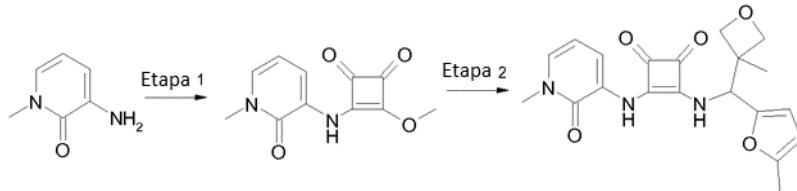
De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 6), se preparó la 3-metoxi-4-(6-metil-2-oxo-2H-piran-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona.

Etapa 2:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 7), se preparó la 3-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-4-(6-metil-2-oxo-2H-piran-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona.

EJEMPLO 19

Preparación de la 3-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona



Etapa 1:

De forma análoga al Ejemplo 1, (etapa 6), se preparó la 3-metoxi-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona. Rendimiento = 50 %.

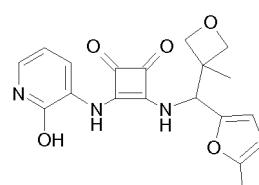
Etapa 2:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 7), se preparó la (3-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona. Rendimiento = 86 %.

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,31 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 3,53 (s, 3H); 4,27-4,29 (m, 2H); 4,57 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4,63 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5,62 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6,05-6,06 (m, 1H); 6,24 (d, J=3,1 Hz, 1H); 6,29 (t, J=7.1 Hz, 1H); 7,41 (dd, J=6.7 Hz, J=1.6 Hz, 1H); 8,00 (dd, J=7.4 Hz, J=1.5 Hz, 1H); 9,08 (dl, J=9.8 Hz, 1H); 9,70 (s, 1H).

EJEMPLO 20

Preparación de la 3-(2-hidroxi-piridin-3-ilamino)-4-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona

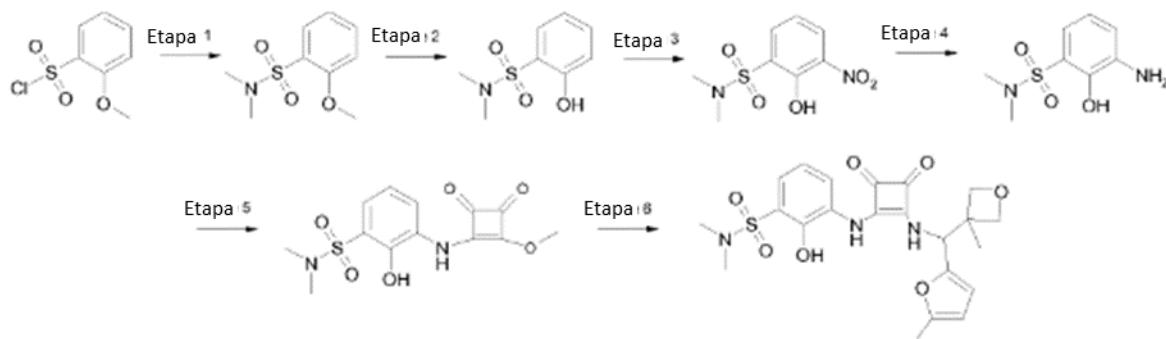


De forma análoga al Ejemplo 1 (etapas 6 y 7), se preparó la 3-(2-hidroxi-piridin-3-ilamino)-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona a partir del 3-amino-piridina-2-ol. HPLC 94,84%, ES-[369].

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,31 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 4,27 (d, J=6.2 Hz, 2H); 4,57-4,65 (m, 2H); 5,63 (d, J=9.8 Hz, 1H); 6,02 (s, 1H); 6,20-6,25 (m, 2H); 7,05-7,06 (m, 2H); 8,03-8,05 (m, 1H); 9,05 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9,64 (s, 1H)

EJEMPLO 21

Preparación de la 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonamida



Etapa 1:

2-Metoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

A una solución de 9,90 g (47,9 mmol, 1 eq.) de cloruro de 2-metoxi-bencenosulfonilo en 300 ml de tetrahidrofurano a 0°C bajo nitrógeno se añadieron gota a gota 72 ml (144 mmol, 3 eq.) de una solución de dimetilamina 2 M en tetrahidrofurano. Transcurridos 30 minutos, el medio de reacción se hidrolizó con agua y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se volvió a lavar con agua, y después se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 8.78 g de producto en forma de un aceite de color marrón. Rendimiento = 85 %.

Etapa 2:

2-Hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

A una solución de 8.78 g (40.8 mmol, 1 eq.) de 2-metoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida en 250 ml de diclorometano a -70 °C bajo nitrógeno se añadieron gota a gota 200 ml (200 mmol, 4,9 eq.) de una solución de tribromoborano 1 M en diclorometano. El medio de reacción se dejó una hora a -70°C después se dejó calentar hasta a 10 °C durante 1 hora y media. El medio de reacción se enfrió después a -70°C y se añadieron aproximadamente 100 ml de metanol gota a gota (aproximadamente una hora de adición). El medio de reacción se dejó calentar después a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo obtenido se filtró con sílice con el eluyente heptano/acetato de etilo 6/4. Se obtuvieron 7.81 g de producto en forma de un sólido de color beige. Rendimiento = 95 %.

Etapa 3:

2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-nitro-bencenosulfonamida

A una mezcla de 7,17 g (35,6 mmol, 1 eq.) de 2-hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida en 35,5 ml de ácido acético en un baño a 5°C se añadieron en 15 minutos 2,24 ml (47,4 mmol, 1,3 eq.) de ácido nítrico fumante a 90%. El medio de reacción después se agitó a temperatura ambiente. Despues de 1 hora y media, el medio de reacción se hidrolizó con agua y salmuera. A continuación, el medio de reacción se extrajo con una mezcla de acetato de etilo/heptano 4/1 (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El sólido obtenido (8,66 g) se juntó con GUI1537-178 y se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna preempaquetada, eluyente heptano/(acetato de etilo + 1% metanol), de 20% à 65% en (acetato de etilo + 1% metanol)). Se aisló una fracción Enriquecida en el isómero orto, es decir 3,7 g de un sólido de color amarillo. Este sólido se recristalizó en 40 ml de etanol. Se obtuvieron 1.93 g de producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento = 20 %.

Etapa 4:**3-Amino-2-hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida**

5 A una solución de 1,01 g (4,10 mmol) de 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-nitro-bencenosulfonamida en 20 ml de metanol y 20 ml de tetrahidrofurano se añadieron 104 mg (10% en masa) de paladio al 10% sobre carbono. El medio de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 17 horas. El medio de reacción se filtró con celite y se concentró. Se obtuvieron 0,94 g de producto en forma de un sólido de color marrón. Rendimiento cuantitativo.

10 Etapa 5:**2-Hidroxi-3-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida**

15 Una mezcla de 0,94 g (4,10 mmol) de 3-amino-2-hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida y de 2,47 g (17,40 mmol) de 3,4-dimetoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona en 20 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El medio de reacción se concentró. El residuo (3,29 g) se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna preempaquetada de 200 g, 100 ml/min, eluyente heptano/acetato de etilo, de 50% a 85% en acetato de etilo). Se obtuvieron 0,86 g de producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento = 64 %.

20 Etapa 6:**2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonamida**

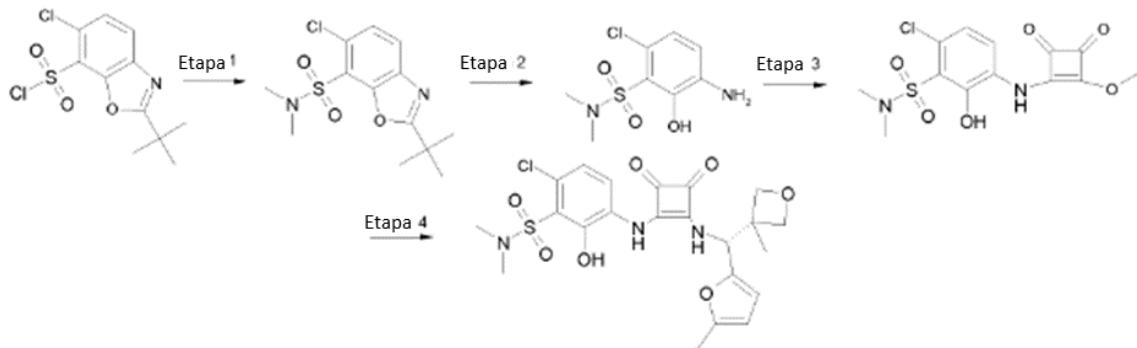
25 Una mezcla de 284 mg (0,87 mmol) de 2-hidroxi-3-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida y de 318 mg (1,75 mmol) de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina en 20 ml de metanol se calentó a 50°C durante 3 días. El medio de reacción se concentró. El residuo se capturó en acetato de etilo y se lavó dos veces con una solución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio 1 M. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 0,29 g de producto en forma de un sólido de color ocre. Rendimiento =70%, HPLC = 98,68 %, Tf = 123 °C.

30 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,32 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,73 (s, 6H); 4,28-4,30 (m, 2H); 4,58 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4,64 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5,62 (d, J=9.8 Hz, 1H); 6,06-6,07 (m, 1H); 6,27 (d, J=3,1 Hz, 1H); 7,08 (t, J=8.0 Hz, 1H); 7,32 (dd, J=8.0 Hz, J=1.3 Hz, 1H); 7,91 (d, J=8.0 Hz, 1H); 8,80 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9,54 (s, 1H); 9,66 (s, H).

35

EJEMPLO 22**Preparación de la 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonamida**

40

Etapa 1:45 **Dimetilamida del ácido 2-terc-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfónico**

A una solución de 3,0 g de cloruro de 2-terc-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfonilo (9,73 mmol; 1,0 eq.) en 90 ml de tetrahidrofurano bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C se añadieron 4,05 ml de trietilamina (29,20 mmol; 3,0 eq.) y 29,2 ml de dimetilamina 2M (58,41 mmol; 6,0 eq.) en tetrahidrofurano. Después de 2 horas y media, el medio de reacción se hidrolizó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron y se concentraron.

Se obtuvieron 2,96 g de la dimetilamida del ácido 2-terc-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfónico. Rendimiento = 95,98 %.

Etapa 2:

3-Amino-6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida

A una solución de 2,93 g de la dimetilamida del ácido 2-terc-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfónico (9.25 mmol; 1,0 eq) en 13 ml de 1,4-dioxano se añadieron 3,4 ml de ácido sulfúrico (63,59 mmol; 1,16 V) y 3,4 ml de agua. El medio de reacción se calentó a temperatura de refugio durante 4 horas y media. El medio de reacción se concentró. Se añadieron al residuo 130 ml de carbonato de sodio 1 M (pH = 10) seguidos de 400 ml de agua. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio anhídromo, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna preempaquetada de 250 g, eluyente heptano/acetato de etilo, de 20% à 40% en acetato de etilo, caudal 100 ml/min). se obtuvieron 1,66 g de 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida. Rendimiento = 72%).

Etapa 3:

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

20 A una solución de 3,4-ciclobutano-1,2-diona (1,80 g; 12,68 mmol; 2,0 eq) en 80 ml de metanol se añadió 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (1,59 g; 6.34 mmol; 1,0 eq). El medio de reacción se calentó a 50°C durante 5 horas. Se filtró el precipitado formado. El filtrado se concentró, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna preempaquetada de 240 g, eluyente heptano/acetato de etilo de 40% à 70% en acetato de etilo, 100 ml/min). Se obtuvieron 1,04 g de 6-cloro-2-hidroxi-3-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-N,N-dimetil benceno-sulfonamida. Rendimiento = 45 %.

Etapa 4:

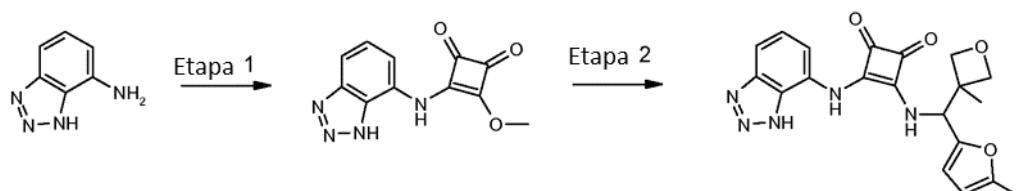
30 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-{{(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonamida

Una mezcla de 6-cloro-2-hidroxi-3-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (0,25 g; 0,69 mmol; 1,0 eq) y de C-[(R)-C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)]-metilamina (0,19 g; 1,04 mmol; 1,5 eq) en 20 ml de metanol se calentó a 50°C durante 23 horas. El medio de reacción se concentró dejando algunos mililitros de disolvente, y se filtró a vacío. El sólido obtenido se lavó con metanol. Se obtuvieron 210.00 mg de 6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-{{(R)-(1-metil-ciclobutil)-(5-metil-furan-2-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonamida. Rendimiento = 59.43 %, Tf = 152 °C.

40 ^1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.88 (s, 6H), 4.28-4.30 (m, 2H), 4.57 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J=3.1$ Hz, $J=1.0$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.58 (s, 1H)

EJEMPLO 23

Preparación de la 3-(3H-benzotriazol-4-ilamino)-4-[(β -metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona



Etapa 1:

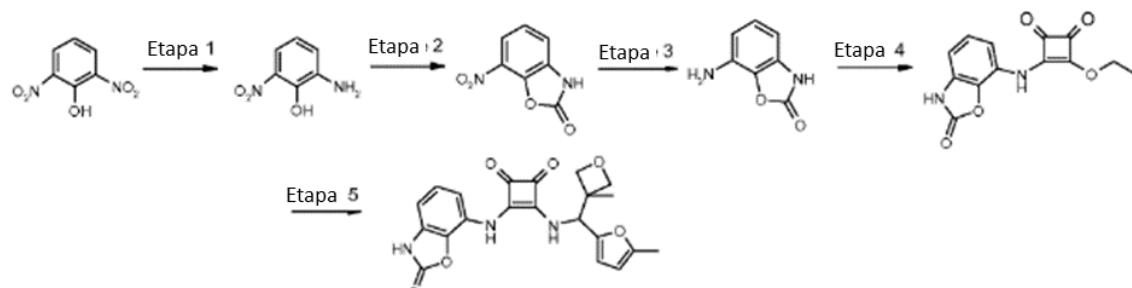
3-(3H-Benzotriazol-4-ilamino)-4-metoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona

55 Una mezcla de 2,045 g (15,2 mmol, 1 eq.) de 1H-1,2,3-benzotriazol-4-amina y de 1,80 g (12,7 mmol, 1 eq.) de 3,4-dimetoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona en 30 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El medio de reacción (tomado en masa) se filtró. Se obtuvieron 2,04 g de mezcla de 3-(3H-benzotriazol-4-ilamino)-4-metoxiciclobut-3-eno-1,2-diona y de 3,4-bis-(3H-benzotriazol-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona. Mezcla de productos (29% de buen producto). Rendimiento = 19 %

Etapa 2:**3-(3H-Benzotriazol-4-ilamino)-4-[(5-métil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

Una mezcla de 263 mg (1.45 mmol, 1,2 eq.) de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina y 1,02 g (1,21 mmol, 1 eq.) de 3-(3H-benzotriazol-4-ilamino)-4-metoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona a 29% en 25 ml de metanol se calentó a 50°C durante 24 horas. El producto insoluble (el dímero) se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna puriFlash PF-30SIHP/40G, Spot II) se eluyó con diclorometano/metanol (gradiente). El sólido se capturó con acetato de etilo y esta fase orgánica se lavó varias veces con una solución de dihidrogenofosfato de sodio 1 N, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 205 mg de 3-(3H-benzotriazol-4-ilamino)-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona en forma de un sólido de color amarillo. ($T_f = 178\text{--}180\ ^\circ\text{C}$). Rendimiento = 43 %; LC/MS: 95.97 % [393].

¹⁵ ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,35 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 4,31 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H); 4,6 (dd, $J=24.4\text{ Hz}$, 2H); 5,67 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H); 6,08 (dd, $J=3.1\text{ Hz}$, 1H); 6,30 (d, $J=3.1\text{ Hz}$, 1H); 7,40 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H); 7,45-7,49 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H); 7,85 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H); 8,93 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H); 10,6 (s, 1H); 15,87 (s, 1H).

EJEMPLO 24**3-[(5-Metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoazol-7-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

²⁵ Etapa 1:
2-Amino-6-nitro-fenol
8,6 g de 2,6-dinitro-fenol (46,71 mmol) se disolvieron en 95 ml de acetato de etilo. La solución se desgasificó, y después se añadieron 0,86 g (10% en masa) de paladio al 10% sobre carbono. El medio de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 6 días a temperatura ambiente. El medio de reacción se filtró con celite y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se sometió a cromatografía con un cartucho de gel de sílice eluido con diclorometano 100% a diclorometano/acetato de etilo 80/20. Se obtuvieron 3,43 g de producto en forma de un sólido de color cobre intenso. Rendimiento = 48 %.

Etapa 2:**7-Nitro-3H-benzoazol-2-ona.**

2,27 g de N,N'-carbonildiimidazol (14 mmol, 1,4 eq.) en suspensión homogénea en 6 ml de acetato de etilo se añadieron a 1,54 g de 2-amino-6-nitro-fenol (10 mmol, 1 eq.) en solución en 10 ml de acetato de etilo. El medio de reacción se agitó fuertemente durante 3 horas, después, se añadieron 10 ml de agua. La agitación continuó durante 15 minutos antes de evaporar aproximadamente 3/4 de acetato de etilo. El medio de reacción se llevó a 0°C, después se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico al 37 %. La agitación se continuó de nuevo. La agitación se continuó de nuevo durante 15 minutos. El medio de reacción se filtró. El sólido obtenido se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1 N, agua, y una mezcla de agua-etanol (4:1), después se secó en una estufa. Se obtuvieron 1,3 g de producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento = 73 %.

Etapa 3:**7-Amino-3H-benzooxazol-2-ona.**

5 Una solución de 0,3 g de 7-nitro-3H-benzooxazol-2-ona (1,67 mmol) en 5 ml de etanol se desgasificó, después se añadieron 0,03 g (10% en masa) de paladio sobre carbono (5%-50% húmedo). El medio de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se filtró con celite y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 0,25 g de producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento = 99 %.

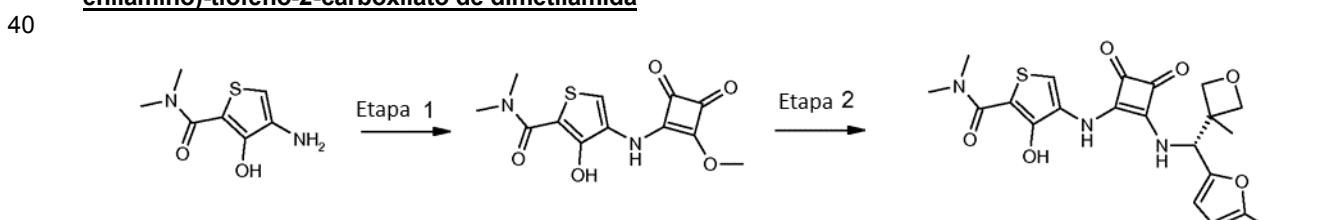
Etapa 4:**3-Etoxi-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

15 Una mezcla de 0,247 g de 7-amino-3H-benzooxazol-2-ona (1,6 mmol, 1 eq.) y de 0,36 ml de 3,4-dietoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona (2,5 mmol, 1,5 eq.) en 9 ml de etanol se agitó a temperatura ambiente durante 2 días (formación de un precipitado). Se añadió etanol para favorecer la precipitación, y el precipitado se filtró, se lavó con éter di etílico y se secó al vacío a 45°C. Se obtuvieron 0,35 g de producto en forma de un sólido de color kaki claro. Rendimiento = 78 %.

Etapa 5:**3-{{(5-Metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil}-amino}-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

25 Una mezcla de 0,35 g (1.28 mmol, 1 eq.) de 3-etoxi-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona y de 0,278 g (1,53 mmol, 1,2 eq.) de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina en 6 ml de metanol se calentó a 65°C durante 5 horas. El metanol se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice, se eluyó con diclorometano/metanol 95/5. La pasta obtenida se cristalizó en éter etílico, se filtró y se secó al vacío a 40°C. Se obtuvieron 0,24 g de producto en forma de un sólido de color beige. Rendimiento = 46 %. HPLC 96,4%, ES+ [410].

35 ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,33 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 4,29-4,31 (m, 2H); 4,58 (d, J=6.3 Hz, 2H); 4,64 (d, J=6.2 Hz, 2H); 5,62 (d, J=9.8 Hz, 1H); 6,07 (m, 1H); 6,28 (m, 1H); 6,78-6.80 (m, 1H); 7,13 (t, J=8.0 Hz, 1H); 7,70 (d, J=8.4 Hz, 1H); 8,62 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9,84 (s, 1H); 11,79 (s, 1H).

EJEMPLO 25**Preparación de la 3-hidroxi-4-(2-{{(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil}-amino}-3,4-dioxociclo-but-1-enilamino)-tiofeno-2-carboxilato de dimetilamida**Etapa 1:**3-Hidroxi-4-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-tiofeno-2-carboxilato de dimetilamida**

Una mezcla de 5,20 g (27,92 mmol, 1,0 eq.) de 4-amino-3-hidroxi-tiofeno-2-carboxilato de dimetilamida y de 5,95 g (41,88 mmol, 1,5 eq.) de 3,4-dimetoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona en 52 ml de metanol se calentó a 50°C durante 16 horas. El producto insoluble se filtró, y se secó en estufa al vacío a 45°C. Se obtuvieron 7,38 g de 3-hidroxi-4-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-tiofeno-2-carboxilato de dimetilamida. Rendimiento = 89 %.

Etapa 2:**3-Hidroxi-4-(2-{{(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil}-amino}-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-tiofeno-2-carboxilate de dimetilamida**

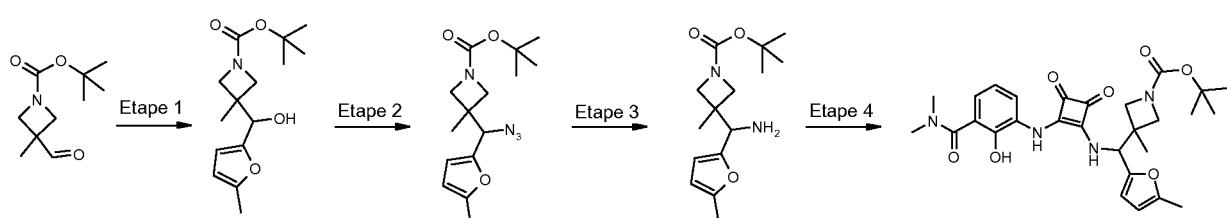
Una mezcla de 300 mg (1,01 mmol, 1,0 eq.) de 3-hidroxi-4-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-tiofeno-2-carboxilato de dimetilamida y de 220 mg (1,21 mmol, 1,2 eq.) de C-[(R)-C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)]-metilamina en 15 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y medio, y después se calentó a 50°C durante 21 horas. El medio de reacción se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice

(columna puriFlash IR-50SI/40G, Spot II) y se eluyó con diclorometano / acetato de etilo (75/25). Se obtuvieron 350 mg de 3-hidroxi-4-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino }-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-tiofeno-2-carboxilato de dimetilamina. Rendimiento = 78 %.

- 5 ^1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,15 (s, 6H), 4,29 (dd, $J=2.9-6.2$ Hz, 2H), 4,60 (dd, $J=6.2-20.4$ Hz, 2H), 5,60 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6,06 (dd, $J=1.0-3.0$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,67 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 9,66 (s, 1H), 13,01 (s, 1H).

EJEMPLO 26

Preparación del 3-[[2-(3-Oimeticarbamoil-2-hidroxi-fenilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-(5-metil-furan-2-il)-metil]-3-metil-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



Etapa 1:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 1), se preparó el 3-[hidroxi-(5-metil-furan-2-il)-metil]-3-metil-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento = 100 %.

Etapa 2:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 2), se preparó el 3-[azido-(5-metil-furan-2-il)-metil]-3-metil-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento = 48 %.

Etapa 3:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 3), se preparó el 3-[amino-(5-metil-furan-2-il)-metil]-3-metil-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento = 75 %.

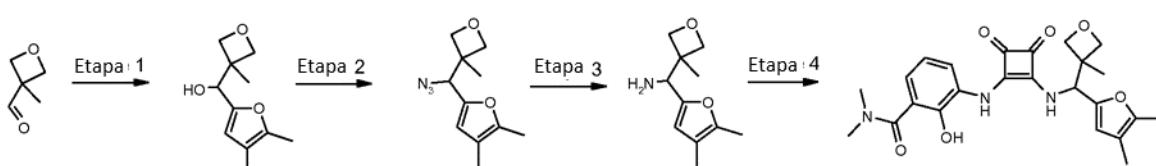
Etapa 4:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 7), se preparó el 3-[[2-(3-Dimetilcarbamoyl-2-hidroxi-fenilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-(5-metil-furan-2-il)-metil]-3-metil-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. Rendimiento = 88 %, Tf = 162-165°C, LC/MS: 99.56 % [538].

^1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,27 (s, 3H); 1,36 (s, 9H); 2,27 (s, 3H); 2,94 (s, 6H); 3,55 (s, 2H); 3,9 (m, 2H); 5,45 (d, 1H); 6,07 (dd, $J=3.0$ Hz, 1H); 6,29 (d, $J=3.1$ Hz, 1H); 6,88 (m, 2H); 7,75 (d, $J=2.9$ Hz, 1H); 8,8 (d, 1H); 9,42 (s, 1H); 10,1 (s, 1H).

EJEMPLO 27

Preparación de la 3-(2-[(4,5-dimetil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida



Etapa 1:

- 50 De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 1) y a partir de 2,3-dimetilfurano, se preparó el (4,5-dimetil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metanol. Rendimiento = 65 %.

Etapa 2:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 2), se preparó el 5-[azido-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-2,3-dimetil-furano. Rendimiento = 60 %.

5

Etapa 3:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 3), se preparó el éster de C-(4,5-dimetil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina. Rendimiento = 96 %.

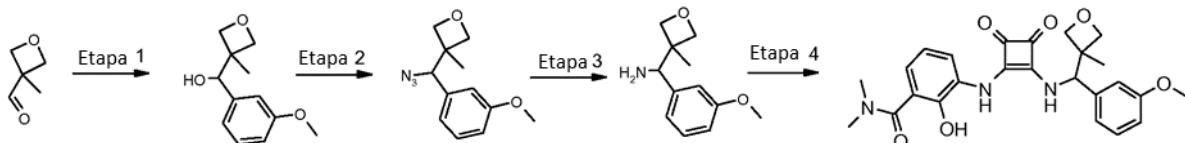
10

Etapa 4:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 7), se preparó la 3-(2-[(4,5-dimetil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil-amino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida. Rendimiento = 75 %, Tf = 207-209 °C, LC/MS: 97.42 % [453]. ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1.32 (s, 3H); 1.88 (s, 3H); 2.17 (s, 3H); 2.94 (s, 6H); 4.28 (dd, J=6.2 Hz, 2H); 4.6 (dd, J=29.6 Hz, 2H); 5.59 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6.15 (s, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.76 (dd, J=6.6 Hz, 1H); 8.80 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9.45 (s, 1H); 10.0 (s, 1H).

EJEMPLO 28

20

Preparación de la 3-(2-[(3-metil-oxetan-3-il)-(3-metoxi-fenil)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida

25

Etapa 1:**(3-metoxi-fenil)-(3-metil-oxetan-3-il)-metanol.**

A una solución de 3-metil-oxetano-3-carbaldehído (0,5 g, 5,0 mmol) en 8 ml de tetrahidrofurano enfriado a -70°C se añadió gota a gota bromuro de m-metoxibenceno magnesio 1,0 M en tetrahidrofurano (25 ml, 25,0 mmol). El medio de reacción se agitó durante 4 horas a -70°C y después se dejó calentar a 0 °C, se hidrolizó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se evaporaron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía con un cartucho de gel de sílice (eluido con heptano/acetato de etilo, gradiente de 90/10 a 60/40). Se obtuvieron 0.45 g de producto en forma de un aceite incoloro espeso. Rendimiento = 43 %.

Etapa 2:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 2), se preparó la 3-[azido-(3-metoxi-fenil)-metil]-3-metil-oxetano. Rendimiento = 28 %.

Etapa 3:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 3), se preparó la C-(3-metoxi-fenil)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina. Rendimiento = 64 %.

Etapa 4:

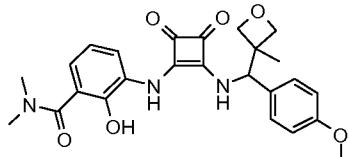
De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 7), se preparó la 3-(2-[(3-metil-oxetan-3-il)-(3-metoxi-fenil)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida. Rendimiento = 76 %, HPLC 94.3 %, ES+ [466].

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1.09 (s, 3H); 2.95 (s, 6H); 3.77 (s, 3H); 4.18 (d, 1H); 4.29 (d, 1H); 4.74 (t, 2H); 5.58 (d, 1H); 6.82-6.93 (m, 5H); 7.34 (t, 1H); 8.74 (d, 1H); 9.40 (s, 1H); 10.05 (s, 1H).

55

EJEMPLO 29**Preparación de la 3-(2-{{(3-metil-oxetan-3-il)-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida**

5



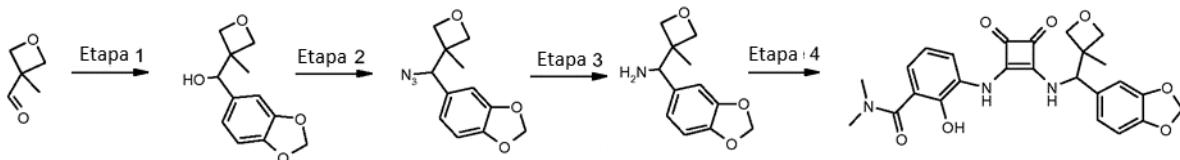
De forma análoga al Ejemplo 28, (etapas 1 a 4), se preparó la 3-(2-{{(3-metil-oxetan-3-il)-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida. HPLC 98.97 %, ES+[465].

10

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,28 (s, 3H); 2.95 (s, 6H); 3.75 (s, 3H); 4,18 (d, 1H); 4,29 (d, 1H); 4.67 (d, 1H); 4.72 (d, 1H); 5,56 (d, 1H); 6.88 (d, 2H); 6.97 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7.72-7.74 (m, 1H); 8.74 (d, 1H); 9,40 (s, 1H)

EJEMPLO 30

15

Preparación de la 3-(2-{{[benzo[1,3]dioxol-5-il-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida

20

Etapa 1:

De forma análoga al Ejemplo 28, (etapa 1), se preparó el benzo[1,3]dioxol-5-il-(3-metil-oxetan-3-il)-metanol. Rendimiento = 62 %.

25

Etapa 2:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 2), se preparó la C-benzo[1,3]dioxol-5-il-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilazida. Rendimiento = 33 %.

30

Etapa 3:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 3), se preparó la C-benzo[1,3]dioxol-5-il-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina. Rendimiento = 99 %.

35

Etapa 4:

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapa 7), se preparó el 3-(2-{{[benzo[1,3]dioxol-5-il-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida. Rendimiento = 57 %, HPLC 98.0 %, ES+ [480].

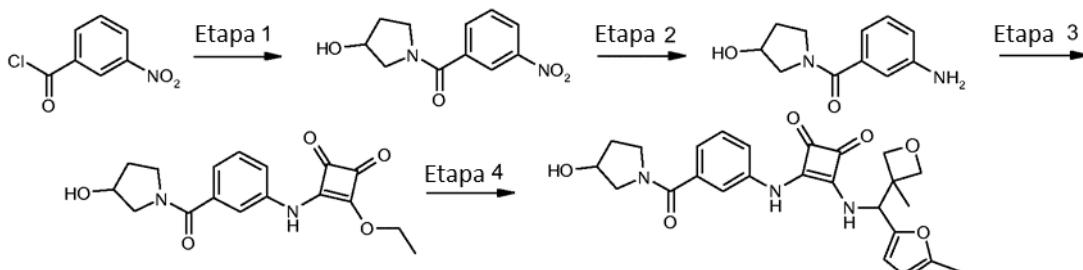
40

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,29 (s, 3H); 2.95 (s, 6H); 4,17 (d, J=6.0 Hz, 2H); 4,28 (d, J=6.1 Hz, 2H); 4,68-473 (m, 2H); 5,51 (d, J=9.8 Hz, 2H); 6,03 (s, 2H); 6.74-6.77 (m, 1H); 6.84-6.95 (m, 4H); 7.71-7.73 (m, 1H); 8.70 (d, 1H); 9,40 (s, 1H); 10,05 (s, 1H).

45

EJEMPLO 31**Preparación de la 3-[3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

5

Etapa 1:10 **(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona**

A una solución de 3,71 g de cloruro de 3-nitro-benzoilo (20 mmol) en 40 ml de diclorometano enfriado a 0°C se añadieron 2,22 g de trietilamina (20 mmol) seguido de 1,74 g, de pirrolidin-3-ol (20 mmol). El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluyó con 50 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó con 50 ml de una solución de ácido clorhídrico 1 N y después con 50 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. Se obtuvieron 3,78 g de (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona, que se utilizaron sin purificación adicional en la etapa siguiente. Rendimiento = 80 %.

20 Etapa 2:**(3-Aminofenil)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona**

Una mezcla de 2,36 g de (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-(3-nitro-fenil)-metanona en 40 ml de etanol y en presencia de 300 mg de paladio al 10% sobre carbono se agitó bajo presión atmosférica de hidrógeno durante 2 días. El medio de reacción se filtró con celite y se lavó con 50 ml de etanol. El disolvente se concentró hasta 30 ml. Esta solución de (3-aminofenil)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona se utilizó en la etapa siguiente. Rendimiento supuesto = 100%.

Etapa 330 **3-Etoxi-4-[3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona:**

Una mezcla de 30 ml de la solución de (3-aminofenil)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona en etanol y de 6,81 g de 3,4-dietoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona (40,0 mmol, 2,5 eq.) se calentó a 60°C durante la noche. El medio de reacción se evaporó, y el residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice y se eluyó con heptano/acetato 4/1, 2:1 después con diclorometano/metanol (6%). Se obtuvieron 3,03 g de 3-etoxi-4-[3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona. Rendimiento = 63 %.

Etapa 440 **3-[3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

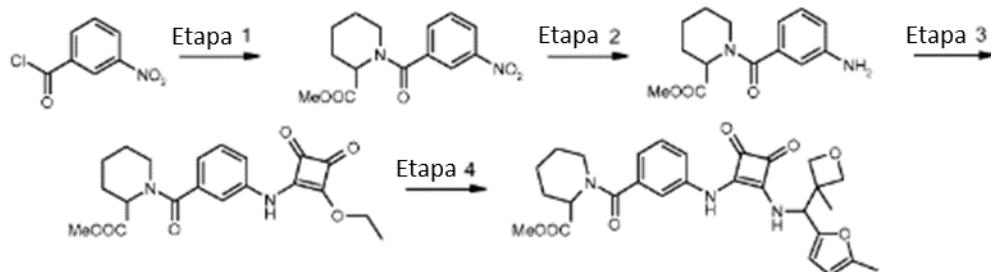
Una mezcla de 314 mg (1.73 mmol, 1,2 eq.) de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina y 500 g (1.44 mmol, 1 eq.) de 3-etoxi-4-[2-hidroxi-3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-ciclobut-3-eno-1,2-diona en 15 ml de metanol se calentó a 50°C durante 6 días. El medio de reacción se evaporó, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice HP (columna RediSep Rf Gold 40 g, Spot II) y se eluyó con diclorometano / metanol (gradiente).

50 Se obtuvieron 388 mg de 3-[3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento = 58 %, Tf= 242-245°C, LC/MS: 98.24 % [465]

55 ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,32 (s, 3H); 1,79-1,94 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 3,35-3,43 (m, 2H); 3,50-3,62 (m, 2H); 4,23-4,32 (d, J=37.7 Hz, 1H); 4,29 (dd, J=6.2 Hz, 2H); 4,6 (dd, J=24.9 Hz, 2H); 4,95 (d, 1H); 5,59 (d, J=9.6 Hz, 1H); 6,06 (dd, J=3.0 Hz, 1H); 6,28 (d, J=3,1 Hz, 1H); 7,16 (dd, J=7.3 Hz, 1H); 7,40-7,47 (m, 2H); 7,64 (s, 1H); 8,27 (d, J=6.6 Hz, 1H); 9,80 (s, 1H).

EJEMPLO 32**Preparación de la 1-[3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-piperidina-2-carboxilato de metilo**

5

Etapa 1:

De forma análoga al Ejemplo 31, (etapa 1), se preparó el 1-(3-nitro-benzoil)-piperidina-2-carboxilato de metilo. Rendimiento = 84 %.

10

Etapa 2:

De forma análoga al Ejemplo 31, (etapa 2), 1-(3-amino-benzoil)-piperidina-2-carboxilato de metilo. Rendimiento = 99 %.

15

Etapa 3:

De forma análoga al Ejemplo 31, (etapa 3), se preparó el 1-[3-(2-etoxy-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-piperidina-2-carboxilato de metilo. Rendimiento = 81 %.

20

Etapa 4:

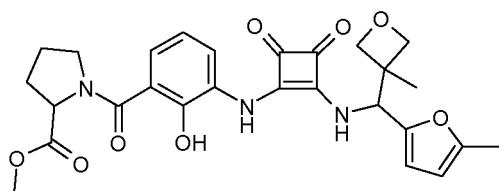
De forma análoga al Ejemplo 31, (etapa 4), se preparó el 1-[3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-piperidina-2-carboxilato de metilo. Rendimiento = 52 %, Tf = 130-132 °C, LC/MS: 97.12 % [521]

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,27 (m, 1H); 1,32 (s, 3H); 1,41-1,52 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 3,66-3,73 (d, 3H); 4,30 (dd, J=6.2 Hz, 1H); 4,6 (dd, J=24.6 Hz, 2H); 5,58 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6,06 (dd, J=3.0 Hz, 1H); 6,28 (d, J=3,1 Hz, 1H); 7,03 (m, 1H); 7,42-7,51 (m, 3H); 7,64 (s, 1H); 8,27 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9,80 (s, 1H).

30

EJEMPLO 33**Preparación del 1-[3-(2-[(5-Metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo**

35



De forma análoga al Ejemplo 31, (etapas 1 a 4), se preparó el 1-[3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo.

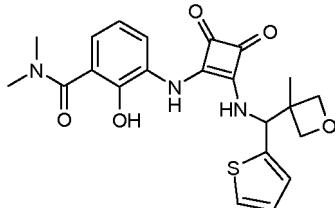
40

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,33 (s, 3H); 1,86-1,92 (m, 3H); 2,20-2,30 (m, 1H); 2,26 (s, 3H); 3,54-3,59 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 4,29-4,30 (dd, 2H); 4,47-4,51 (1H); 4,58 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4,64 (d, J=6.3 Hz, 1H); 5,58 (d, J=9.8 Hz, 1H); 6,06 (m, 1H); 6,28 (d, 1H); 7,18 (d, J=7.5 Hz, 1H); 7,42-7,44 (m, 1H); 7,52-7,54 (m, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,09-7,11 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9,81 (s, 1H).

45

EJEMPLO 34**Preparación de la 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(3-metil-oxetan-3-il)-tiofen-2-il-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida**

5



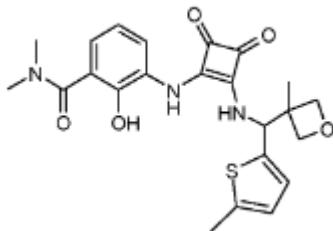
De forma análoga al Ejemplo 28, (etapas 1 a 4), se preparó la 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(3-metil-oxetan-3-il)-tiofen-2-il-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida. HPLC 96,6% ES+ [441]

10

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,35 (s, 3H); 2.89 (s, 6H); 4,31-4,34 (m, 2H); 4,65-4,69 (m, 2H); 5.95 (d, 1H); 6.88-6.92 (m, 2H); 7,02-7,07 (m, 2H); 7,53-7,55 (d, 1H); 7,74-7,76 (m, 1H); 8,82 (d 1H); 9,45 (s, 1H).

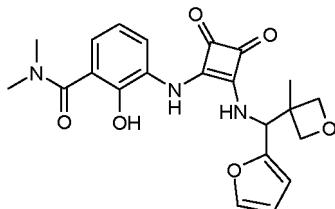
EJEMPLO 35

15

Preparación de la 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(3-metil-oxetan-3-il)-(5-metil-tiofen-2-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida.

20 De forma análoga al Ejemplo 1 (etapas 1 a 7) y a partir del 2-bromo-5-metiltiofeno, se preparó la 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(3-metil-oxetan-3-il)-(5-metil-tiofen-2-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida. HPLC 98.7 %, ES+ [457].

25 ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,35 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 2,94 (s, 6H); 4,29-4,33 (m, 2H); 4,62-4,67 (m, 2H); 5,84 (d, J=9,7 Hz, 1H); 6,71-6,72 (m, 1H); 6,79 (m, 1H); 6,87-6,90 (d, 2H); 7,73-7,75 (m, 1H); 8,75 (d 1H); 9,43 (s, 1H); 10,00 (s, 1H);

EJEMPLO 36**Preparación de la 3-(2-[(furan-2-il-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1 enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida.**

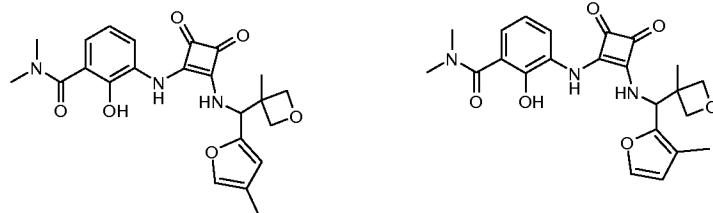
35 De forma análoga al Ejemplo 1 (etapas 1 a 7), se preparó la 3-(2-[(furan-2-il-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1 enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida.

HPLC 96.8 %, ES-[424].

40 ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,30 (s, 3H); 2,94 (s, 6H); 4,31 (d, J=6.2 Hz, 2H); 4,62 (d, J=6.3 Hz, 1H); 4,67 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5,71 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6,41 (d, J=3.2 Hz, 1H); 6,48 (m, 1H); 6,87-6,92 (m, 2H); 7,71 (m, 1H); 7,75-7,78 (m, 1H); 8,85 (d, J=9.7 Hz, 1H); 9,46 (s, 1H); 10,00 (s, 1H);

Ejemplo 37a y 37b

Preparación de (a) 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(4-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida y de (b) 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(3-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida.



De forma análoga al Ejemplo 1 (etapas 1 a 7), y a partir de la litiación del 3-metilfuraneo que no es regioselectiva, y que se produce en las posiciones 5 y 2, se prepararon la 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(4-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida y la 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(3-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida. Sabiendo que la separación de los regiosímeros se realizó en la etapa de la azida mediante cromatografía con gel de sílice y elución con heptano/acetato de etilo 95/5.

2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(4-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3A-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida:

HPLC 93.8 %, ES+ [440]

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1.30 (s, 3H); 1.97 (s, 3H); 2.95 (s, 6H); 4.30 (d, J=6.1 Hz, 1H); 4.60 (d, J=6.1 Hz, 1H); 4.66 (d, J=6.0 Hz, 1H); 5.65 (d, J=12.2 Hz, 1H); 6.29 (s, 1H); 6.89-6.92 (m, 2H); 7.45 (s, 1H); 7.77 (m, 1H); 8.82 (d, J=9.6 Hz, 1H); 10.05 (s, 1H).

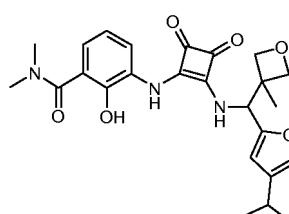
2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(3-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida:

HPLC 88,00% +12%, ES+ [440]

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1.30 (s, 3H); 2.02 (s, 3H); 2.94 (s, 6H); 4.27 (d, J=6.1 Hz, 1H); 4.31 (d, J=6.3 Hz, 1H); 4.48 (d, J=6.1 Hz, 1H); 4.76 (d, J=6.1 Hz, 1H); 5.63 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6.36 (s, 1H); 6.87-6.91 (m, 2H); 7.61 (s, 1H); 7.75 (m, 1H); 9.00 (d, J=9.6 Hz, 1H); 9.49 (s, 1H).

EJEMPLO 38

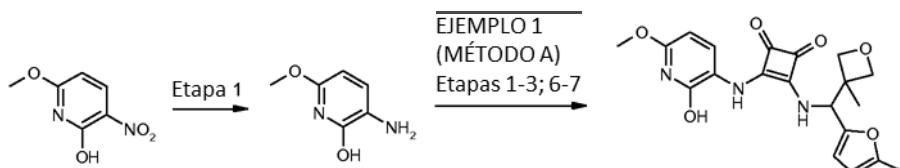
Preparación de la 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(4-isopropil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida



De forma análoga al Ejemplo 1 (etapas 1 a 7), y a partir de 3-isopropilfurano, se preparó la 2-hidroxi-3-(2-[(4-isopropil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-N,N-dimetil-benzamida. HPLC 97.2 %, ES-[466]. ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1.14 (d, J=6.8 Hz, 3H); 1.30 (s, 3H); 6.68-2.73 (m, 1H); 2.94 (s, 6H); 4.29-4.31 (m, 2H); 4.60 (d, J=6.3 Hz, 1H); 4.65 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5.67 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6.37 (s, 1H); 6.87-6.90 (m, 2H); 7.44 (s, 1H); 7.76-7.79 (m, 1H); 8.84 (d, J=9.7 Hz, 1H); 9.46 (se, 1H); 10.00 (s, 1H).

EJEMPLO 39**Preparación de la 3-(2-hidroxi-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-4-{[(é-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-mé-thil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

5

**Etapa 1:****10 3-Amino-6-metoxi-1H-piridin-2-ona.**

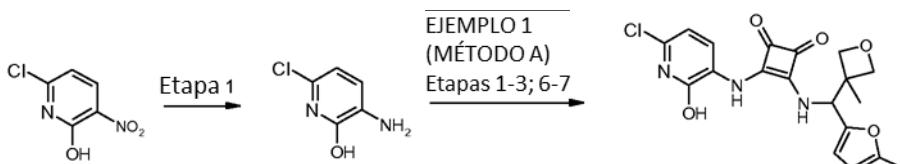
1,0 g de 6-metoxi-3-nitro-1H-piridin-2-ona (5,88 mmol) se disolvió en 16 ml de metanol. La solución se desgasificó, después se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,10 g, 10% en masa). El medio de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a 40°C durante 4 horas. El medio de reacción se filtró con celite y se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice, y se eluyó con diclorometano / metanol 95/5. Se aislaron 0,30 g del compuesto. Rendimiento = 36 %.

De forma análoga al Ejemplo 1 (etapas 1 a 3, 6 y 7), se preparó la 3-(2-hidroxi-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-4-{[(é-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-mé-thil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona. HPLC 98.8 %, ES-[399].

20 ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,30 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,26-4,29 (m, 2H); 4,56 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4,63 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5,62 (d, J=9.8 Hz, 1H); 6,05-6,06 (m, 1H); 6,23-6,24 (m, 12H); 8,00 (d, J=8.2 Hz, 1H); 9,40 (s, 1H).

25 EJEMPLO 40**Preparación de la 3-(6-cloro-2-hidroxi-piridin-3-ilamino)-4-{[(é-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-mé-thil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

30

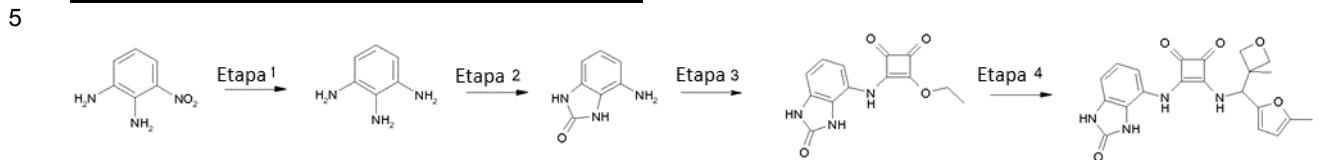
**Etapa 1:****35 3-Amino-6-cloro-1H-piridin-2-ona**

A una solución de 1,0 g de 6-cloro-3-nitro-1H-piridin-2-ona (5,73 mmol) en 15 ml de acetato de etilo se añadió en partes 9,2 g de cloruro de estaño dihidrato (40,7 mmol, 7 eq.). El medio de reacción se calentó a temperatura de refluxo durante 3 horas, se enfrió, y después se diluyó con 60 ml de acetato de etilo y se neutralizó con 14 g de bicarbonato de sodio (polvo). El medio de reacción se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo (2 x 15 ml) y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice, y se eluyó con diclorometano / metanol 95/5. Se obtuvieron 0,60 g de producto en forma de un sólido de color beige. Rendimiento = 72 %.

40 De forma análoga al Ejemplo 1 (etapas 1 a 3, 6 y 7), y a partir de 6-cloro-3-nitro-1H-piridin-2-ona, se preparó la 3-(6-cloro-2-hidroxi-piridin-3-ilamino)-4-{[(é-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-mé-thil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona. HPLC 94.8 %, ES-[402].

45 ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,37 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 4,33-4,35 (m, 2H); 4,62 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4,68 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5,68 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6,12 (s, 1H); 6,31 (s, 1H); 8,18 (s, 2H); 9,00 (s, 1H); 9,59 (s, 1H); 12,70-13,00 (s, 1H).

50

EJEMPLO 41**Preparación de la 3-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona****Etapa 1:****10 Benceno-1,2,3-triamina**

Una solución de 3-nitro-benceno-1,2-diamina 0,05 mol/l en metanol se introdujo en el H-Cube en un cartucho de paladio sobre carbono con un caudal de 1ml/min. Al cabo de una hora y media, el producto quedó completamente hidrogenado. El disolvente se concentró. Se obtuvieron 450,7 g de benceno-1,2,3-triamina en forma de un aceite de color verde. Rendimiento >100%.

Etapa 2:**20 4-Amino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona**

20 0.53 g (6.5 mmol, 2 eq.) de N-N'-carbonildiimidazol se añadieron en porciones a 450,7 mg (3,24 mmol, 1 eq.) de benceno-1,2,3-triamina disueltos en 30 ml de acetonitrilo. El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se calentó a 70 °C durante la noche. La reacción se detuvo mediante adición de 50 ml de agua, y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio. Los disolventes se evaporaron y después, el residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (dclorometano/metanol/amoniaco: 95/5/2). Se obtuvieron 229,9 mg de 4-amino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona. Rendimiento = 42 %.

Etapa 3:**30 3-Etocio-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

30 A una solución de 0,59 g de 4-amino-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (4,0 mmol, 1 eq.) en 21 ml de etanol se añadieron 0,86 ml de 3,4-dietoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona (5,9 mmol, 1.5 eq.). El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días (formación de un precipitado). Se añadió etanol para favorecer la precipitación, y el precipitado se filtró, se lavó con éter diétilico y se secó al vacío a 45 °C. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice, y se eluyó con dclorometano / metanol 90/10. Se obtuvieron 0,42 g de producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento = 38.6 %.

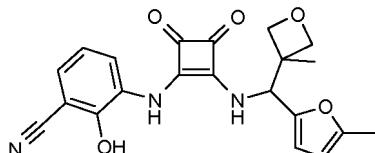
40 Etapa 4:**45 3-[(5-Metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona.**

45 A una solución de 0,41 g de 3-etoxy-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona (1,50 mmol, 1 eq.) en 8 ml de metanol se añadieron 0,33 g de C-(5-Metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina (1,80 mmol, 1.2 eq.). El medio de reacción se calentó a 65 °C durante 18 horas. El metanol se evaporó, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, y se eluyó con dclorometano/metanol 95/5 con 0,1% de trietilamina. El producto quedó atrapado en la sílice. La pasta obtenida se cristalizó en éter étilico, se filtró y se secó al vacío a 40°C. Se obtuvieron 0,11 g de 3-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino]-4-(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-benzoimidazol-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona. Rendimiento = 18 %. HPLC 94.8 %, ES-[407].

55 ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,32 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 4,28-4,30 (m, 2H); 4,59 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4,66 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5,59 (d, J=8.0 Hz, 1H); 6,07 (m, 1H); 6,27 (m, 1H); 6,75-6,77 (m, 1H); 6,88-6,94 (m, 2H); 8,16 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 10,72-10,75 (m, 2H).

EJEMPLO 42**Preparación del 2-hidroxi-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclo-but-1-enilamino)-benzonitrilo**

5



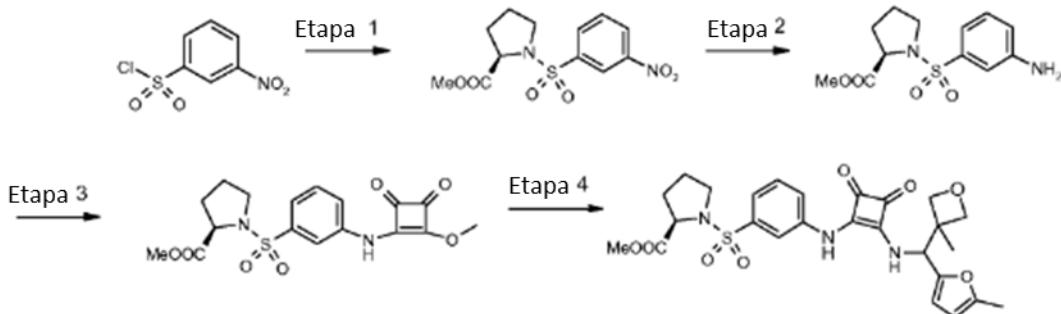
De forma análoga al Ejemplo 1 (etapas 1 a 7), y a partir de 3-amino-2-hidroxibenzonitrilo, se preparó el 2-hidroxi-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzonitrilo. HPLC 96,13% ES-[393].

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,32 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 4,28-4,30 (m, 1H); 4,57 (d, J=6.3 Hz, 1H); 4,64 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5,63 (d, J=9.8 Hz, 1H); 6,02 (m, 1H); 6,26 (d, J=3,1 Hz, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 8,03 (d, 1H); 9,85 (d, 1H); 9,50 (s, 1H).

15

EJEMPLO 43**Preparación del (R)-1-[3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo**

20

**Etapa 1:****(R)-1-(3-Nitro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo**

A una solución de 2,56 g de cloruro de 3-nitrobenceno sulfonilo y de 1,91 g de clorhidrato de (R)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en 30 ml de diclorometano (30 ml) enfriado a 0°C se añadieron gota a gota 3,38 ml de trietilamina durante 30 minutos. El medio de reacción se dejó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El medio de reacción se diluyó con 50 ml de diclorometano, se lavó con una solución de hidrogenofosfato de sodio 1 M (2 x 50 ml) y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. Se obtuvieron 3,00 g de (R)-1-(3-nitro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo, que utilizaron en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2:**(R)-1-(3-Amino-4-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo**

Una mezcla de 3,0 g de (R)-1-(3-nitro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en 40 ml de metanol y en presencia de 300 mg de paladio al 10% sobre carbono (10% en masa) se agitó bajo presión atmosférica de hidrógeno durante la noche. El medio de reacción se filtró con celite y se lavó con metanol. El disolvente se evaporó. Se obtuvieron 2,80 g de (R)-1-(3-amino-4-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo, que utilizaron en la etapa siguiente sin purificación. Rendimiento = 100 %.

45

Etapa 3:**(R)-1-[3-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo**

5 Una mezcla de 2,54 g de (R)-1-(3-amino-4-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo y de 5,68 g de 3,4-dimetoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona en 50 ml de metanol se calentó a 60°C durante la noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice y se eluyó con heptano/acetato de etilo (4:1, 2:1 y acetato de etilo puro). Se obtuvieron 0,92 g de (R)-1-[3-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo. Rendimiento = 23 %.

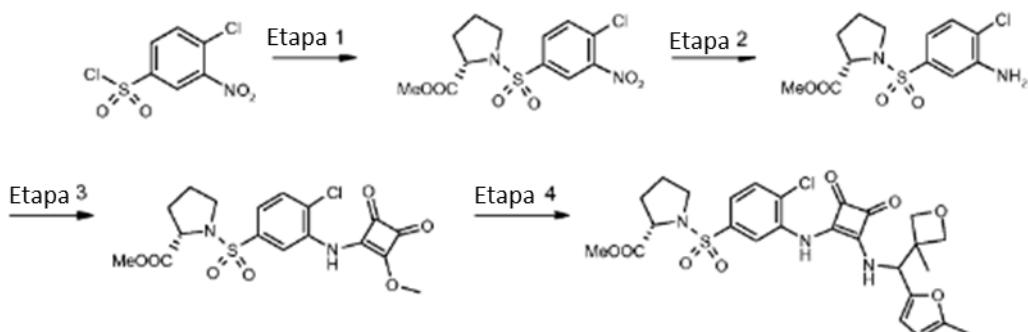
10

Etapa 4:**(R)-1-[3-(2-{{(5-Metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil}-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo**

15 Una mezcla de 408,4 mg de (R)-1-[3-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo y de 350 mg de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina en 30ml de etanol se calentó a 60°C durante la noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se capturó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó dos veces con una solución de hidrogenofosfato de potasio 1 M. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. Se obtuvieron 432 mg de (R)-1-[3-(2-{{(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil}-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo. Rendimiento = 79 %

EJEMPLO 44

25 **Preparación de la (8)-1-[4-cloro-3-(2-{{(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil}-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo**

Etapa 1:

30 (S)-1-(4-cloro-3-nitro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
A 0°C, una solución de 0,647 g (3,9 mmol) de clorhidrato de (S)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en 6 ml de agua se añadieron a 0,83 g de carbonato de sodio (7,8 mmol, 2 eq.) y después, en porciones, 1,0 g (3,9 mmol) de cloruro de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonil. El medio se agitó a 0°C durante 4 horas. El medio de reacción se diluyó con acetato de etilo y se llevó a pH5-6 con HCl 2N. Tras la extracción, la fase acuosa se basificó con bicarbonato de sodio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. Se obtuvieron 1,22 g (90 %) de producto.
40 Rendimiento = 90 %.

Etapa 2:**(S)-1-(3-Amino-4-cloro-bencenosulfonil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo**

45 A una solución de 1,21 g de 4-cloro-N-N-dimetil-3-nitro-bencenosulfonamida (3,47 mmol) en 9 ml de acetato de etilo se añadieron en porciones 5,56 g de cloruro de estaño dihidrato (24,63 mmol, 7 eq.). El medio de reacción se calentó a temperatura de refluo durante 3 horas, se enfrió, y después se diluyó con 12 ml de acetato de etilo y se neutralizó con 2,50 g de bicarbonato de sodio. El medio de reacción se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo (2 x 15 ml) y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice, y se eluyó con diclorometano / metanol 50/50. Se obtuvieron 0,622 g de producto en forma de un sólido de color beige. Rendimiento = 56 %.

Etapa 3:

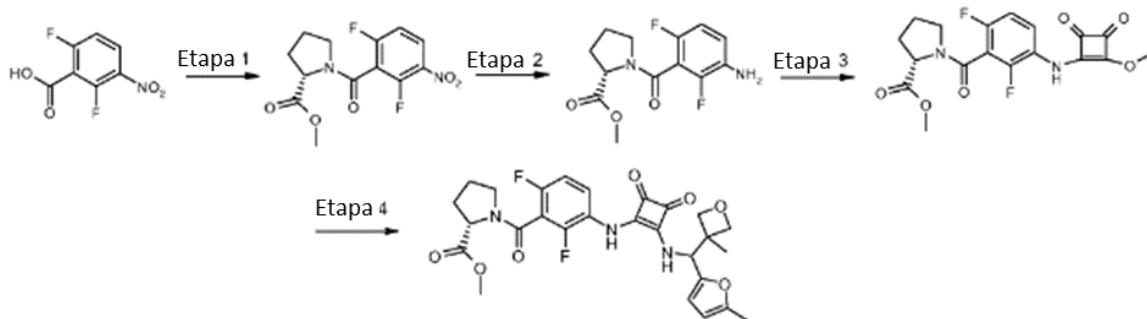
De forma análoga al Ejemplo 44 (etapa 3), se preparó el (S)-1-[3-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo. Rendimiento = 32 %.

5

Etapa 4:

De forma análoga al Ejemplo 44 (etapa 4), se preparó el (S)-1-[4-cloro-3-(2-{[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo. Rendimiento = 87 %, HPLC 95.3 %, ES-[576].

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,34 (s, 3H); 1,55-1,70 (m, 1H); 1,75-1,93 (m, 2H); 1,95-2,10 (m, 1H); 2,27 (s, 3H); 3,20-3,33 (m, 1H); 3,35-3,50 (m, 1H); 3,67 (s, 1H); 4,29-4,32 (m, 2H); 4,45-4,55 (m, 1H); 4,59 (d, J=6.0 Hz, 1H); 4,65 (d, J=6.0 Hz, 1H); 5,65 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6,09 (s, 1H); 6,30 (d, J=3.0 Hz, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,75 (d, J=8.3 Hz, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,80 (d, 1H); 9,57 (s, 1H).

EJEMPLO 45Preparación del (8)-1-[2,6-0fluoro-3-(2-{[(ë-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metiloEtapa 1:**(S)-1-(2,6-difluoro-3-nitro-benzoil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo**

Una solución de 1,82 g (8,94 mmol) de ácido 2,6-difluoro-3-nitro-benzoico en 36 ml de cloruro de tionilo se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas y media. El medio de reacción se concentró y se evaporó simultáneamente dos veces con tolueno. El residuo obtenido se disolvió en 50 ml de diclorometano bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 1,48 g (8,94 mmol) de clorhidrato de (S)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo y el medio de reacción se enfrió a 0°C. a continuación se añadieron 2,75 ml (19,67 mmol, 2,2 eq.) de trietilamina gota a gota. 22 horas después, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó de nuevo con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después otras dos veces más con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después otras dos veces con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 2,52 g. Rendimiento = 83 %.

Etapa 2:**(S)-1-(3-Amino-2,6-difluoro-benzoil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo**

A una solución de 2,52 g de (S)-1-(2,6-difluoro-3-nitro-benzoil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron 0,71 g (28% en masa) de paladio al 10% sobre carbono. El medio de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El medio de reacción se filtró con celite y se concentró. El residuo se utilizó tal cual en la etapa siguiente.

Etapa 3:**(S)-1-[2,6-difluoro-3-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo**

Una mezcla de (S)-1-(3-amino-2,6-difluoro-benzoil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (preparado anteriormente) y de 4,20 g (29,55 mmol) de 3,4-dimetoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona disueltos en 50 ml de metanol se calentó a 60°C durante una hora, y después se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El medio de reacción se concentró, y

el residuo (6,29 g) se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna preempaquetada de 300 g, se eluyó con heptano/acetato de etilo de 70% à 100% de acetato de etilo). Se obtuvieron 2,30 g de (S)-1-[2,6-difluoro-3-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo. Rendimiento = 79 %.

5 Etapa 4:

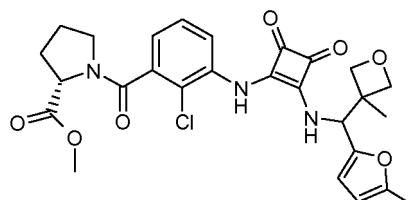
(S)-1-[2,6-difluoro-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

- 10 Una mezcla de 500 mg (1,27 mmol) de (S)-1-[2,6-difluoro-3-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo y de 344 mg (1,90 mmol, 1,5 eq.) de C-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina en 25 ml de metanol se calentó a 60°C y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El medio de reacción se concentró. El residuo se capturó con acetato de etilo y se lavó dos veces con una solución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio 1 M. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 0,64 g de (S)-1-[2,6-difluoro-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo. Rendimiento = 93 %, Tf= 122°C.
- 15

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): (presencia de dos confórmeros, descripción del confórmero principal): 1,33 (s, 3H); 1.80-2.10 (m, 3H); 2,15-2,35 (m, 4H); 3,30-3,50 (m, 2H); 3.68 (s, 3H); 4,28-4.31 (m, 2H); 4,53-4,58 (m, 2H); 4.64 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5.61 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6,07 (d, J=2.0 Hz, 1H); 6,28 (d, J=2.9 Hz, 1H); 7,28 (t, J=8.4 Hz, 1H); 7.95-8.15 (m, 1H); 8,55-8,65 (m, 1H); 9.68 (m, 1H).

EJEMPLO 46

25 **Preparación de la (8)-1-[2-cloro-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo**



30 Etapa 1:

De forma análoga al Ejemplo 46 (etapa 1), se preparó el (S)-1-(2-cloro-3-nitro-benzoil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo.

35 Etapa 2:

Una solución de 2,64 g de (S)-1-(2-cloro-3-nitro-benzoil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo y de 10,0 g de cloruro de estaño en 60 ml de metanol se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora. El medio de reacción se filtró, y el filtrado se concentró hasta la mitad de su volumen y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. se obtuvieron 2,20 g de (S)-1-(3-amino-2-cloro-benzoil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo . Rendimiento = 92 %.

Etapas 3:

45 De forma análoga al Ejemplo 46 (etapa 3), se preparó el (S)-1-[2-cloro-3-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo.

Etapas 4:

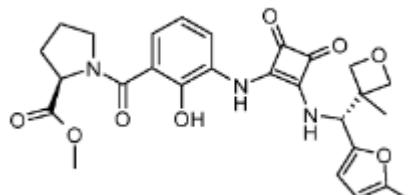
50 De forma análoga al Ejemplo 46 (etapa 4), se preparó el (S)-1-[2-cloro-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo. Rendimiento = 83 %. Tf = 148-158°C LC/MS: 99.47 % [541].

55 ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): (presencia de dos confórmeros, descripción del confórmero principal): 1,35 (s, 3H); 1.80-2.05 (m, 3H); 2,15-2,35 (m, 4H); 3,20-3,30 (m, 2H); 3.70 (s, 3H); 4,30 (t, J=6.2 Hz, 2H); 4,49-4,52 (m, 1H); 4,58 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4.65 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5.65 (d, J= ,7 Hz, 1H); 6,08 (dd, J=3.0-0.9 Hz, 1H); 6,29 (d, J=3.0 Hz, 1H); 7,06 (d, J=7.4 Hz, 1H); 7,43 (t, J=7.9 Hz, 1H); 7.67 (d, J=8.2 Hz, 1H); 8.77 (d, J=9.9 Hz, 1H); 9,46 (s, 1H).

EJEMPLO 47

Preparación de la (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-énilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo:

5



De forma análoga al Ejemplo 7 (etapas 1 a 4), se preparó el (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-énilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo. Tf = 140°C, HPLC: 99,31%, ES+ [524]

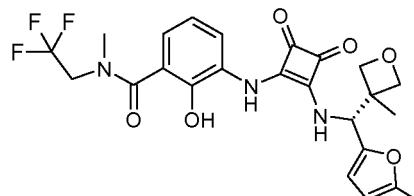
10

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): presencia de dos confórmeros, descripción del confórmero mayoritario a aproximadamente 80 %: 1,32 (s, 3H), 1.80-2.00 (m, 3H), 2,15-2,35 (m, 4H), 3,55-3,75 (m, 5H), 4,27-4,30 (m, 2H), 4,50-4,60 (m, 2H), 4,65 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 3.1 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7,14 (dl, J = 7.52 Hz, 1H), 7,86 (dl, J = 7.8 Hz, 1H), 8,84 (dl, J = 9.72 Hz, 1H), 9,49 (sl, 1H).

15

EJEMPLO 48

Preparación de la 2-hidroxi-N-metil-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-énilamino)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzamida:



25

De forma análoga al Ejemplo 7 (etapas 1 a 4), se preparó la 2-hidroxi-N-metil-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-énilamino)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzamida. Tf = 123 °C, HPLC: 99.53 %, ES+ [508]

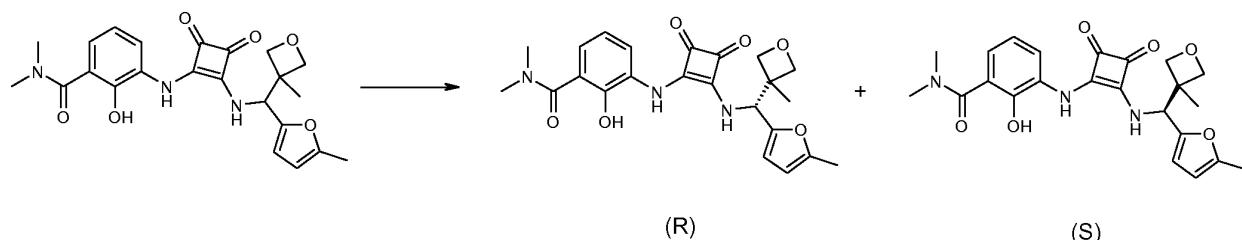
30

¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2.85-3.15 (m, 3H), 3.90-4.45 (m, 4H), 4,58 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 3,0, J = 3.0 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 7,6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 9,45-9,55 (m, 1H), 9.75-10.00 (m, 1H).

EJEMPLO 49

35

Preparación de la 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida



40

A partir de la 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida obtenida en el ejemplo 1, se realizó una separación quiral sobre 130 mg solubilizados en 4 ml de etanol.

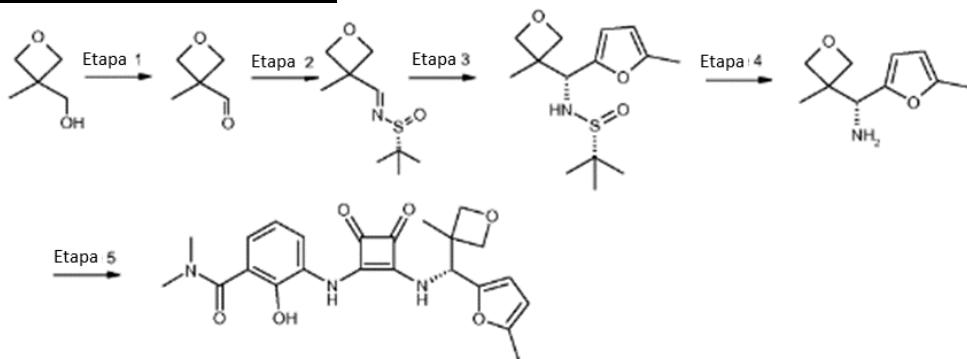
La separación se realiza en una columna Chiralpack IA eluida con heptano/etanol (90/10) durante 80 minutos con un caudal de 12 ml/min. Las inyecciones fueron de 800 μ l (15-20 mg). Se obtuvieron dos fracciones de 23 mg de cada enantiómero:

- 5 - enantiómero (R)-: 27,1 min , LC/MS: 99,8% [439],
 - enantiómero (S)-: 33.7 min, LC/MS: 99.5 % [439].

10 ^1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) enantiómero (R)- o (S)-: 1,32 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2.94 (s, 6H); 4,29 (dd, $J=6.2$ Hz, 2H); 4,6 (dd, $J=28.8$ Hz, 2H); 5.6 (d, $J=9.7$ Hz, 1H); 6,06 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J=3.1$ Hz, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.76 (q, $J=9.5$ Hz, 1H); 8.83 (d, $J=9.8$ Hz, 1H); 9,46 (s, 1H).

EJEMPLO 50

Preparación de la 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-{[(R)-5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida



Etapa 1 (Método a)

20 **3-Metil-oxetano-3-carbaldehido**

6,8 ml (80 mmol, 1,6 eq.) de cloruro de oxalilo se añadieron gota a gota a una solución de 135 ml de diclorometano enfriado a -78 °C (baño de acetona/carboglace) seguido de 12 ml de dimetilsulfóxido (0,17 mol, 3,3 eq.) gota a gota (atención, fuerte desprendimiento de gas tóxico de monóxido de carbono). El medio de reacción se agitó durante 15 minutos a -78°C. Una solución de 5,0 ml (50 mmol, 1 eq.) de (3-metiloxetan-3-il)-metanol en 110 ml de diclorometano se añadió gota a gota 30 minutos a -78 °C (la temperatura del medio de reacción alcanzó los -55°C) y el medio de reacción se agitó a -70°C durante 1 hora y media. 44 ml de *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 mol, 5,0 eq.) se añadieron gota a gota (la temperatura del medio de reacción alcanzó los -25°C). El baño de enfriamiento se retiró, y el medio de reacción se dejó calentar suavemente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutes (rendimiento similar dejando agitar durante la noche). La reacción se detuvo por adición de 150 ml de una solución de bisulfato de sodio al 10% con fuerte agitación, y comprobando que el pH de la fase acuosa sea inferior a 5. El medio de reacción se vertió sobre 200 ml de diclorometano y se decantó. 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio se añadieron a la fase acuosa, que se extrajo después con diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron (260 mm Hg, 34,6 kPa, baño María a 40°C). Se obtuvieron 41,5 g de producto bruto. (Fue importante no concentrar demasiado, porque el aldehído formado era muy volátil).

Etapa 1 (Método b)

40 **3-Metil-oxetano-3-carbaldehido**

Una solución de (3-metiloxetan-3-il)-metanol (20,4 g, 0,2 mol) en 200 ml de diclorometano se añadió gota a gota a una mezcla de clorocromato de piridinio (68,9 g, 0,32 mol) y de celite (20,4 g) en 700 ml de diclorometano. El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El medio de reacción se filtró con 250 g de sílice y se eluyó con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a 30°C bajo □500 mBar (66,7 kPa) después 3 veces durante 30 segundos a 10 °C bajo □30 mBar (4 kPa). Se obtuvieron 12,42 g de 3-metil-oxetano-3-carbaldehido en forma de un aceite volátil de color verde claro. Rendimiento = 62 %.

Etapa 2:**1-(3-metil-oxetan-3-il)-met-(E)-ilidenoamida del ácido (R)-2-Metil-propano-2-sulfínico**

5 18 ml de etóxido de titanio (IV) (86 mmol, 2 eq.) se añadieron a 46 g de 3-metil-oxetano-3-carbaldehído al 9,7% (45 mmol, 1 eq.) enfriados a 5°C. El medio de reacción se agitó durante 10 minutos. 5,73 g de (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (47,3 mmol, 1,1 eq.) se añadieron a lo anterior, y el medio de reacción se agitó durante 16 horas. Se trituraron 5,54 g de sulfato de sodio decahidrato (17,2 mmol) hasta un polvo, y se añadieron al medio de reacción. El medio de reacción se agitó intensamente durante 20 minutos y se añadieron 400 ml de acetato de etilo, y la agitación se mantuvo durante 30 minutos. Se añadieron 100 ml de celite y se añadieron 20 g de sulfato de sodio, y el medio de reacción se agitó durante 10 minutos. La suspensión se filtró en 100 ml de celite y la torta se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida para dar 19,2 g de un aceite marrón que se purificó en una columna de sílice y se eluyó con heptano / acetato de etilo. Se obtuvieron 8,38 g de la 1-(3-metil-oxetan-3-il)-met-(E)-ilidenoamida del ácido (R)-2-Metil-propano-2-sulfínico en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento = 90 %, 81% en dos etapas).

Etapa 3:**[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico**

20 23 ml de n-butil litio 2,7 M en hexano (62 mmol, 1,4 eq.) se añadieron gota a gota durante 5 minutos a una solución de 6,8 ml de 2-metilfurano (75 mmol, 1,7 eq.) en 38 ml de éter di etílico enfriado a 5°C. El baño de hielo se retiró, y la solución de color naranja se agitó durante 1 hora y media a temperatura ambiente. El medio de reacción se enfrió a 5°C y se añadieron 16,0 g de bromuro de magnesio -eterato de etilo sólido (62,1 mmol, 1,4 eq.). Se retiró el baño de hielo, y la suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y se separó en 2 fases tras finalizar la agitación (fase superior de color amarillo pálido y fase inferior marrón con algunos cristales blancos insolubles). En un matraz de tres bocas de 1 l provisto de sistema de agitación mecánica se introdujeron 9,0 g de sulfinilmina (44,3 mmol, 1 eq.) y 240 ml de tolueno. La mezcla se enfrió a -70°C (baño acetona-carboglace) y el reactivo de Grignard se transfirió a la sulfinilmina mediante una cánula durante 30 minutos.

30 El medio de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante 16 horas. El medio de reacción se enfrió a 5°C y se añadieron 100 ml de una solución saturada de cloruro de amonio para hidrolizar el reactivo de Grignard. El medio de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadieron 10 ml de agua para disolver las sales presentes. El medio de reacción se decantó y la fase acuosa se extrajo con t-butil metil éter (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 13,5 g en forma de un aceite de color naranja. El análisis del producto bruto mediante ¹H RMN muestra que hay menos del 5 % de diastereoisómero no deseado. La purificación en columna de sílice y elución con heptano/acetato de etilo permite obtener 11,5 g de [(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de un aceite de color naranja, que cristaliza más tarde. Rendimiento = 91 %).

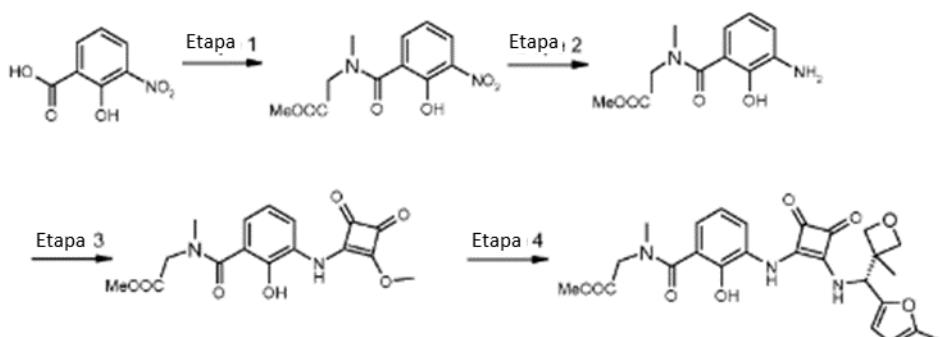
Etapa 4:**C-[(R)-C-(5-Metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)]-metilamina**

45 En un matraz de tres bocas de 1 l provisto de sistema de agitación mecánica se introdujeron 14.5 g de amina protegida (51,0 mmol, 1 eq.) y 255 ml de ciclopentil metil éter (CPME). La mezcla se enfrió a -40°C (baño de acetona-carboglace) y se añadieron 78 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 1,2 M en CPME (94 mmol, 1,85 eq.) gota a gota mediante una cánula durante 30 minutos.

50 El medio de reacción se agitó durante 1 hora y media (temperatura subió a 10°C). Un control CCM (acetato de etilo/heptano 2/1) mostró que quedaba materia prima. El medio de reacción se filtró con celite (300 ml) y la torta se lavó con CPME (4 x 50 ml). El recipiente se cambió, y la torta se lavó con metanol (5 x 100 ml). El filtrado se evaporó para dar 15 g de una pasta de color marrón claro. El análisis del producto bruto mediante ¹H RMN (CD3OD) muestra que queda 10-15% de producto secundario procedente de la apertura del oxetano (2 diastereoisómeros). Se añadieron 200 ml de isopropanol, el sólido se rompió en trozos pequeños, y la suspensión se concentró parcialmente para retirar 75 ml de disolvente. La suspensión se agitó entonces a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró. La torta se lavó con isopropanol (2 x 20 ml). Se obtuvieron 8,9 g de sólido húmedo de color blanco en forma de la sal de clorhidrato, determinada mediante análisis mediante ¹H RMN (CD3OD) 30D). Se obtuvo la amina libre agitando la sal de clorhidrato en una solución de carbonato de sodio 2 M (80 ml) y de t-butil metil éter (100 ml) durante 30 minutos. El medio heterogéneo se decantó, y la fase acuosa se extrajo con t-butil metil éter (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se secó al vacío (ca. 1 mm Hg, 133 Pa) durante 1 hora. Se obtuvieron 5,22 g de producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento = 56 %. [α]_D -12,8 (c = 1,9, CHCl₃).

Etapa 5:**2-Hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida**

5 471 mg (2,6 mmol, 1,3 eq.) de C-(R)-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina se añadieron a 609 mg (2,0 mmol, 1 eq.) de 3-(2-etoxy-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida disuelta en caliente en 40 ml de metanol. El medio de reacción se calentó a 50°C durante 17 horas. El metanol se evaporó, y el residuo (aceite de color verde) se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna puriFlash IR-50SI/80G, Spot II) y se eluyó con diclorometano/metanol (97/3). El sólido amorfó se capturó con éter di etílico para proporcionar un polvo de color amarillo que se recristalizó en n-propanol. Se obtuvieron 519 mg de 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida. Rendimiento = 70 %.

EJEMPLO 51:**Preparación del {[2-hidroxi-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-metil-amino}-acetato de metilo**Etapa 1:**[(2-Hidroxi-3-nitro-benzoil)-metil-amino]-acetato de metilo**

25 A una mezcla de 25,46 g (54,6 mmol, 2 eq.) de hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio y de 5,0 g (27,30 mmol, 1 eq.) de ácido 3-nitrosalicílico en 75,00 ml de diclorometano bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron 18,8 ml (109,2 mmol, 4 eq.) de N,N-diisopropilamina después 7,62 g (54,6 mmol, 2 eq.) de clorhidrato de metilamino-acetato de metilo. El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. El medio de reacción se lavó tres veces con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhídrido, se filtró y se concentró. El residuo (30 g) se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna preempaquetada de 800 g, eluyente heptano/acetato de etilo, de 40 a 100% de acetato de etilo, 200 ml/min).

30 Se obtuvieron 5,85 g de [(2-hidroxi-3-nitro-benzoil)-metil-amino]-acetato de metilo en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento = 79.88 %.

Etapa 2:**[(3-Amino-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-acetato de metilo**

40 Una solución de 5.78 g (21.5 mmol, 1 eq.) de [(2-hidroxi-3-nitro-benzoil)-metil-amino]-acetato de metilo en 75 ml de metanol en presencia de 0,52 g (10% en masa) de Pd/C 10% se agitó bajo presión atmosférica de hidrógeno durante 2 horas y media. El medio de reacción se filtró con celite y el filtrado se evaporó. El residuo (4.78 g) se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna preempaquetada de 300 g, eluyente heptano/acetato de etilo, de 40% à 90 % en acetato de etilo, 120 ml/min). Se obtuvieron 3,92 g de [(3-amino-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-acetato de metilo en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento = 76 %.

45 Etapa 3:**{[2-Hidroxi-3-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-metil-amino}-acetato de metilo**

50 Una mezcla de 3.92 g (16.4 mmol, 1 eq.) de [(3-amino-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-acetato de metilo y de 4,68 g (32,9 mmol, 1 eq.) de 3,4-dimetoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El

disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna preempaquetada de 200 g, eluyente heptano/acetato de etilo 20/80 después 0/100). Se obtuvieron 3,49 g de {[2-hidroxi-3-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-metil-amino}-acetato de metilo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento = 61 %.

5

Etapa 4:

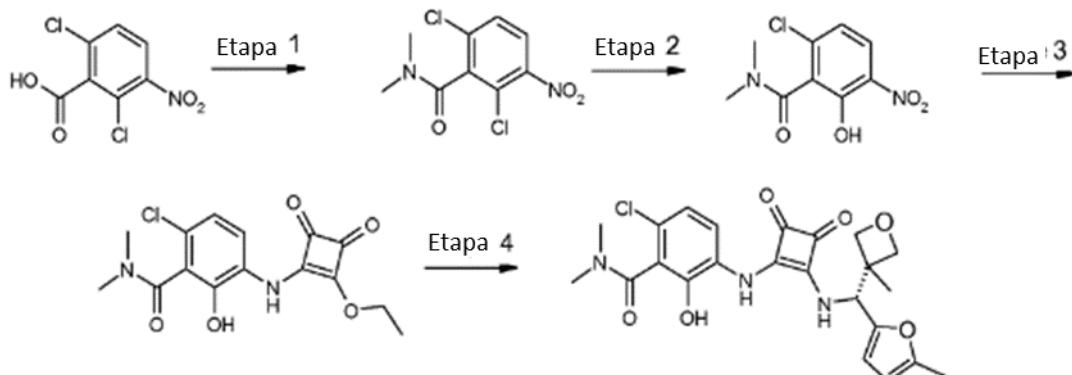
{[2-Hidroxi-3-(2-{{(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-metil-amino}-acetato de metilo

Una mezcla de 371 mg (2.07 mmol, 1,2 eq.) de C-(R)-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina (preparada en el Ejemplo 50, etapas 1 a 4) y de 600 mg (1,7 mmol, 1 eq.) de {[2-hidroxi-3-(2-metoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-metil-amino}-acetato de metilo en 24 ml de metanol se calentó a 60°C durante 16 horas. El metanol se evaporó, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyente diclorometano/acetato de etilo (75/25). La pasta obtenida se cristalizó en éter de etílico y heptano, y se secó al vacío a 40 °C. Se obtuvieron 660 mg del {[2-hidroxi-3-(2-{{(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-metil-amino}-acetato de metilo en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento = 76 %.

20 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,33 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,96 (se, 3H); 3,67 (s, 3H); 4,80 (se, 1H); 4,28 (d, J=6.2 Hz, 2H); 4,29 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4,88 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4,65 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5,65 (d, J=9.8 Hz, 1H); 6,06 (m, 1H); 6,26 (m, 1H); 6,85 (se, 1H); 6.88-6.93 (m, 1H); 7.78 (d, J=7.7 Hz, 1H); 8.83 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9,46 (s, 1H); 9.87 (se, 1H).

25 EJEMPLO 52:

Preparación de la 6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-{{(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida



30

Etapa 1:

2,6-Dicloro-N,N-dimetil-3-nitro-benzamida

35 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 se calentó a temperatura de refluxo durante 2 horas. El medio de reacción se concentró y se evaporó simultáneamente con tolueno. El residuo se capturó en 35 ml de tetrahidrofurano, después, se añadieron 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. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 11,36 g de 2,6-dicloro-N,N-dimetil-3-nitro-benzamida en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento cuantitativo.

45 Etapa 2:

6-Cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-nitro-benzamida

50 A una suspensión de 7,16 g (179,01 mmol; 4,3 eq.) de hidruro de sodio en 250 ml de tetrahidrofurano enfriado a 0°C se 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-nitro-benzamida (41,96 mmol; 1,00 eq.) disueltos en 130,00 ml de tetrahidrofurano. Transcurridos 10 minutos, el medio de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. El medio de reacción se hidrolizó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo (11.82 g) se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna preempaquetada de 300 g, eluyente heptano/acetato de etilo, de 40% à 80 % en acetato de etilo, 150 ml/min). Se obtuvieron 6,10 g de 6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-nitro-benzamida en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento = 59 %

Etapa 3:

10 **6-Cloro-3-(2-Etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida**

Una solución de 5,96 g (24.4 mmol, 1 eq.) de 6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-nitro-benzamida en 100 ml de metanol en presencia de 0,58 g de óxido de planito hidratado se agitó bajo presión atmosférica de hidrógeno durante 3 horas. El medio de reacción se filtró con celite y el filtrado se concentró. La solución obtenida se añadió gota a gota a 8,0 g (48,8 mmol, 2 eq.) de 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona disueltos en 50 ml de metanol. El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía con 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-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida en forma de un sólido de color beige. Rendimiento = 54%

20 Etapa 4:

25 **6-Cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-{{(R)}-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil}-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida**

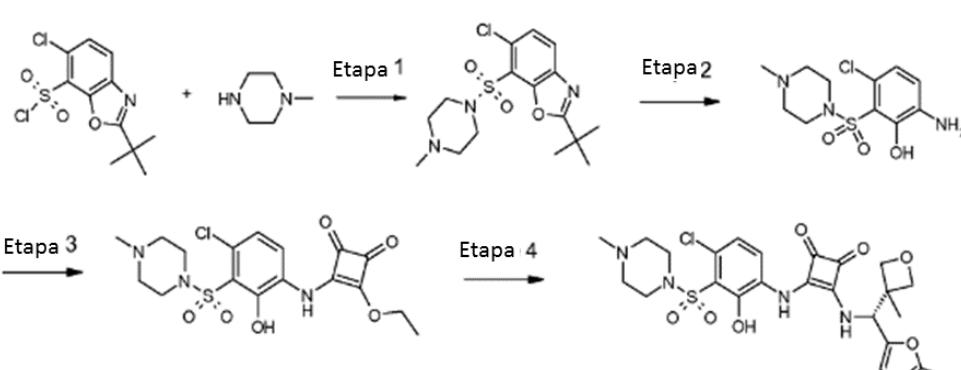
30 Una mezcla de 412 mg (2.27 mmol, 1.1 eq.) de C-(R)-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina (preparada en el Ejemplo 50, etapas 1 a 4) y de 700 mg (2.07 mmol, 1 eq.) de 6-cloro-3-(2-Etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida en 45 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Le metanol se evaporó, y el residuo se capturó con acetato de etilo, y se lavó

35 con un solución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio 1 M. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo (0.90 g) se sometió a cromatografía con gel de sílice (columna preempaquetada de 80 g, eluyendo con diclorometano/metanol, de 0 a 10% en metanol. Se obtuvieron 520 mg de 6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-{{(R)}-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil}-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida en forma de un sólido de color ocre. Rendimiento = 53 %. Tf = 165-167°C.

40 ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 1,31 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4,55-4,58 (m, 1H), 4,64 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6,05 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 6,85-7,05 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 8,75-8,90 (m, 1H), 9,35-9,60 (m, 1H), 9,90-10,30 (m, 1H)

45 EJEMPLO 53:

Preparación de la 3-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-{{(R)}-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil}-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona



50 Etapa 1:

55 **2-terc-Butil-6-cloro-7-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-benzooxazol**

1,62 ml (11,68 mmol; 1,2 eq.) de trietilamina seguidos de 1,20 ml (10,71 mmol; 1,1 eq.) de 1-metilpiperazina se añadieron a una solución de 3,0 g (9,73 mmol; 1,0 eq.) de cloruro de 2-terc-butil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfonil en 45 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua, y el

medio de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 3,57 g de 2-terc-butil-6-cloro-7-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-benzooxazol en forma de una espuma pegajosa de color marrón. Rendimiento = 98 %

5 Etapa 2:

6-Amino-3-cloro-2-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenol

10 4.27 ml (0.08 mol; 1,20 V) de ácido sulfúrico diluido en 4,3 ml de agua se añadieron gota a gota a 3,56 g de 2-terc-butil-6-cloro-7-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-benzooxazol (0,01 mol; 1,0 eq.) disuelto en 15 ml de 1,4-dioxano. El medio de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 6 horas y media. El medio de reacción se concentró, y se añadió carbonato de sodio 1 N (hasta pH 7). La solución se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo obtenido se sometió a cromatografía con gel de sílice, eluyente acetato de etilo/diclorometano 95/5. Se obtuvieron 2,0 g de 6-amino-3-cloro-2-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenol en forma de un aceite espeso de color marrón. Rendimiento = 68%.

15 Etapa 3:

3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-Etocio-ciclobut-3-eno-1,2-diona

20 Una mezcla de 1.98 g (6.5 mmol, 1 eq.) de 6-amino-3-cloro-2-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenol y de 2,20 g (48,8 mmol, 2 eq.) de 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona se disolvieron en 20 ml de etanol. El medio de reacción se calentó a 50°C durante 16 horas. El producto insoluble se filtró, 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-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-Etocio-ciclobut-3-eno-1,2-diona en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento = 74 %

25 Etapa 4:

3-[4-Cloro-2-hidroxi-3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona

30 Una mezcla de 250 mg (1.4 mmol, 1,2 eq.) de C-(R)-(5-metil-furan-2-il)-C-(3-metil-oxetan-3-il)-metilamina (preparada en el Ejemplo 50, etapas 1 a 4) y de 500 mg (1.16 mmol, 1 eq.) de 3-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-ethoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona en 20 ml de metanol se calentó a 50°C durante 16 horas. Le metanol se evaporó, y el residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (98/2). El residuo se lavó con una solución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio 1 M. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhídrido, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 450 mg de 3-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino}-ciclobut-3-eno-1,2-diona en forma de un sólido de color amarillo oscuro. Rendimiento = 68 %.

35 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz):1,31 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,42 (se, 3H); 2.70 (se, 4H); 3,37 (se, 4H); 4,28 (d, J=6.1 Hz, 1H); 4,29 (d, J=6.1 Hz, 1H); 4,57 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4.65 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5.62 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6,06 (m, 1H); 6,24 (m, 1H); 6.70 (se, 1H); 7.85 (d, J=8.5 Hz, 1H); 8.97 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9.60 (s, 1H); 10,00 (se, 1H).

40 **ENSAYOS BIOLÓGICOS**

EJEMPLO 54: Afinidad *in vitro*

45 La afinidad *In Vitro* de los compuestos de la presente invención por los receptores CXCR1 y CXCR2 se determinó con un ensayo funcional del tipo reclutamiento de la p-estatina tras la activación del receptor.

50 Se ha demostrado que la activación mediante CXCL28 del receptor CXCR2 en las células de la línea PathHunter HEK293-CXCR2 o del receptor CXCR1 en las células de la línea U20S h CXCR1 p-estatina lleva al reclutamiento de la p-estatina (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).

55 Para evaluar la interacción directa del receptor CXCR2 o CXCR1 con la p-estatina 2, se usó un ensayo de reclutamiento de la p-estatina 2 para CXCR2 o CXCR1 basada en la complementación de la enzima p-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), como el establecido por DiscoveRx Corporation. El estímulo de estas dos líneas celulares con CXCL8 (10 nM) induce el reclutamiento de la p-estatina 2, como se indica mediante un aumento significativo del factor de inducción. Todos los antagonistas de CXCR2 se sometieron a ensayo de forma dependiente de la dosis, y se determinó la concentración correspondiente al 50% de inhibición de la respuesta (CI50 = concentración de semi inhibición).

60
65

Ensayo de reclutamiento de la p-arrestina:

Las células "PathHunter HEK293-CXCR2" o "U20S hCXCR1 b-arrestina" (DiscoverRx Corporation) se sembraron una noche a 10.000 células/pocillo (formato de 384 pocillos) en 20 ml de medio Opti MEM I. La preincubación con el antagonista o el vehículo durante 30 min a 37 °C y 5% de CO₂ fue seguida de 60 minutos de estímulo con CXCL8 a 37 °C y 5% de CO₂. A continuación, las células se pusieron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió el reactivo de detección PathHunter (DiscoverRx Corporation). Tras incubación de 60 min a temperatura ambiente, la p-galactosidasa inducida por la luminiscencia durante la interacción con la p-arrestine-CXCR2 se midió durante 0,3 s en un lector Envision 2102 Multilabel Reader (PerkinElmer Life and Analytical Sciences). Los datos se analizaron en un procedimiento de curva no lineal usando el programa de análisis de datos XLFit4 (IDBS) y se determinaron los valores de la IC₅₀.

Compuesto (Ejemplo n. ^º)	CXCR1 (nM)	CXCR2 (nM)
38	322	25
48	566	26
22	117	31
37a	827	32
8	604	37
9	666	60
50	312	72
25	3899	96
7	2412	100
12	9999	100
34	1611	106
3	1150	106
35	3031	146
36	1706	198
37b	7685	207
27	1541	244
21	1442	257
14	1300	262
2	1595	272
42	9999	311
20	6621	335
5	2620	341
30	2245	349
19	4957	394
29	9999	433
28	5541	475
40	5225	502
11	6510	549
15	3171	626
31	3533	716
49 (enantiómero S)	7386	733

Compuesto (Ejemplo n.º)	CXCR1 (nM)	CXCR2 (nM)
33	9999	962
39	9999	1035
6	2841	1088
51	650	72
52	897	373
53	115	30

EJEMPLO 55: Polifarmacología: "perfilado de receptores"

Medida del flujo de calcio en células: Los experimentos se realizaron en la plataforma FLIPR TETRA® de Molecular Devices. Tras una lectura del nivel inicial, los compuestos se añadieron a células que expresaban el receptor de quimiocinas de interés, y se leyó la actividad agonista a los 10 segundos. Tras una incubación adicional de 10 minutos, las células se activaron, con una concentración equivalente a AC80, con un agonista de referencia para detectar si el compuesto muestra actividad antagonista.

- 5 Cada línea celular que expresa un receptor de quimiocinas se estableció sobre la base de células Chem-1 que expresan de forma estable la forma recombinante del receptor de quimiocinas, así como una proteína G asociada, con el fin de acoplar el receptor a la vía de señalización del calcio.
- 10 Se analizaron 21 receptores que pertenecen a la familia de los receptores de quimiocinas (CCR y CXCR). Todos los antagonistas de CXCR2 se sometieron a ensayo de forma dependiente de la dosis, y se determinó la concentración correspondiente al 50% de inhibición de la respuesta (CI50).

Antagonista	CI50 (nM)		
	CCR4	CCR6	CXCR3
Ejemplo 50	IA	1,4	700
Ejemplo 22	1500	3,4	3300
Ejemplo 53	450	1,9	920
Ejemplo 8	IA	5,8	240
IA: Inactivo			

EJEMPLO 56: Constante de disociación

- 20 La determinación de las constantes de semidisociación de los antagonistas de CXCR2 se basó en el modelo *InVitro* de reclutamiento de la p-Arrestina anteriormente descrito: las células "PathHunter HEK293-CXCR2" (DiscoveRx Corporation) se sembraron una noche a 20.000 células/pocillo (en formato de 96 pocillos) en 100 µl/pocillo de medio de cultivo OptiMEM-1% SVF. Se realizó una preincubación con el antagonista o el vehículo durante 1 hora a 37 °C y 5% de CO₂. A continuación, las células se lavaron 3 veces con 100 µl/pocillo de medio OptiMEM-1% SVF y después se realizó una incubación variable (0h-0,5h-6h-12h-24h) de las células a 37°C-5% CO₂. Después, las células se estimularon mediante 4 nM de CXCL8 a 37°C-5% CO₂ durante 1h30. Se añadió el reactivo de detección PathHunter (DiscoveRx Corporation) a razón de 50 µl/pocillo. Tras incubación de 60 minutos a temperatura ambiente, la luminiscencia emitida por la hidrólisis del sustrato por la p-galactosidasa complementaria durante la interacción con la p-Arrestina-CXCR2 se midió durante 0,3 segundos/pocillo con un Envision Multilabel Reader (PerkinElmer Life and Analytical Sciences). Los datos se analizaron en un procedimiento de curva no lineal usando el programa de análisis de datos XLFit4 (IDBS) y se determinaron los valores de la CI50. Se determinaron los tiempos de semidisociación con una regresión del tipo $y=(A^*(1-exp((-1)*B)^*x))$ (donde x=tiempo e y=luminiscencia normalizada) a la concentración de saturación del antagonista.
- 25
- 30
- 35 Resultados: Las moléculas descritas en la presente invención se compararon con la molécula SCH-527123 (de la que se ha informado que tiene una disociación pseudoirreversible) (Pharmacological Characterization of SCH-527123, a Potent Allosteric CXCR1/CXCR2 Antagonist. JPET 322:477-485, 2007).

Antagonista	Tiempo de semidisociación (horas)
DMSO (vehículo)	nd
SCH-527123	>96
Ejemplo 50	11

EJEMPLO 57: A/ Estabilidades metabólicas en microsomas hepáticos

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

10 El medio de reacción de los microsomas está compuesto del 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 difosfato (NADP) y de glucosa-6-fosfato (G6P) 1 mg/ml., glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) 4 U/ml. Los compuestos se sometieron a ensayo a 1 mM (DMSO 0,1%)

15 Se realizaron muestreos del medio de incubación tras añadir los microsomas a los tiempos de 5, 10, 15, 30 y 60 minutos. Para cada tiempo, se detuvo la reacción metabólica por adición de metanol (1 volumen de medio de incubación/3 volúmenes de metanol). La desaparición de producto progenitor se midió mediante análisis LC/MS/MS. Se calculó el tiempo para el que había desaparecido el 50% del producto (T_{1/2}) a partir del cálculo de la cinética de desaparición del producto progenitor en función del tiempo.

Antagonista	Tiempo de semivida (min)
SCH-527123	Estable (>60min)
Ejemplo 21	7,7
Ejemplo 22	57
Ejemplo 53	47

20 B/ Estabilidades metabólicas en hepatocitos.

25 Los hepatocitos humanos fueron suministrados por Biopredic en placas de 24 pocillos. Tras 48 h de adaptación en cultivo, los hepatocitos se introdujeron en un medio de tratamiento que contenía albúmina de suero bovino al 0,1 % y los compuestos se sometieron a ensayo a 1 mM (DMSO de 0,1%)

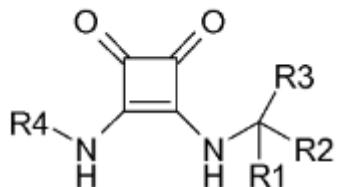
30 Se realizaron muestreos del medio de incubación tras adición del componente a ensayar a los tiempos de 0, 1, 2, 4, 6 y 24 horas.

Para cada tiempo, se detuvo la reacción metabólica por adición de metanol (1 volumen de medio de incubación/3 volúmenes de metanol). La desaparición de producto progenitor se midió mediante análisis LC/MS/MS. Se calculó el tiempo para el que había desaparecido el 50% (T_{1/2}) del producto a partir del cálculo de la cinética de desaparición del producto progenitor en función del tiempo.

Antagonista	Tiempo de semivida (min)
SCH-527123	900
Ejemplo 22	445
Ejemplo 53	186

REIVINDICACIONES

- 5 1. Compuestos novedosos disustituidos de diamino-3,4-ciclobuteno-3-diona-1,2, que tienen la siguiente fórmula general (1), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:



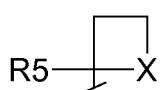
(I)

en la que,

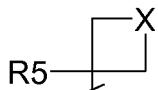
10

R1 representa un átomo de hidrógeno o un metilo,

R2 representa un ciclo de cuatro átomos seleccionados entre las estructuras (1) y (2) siguientes:



(1)

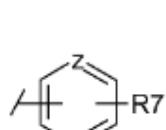


(2)

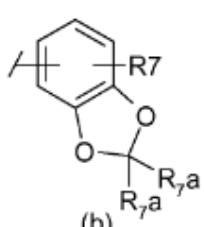
15

en la que R5 y X tienen el significado indicado a continuación,

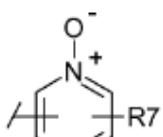
R3 representa un ciclo aromático o heteroaromático seleccionado del grupo constituido por los ciclos que tienen las fórmulas (a) a (o) siguientes:



(a)



(b)



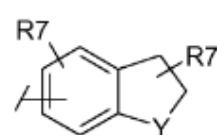
(c)



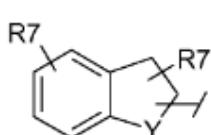
(d)



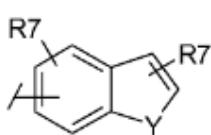
(e)



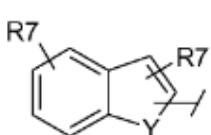
(f)



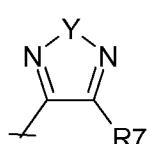
(g)



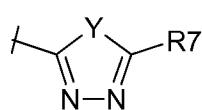
(h)



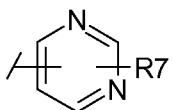
(i)



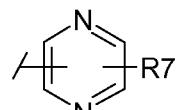
(j)



(k)

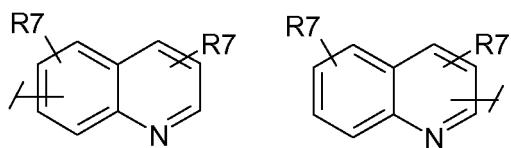


(l)



(m)

20



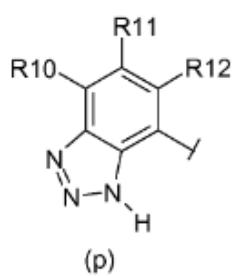
(n)

(o)

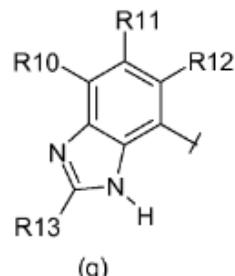
en las que R7, R7a, Y y Z tienen el significado indicado a continuación, precisándose que los ciclos (a) a (o) pueden, en su caso, incluir varios grupos R7, idénticos o diferentes, siendo el número total de dichos grupos R7 como máximo igual al número de átomos que se pueden sustituir en el ciclo;

5

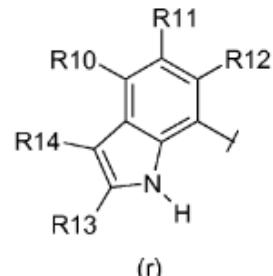
R4 representa un ciclo aromático o heteroaromático seleccionado del grupo constituido por los ciclos que tienen las fórmulas (p) a (z) y (aa) a (ak) siguientes:



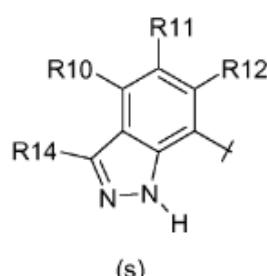
(p)



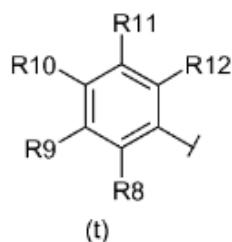
(q)



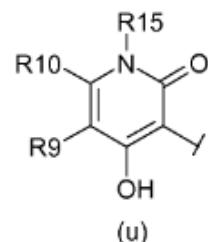
(r)



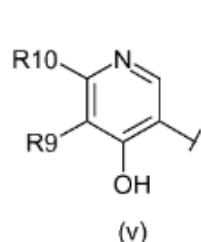
(s)



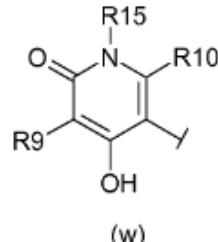
(t)



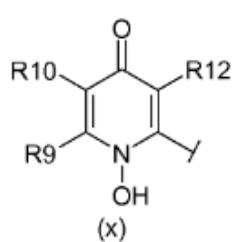
(u)



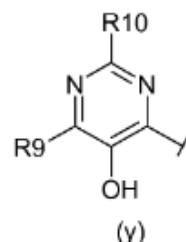
(v)



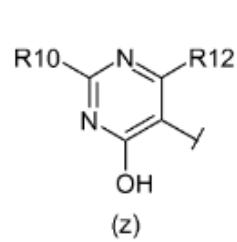
(w)



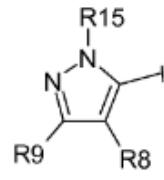
(x)



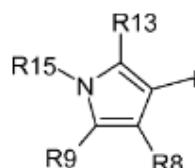
(y)



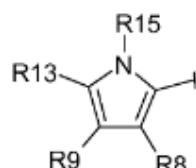
(z)



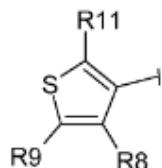
(aa)



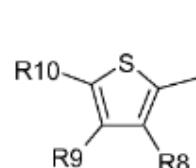
(ab)



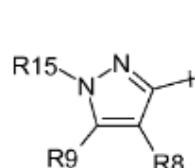
(ac)



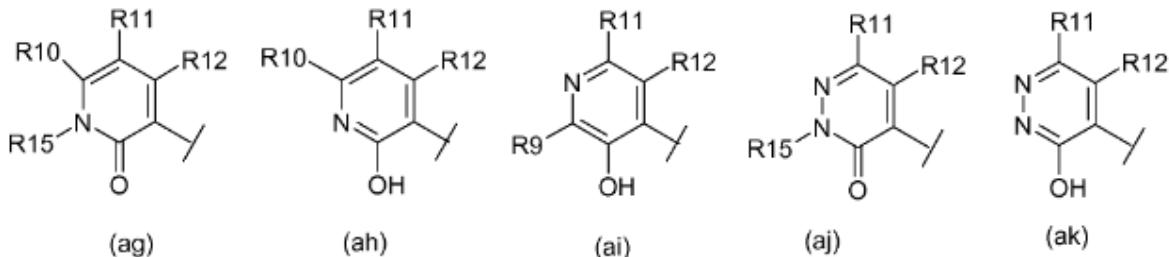
(ad)



(ae)



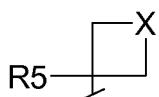
(af)



en las que R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14 y R15 tienen el significado indicado a continuación, R5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquilo fluorado o perfluorado que comprende 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 bien un radical alquilo que tiene 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 se seleccionan independientemente en el grupo constituido por hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo, alcoxi, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 o -CO₂R16, o incluso, cuando dos de los radicales R9, R10, R11 y R12 se encuentran en posición orto en un ciclo aromático o heteroaromático seleccionado del grupo que comprende los ciclos que tienen las fórmulas (p) a (z) y (aa) a (ak) siguiente, si bien pueden formar conjuntamente, con el enlace que los une, un ciclo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, R13 y R14 son idénticos o diferentes, y se seleccionan independientemente en el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un 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 se seleccionan independientemente en el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, alquilo fluorado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, un grupo -CH₂COOR18 en el que R18 representa un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, incluso cuando R16 y R17 se encuentran en el mismo átomo de nitrógeno, forman un heterociclo que tiene entre 3 y 7 eslabones y que incluye en su caso uno o dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógenos además del átomo de nitrógeno común al que ambos están unidos, pudiendo estar dicho heterociclo sustituido por un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo -COOR18 en el que R18 representa un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono; X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un átomo de nitro sustituido por un radical R6, Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un átomo de nitro sustituido por un radical R15, y Z representa un átomo de carbono o de nitrógeno.

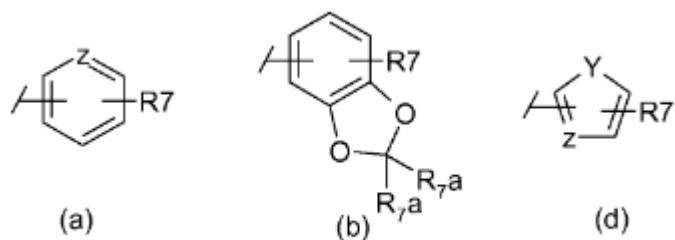
2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** en la fórmula (1) anteriormente citada:

40 R1 representa un átomo de hidrógeno,
R2 representa un ciclo de cuatro eslabones que tiene la estructura (2) siguiente:

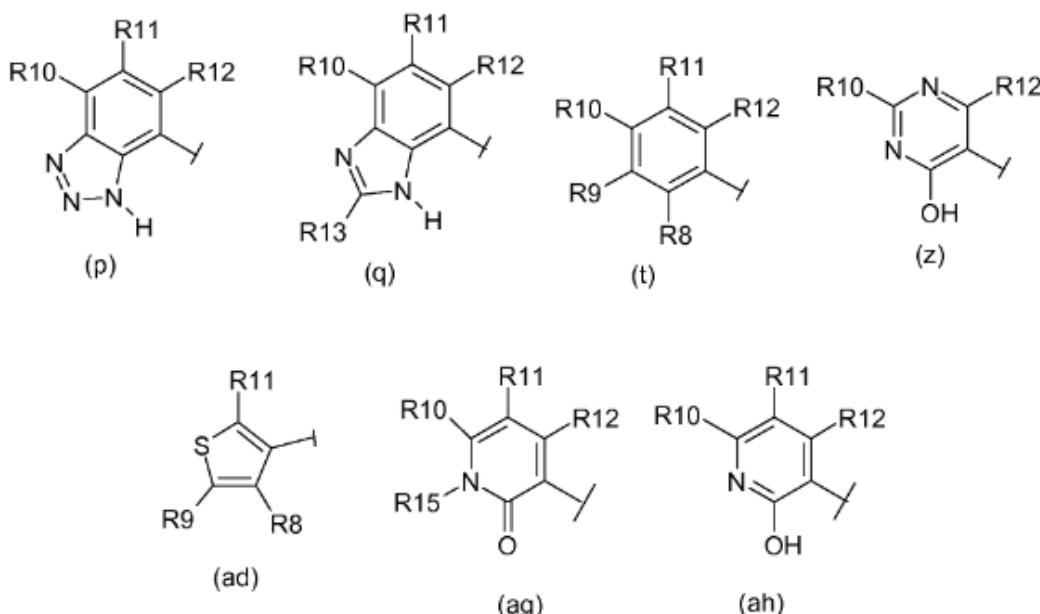


(2)

en la que R5 y X tienen el significado indicado a continuación,
R3 representa un ciclo aromático o heteroaromático seleccionado del grupo constituido por los ciclos que tienen las fórmulas (a), (b) y (d) siguientes:



en las que R₇, R_{7a}, Y y Z tienen el significado indicado a continuación, precisándose que los ciclos (a), (b) y (d) pueden, en su caso, incluir varios grupos R₇, idénticos o diferentes, siendo el número total de dicho grupo R₇ como máximo igual al número de átomos que se pueden sustituir en el ciclo; R₄ representa un ciclo aromático o heteroaromático seleccionado del grupo constituido por los ciclos que tienen las fórmulas (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) y (ah) siguientes:



en las que R_B, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₅ tienen el significado indicado a continuación,
R₅ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquilo fluorado o perfluorado que comprende 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,
R_{7a} representa un átomo de hidrógeno o bien un radical alquilo que tiene 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 se seleccionan independientemente en 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 incluso, cuando dos de los radicales R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se encuentran en posición orto en un ciclo aromático o heteroaromático seleccionado del grupo que comprende los ciclos que tienen las fórmulas (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) y (ah) siguientes, si bien pueden formar conjuntamente, con el enlace que los une, un ciclo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo,
R₁₃ se selecciona del 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, heteroarylalquilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo,
R₁₆ y R₁₇ son idénticos o diferentes, y se seleccionan independientemente en el grupo constituido por un átomo

de hidrógeno, un radical arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, alquilo fluorado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, un grupo -CH₂COOR_{1B} en el que R_{1B} representa un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono,

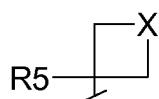
5 o incluso cuando R₁₆ y R₁₇ se encuentran en el mismo átomo de nitrógeno, forman un heterociclo que tiene entre 3 y 7 eslabones y que incluye en su caso uno o dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógenos además del átomo de nitrógeno común al que ambos están unidos, pudiendo estar dicho heterociclo sustituido por un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo -COOR₁₈ en el que R₁₈ representa un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

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

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o 2, **caracterizado por que** en la fórmula (1) anteriormente citada:

15 R₁ representa un átomo de hidrógeno,

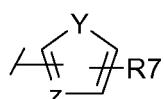
R₂ representa un ciclo de cuatro átomos que tiene la estructura (2) siguiente:



(2)

20 en la que R₅ y X tienen el significado indicado a continuación,

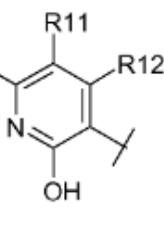
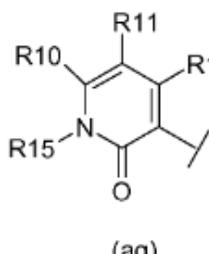
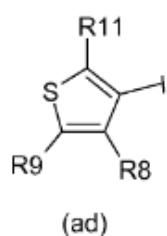
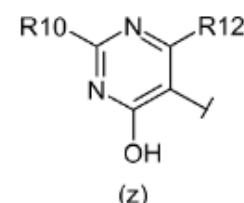
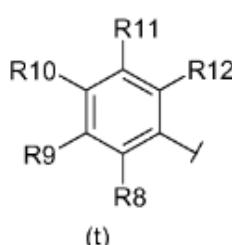
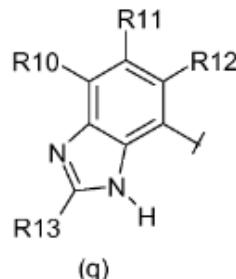
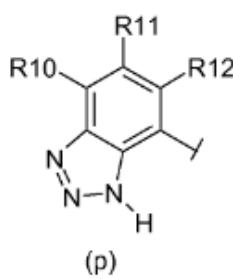
R₃ representa un ciclo heteroaromático que tiene la fórmula (d) siguiente:



(d)

25 en la que R₇, Y y Z tienen el significado indicado a continuación, precisándose que el ciclo (d) puede, en su caso, incluir varios grupos R₇ idénticos o diferentes, siendo el número total de dicho grupo R₇ como máximo igual al número de átomos que se pueden sustituir en el ciclo;

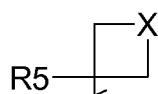
R₄ representa un ciclo aromático o heteroaromático seleccionado del grupo constituido por los ciclos que tienen las fórmulas (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) y (ah) siguientes:



en las que R8, R9, R10, R11, R12, R13 y R15 tienen el significado indicado a continuación,
 R5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquilo fluorado o perfluorado que comprende de 1 a 5 átomos de carbono,
 R6 representa un átomo de hidrógeno, un radical -COOtBu o un radical -COOBn,
 5 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,
 10 R9, R10, R11 y R12 son idénticos o diferentes, y se seleccionan independientemente en 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 incluso, cuando dos de los radicales R9, R10, R11 y R12 se encuentran en posición orto en un ciclo aromático
 15 o heteroaromático seleccionado del grupo que comprende los ciclos que tienen las fórmulas (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) y (ah) siguientes, pueden formar conjuntamente, con el enlace que los une, un ciclo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo,
 R13 se selecciona del 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,
 20 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 se seleccionan independientemente en el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, alquilo fluorado que tiene de 1 a 5
 25 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, un grupo -CH₂COOR18 en el que R18 representa un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono,
 incluso cuando R16 y R17 se encuentran en el mismo átomo de nitrógeno, forman un heterociclo que tiene entre 3 y 7 eslabones y que incluye en su caso uno o dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógenos además del átomo de nitrógeno común al que ambos están unidos, pudiendo estar dicho heterociclo sustituido por un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo -COOR18 en el que R18
 30 representa
 un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;
 X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un átomo de nitro sustituido por un radical R6,
 Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un átomo de nitro sustituido por un radical R15, y
 Z representa un átomo de carbono o de nitrógeno.

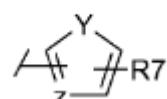
35 4. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** en la fórmula (1) anteriormente citada:

40 R1 representa un átomo de hidrógeno,
 R2 representa un ciclo de cuatro átomos que tiene la estructura (2) siguiente:



(2)

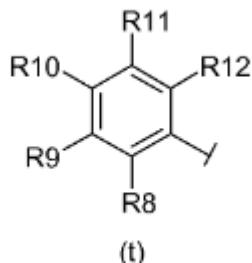
45 en la que R5 y X tienen el significado indicado a continuación,
 R3 representa un ciclo heteroaromático que tiene la fórmula (d) siguiente:



(d)

50 en la que R7, Y y Z tienen el significado indicado a continuación, precisándose que el ciclo (d) puede, en su caso, incluir varios grupos R7 idénticos o diferentes, siendo el número total de dicho grupo R7 como máximo igual al número de átomos que se pueden sustituir en el ciclo;

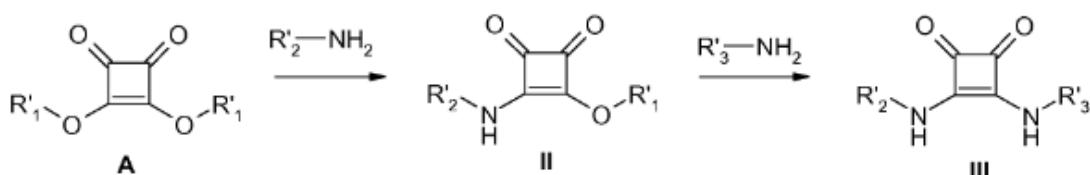
R4 representa un ciclo aromático que tiene la fórmula (t) siguiente:

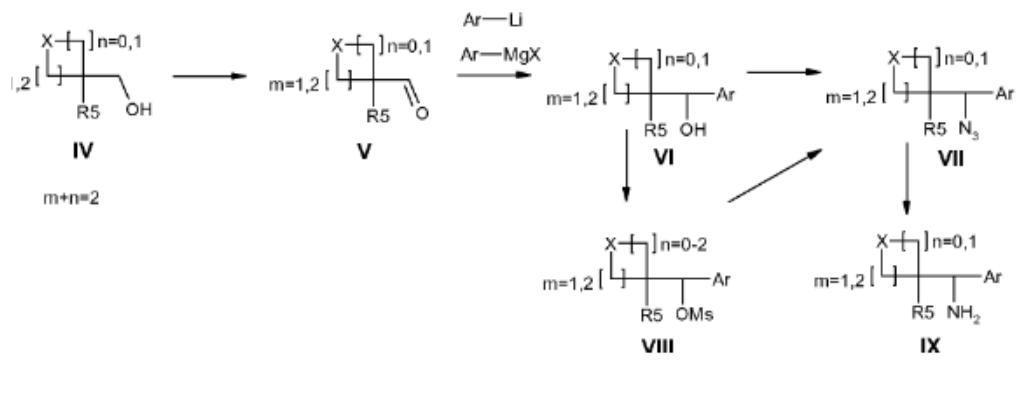
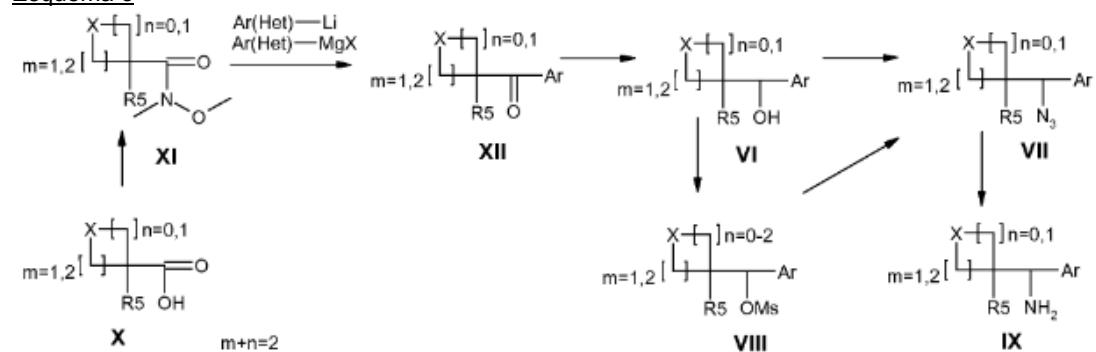


- 5 en las que R8, R9, R10, R11 y R12 tienen el significado indicado a continuación,
R5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alquilo fluorado o perfluorado que comprende de 1 a 5 átomos de carbono,
R6 representa un átomo 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,
10 R8 representa un átomo de hidrógeno, un radical -OH, -SH, -CONHOR₁₆, -CONR₁₆O_H, -NR₁₆R₁₇, -SO₃H, -OCOR₁₆, -NHSO₂R₁₆, -SO₂NR₁₆R₁₇, -NR₁₆COR₁₇, -NHCOR₁₆, -CONR₁₆R₁₇, -NR₁₆CO₂R₁₇, -NHSO₂NR₁₆R₁₇, -CO₂R₁₆, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo,
15 R9, R10, R11 y R12 son idénticos o diferentes, y se seleccionan independientemente en 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 incluso, cuando dos de los radicales R9, R10, R11 y R12 se encuentran en posición orto en el ciclo aromático (t), pueden formar conjuntamente, con el enlace que los une, un ciclo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo,
20 R16 y R17 son idénticos o diferentes, y se seleccionan independientemente en el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarylalquilo, alquilo, alquilo fluorado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, un grupo -CH₂COOR₁₈ en el que R18 representa un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono,
incluso cuando R16 y R17 se encuentran en el mismo átomo de nitrógeno, forman un heterociclo que tiene entre
25 3 y 7 eslabones y que incluye en su caso uno o dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógenos además del átomo de nitrógeno común al que ambos están unidos, pudiendo estar dicho heterociclo sustituido por un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo -COOR₁₈ en el que R18 representa un radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;
X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno sustituido por un radical R6,
30 Y representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno sustituido por un radical R15, y Z representa un átomo de carbono o de nitrógeno.
5. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 asociado con un disolvente o un transportador farmacéuticamente aceptable.
- 35 6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 para su uso como medicamento.
- 40 7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por α-quimiocinas.
- 45 8. Compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de enfermedades del grupo que comprende las dermatosis neutrófilas, especialmente la psoriasis, la dermatitis atópica, el acné, la rosácea, el asma, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, las enfermedades respiratorias en adultos, la artritis, las enfermedades intestinales inflamatorias, la enfermedad de Crohn, el rechazo de injerto, la mucoviscidosis y los cánceres cutáneos.
- 50 9. Compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de enfermedades dermatológicas tales como las dermatosis neutrófilas, especialmente la psoriasis, la dermatitis atópica, el acné y la rosácea.
- 55 10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre la lista constituida por:

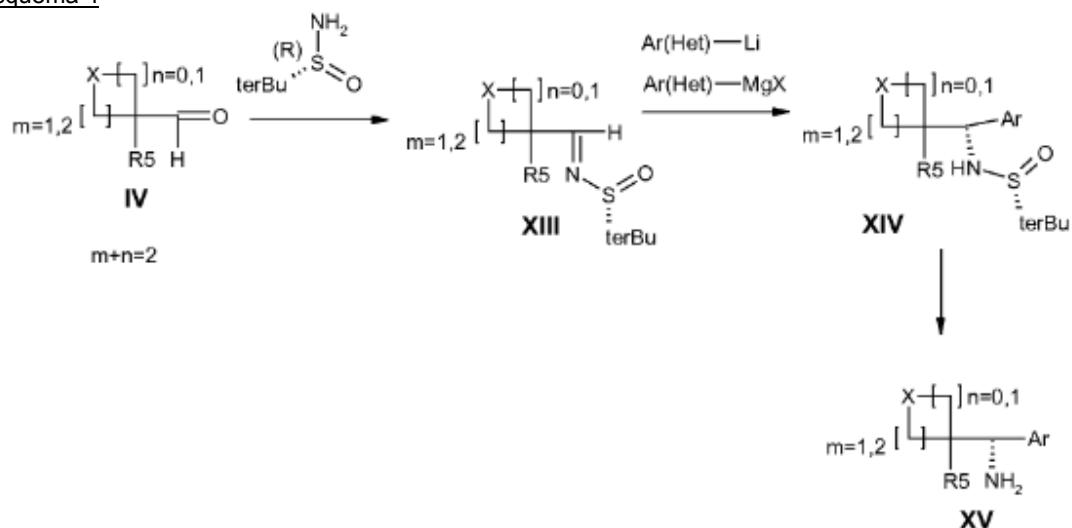
- 1/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclo-but-1-enilamino)-benzamida
 2/ 3-(2-[(3-Fluorometil-oxetan-3-il)-(5-metil-furan-2-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida
 5 3/ 3-(2-[(3-Etil-oxetan-3-il)-(5-metil-furan-2-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida
 4/ ácido 2-hidroxi-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoico
 10 5/ 3-[2-hidroxi-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 6/ 3-[2-hidroxi-3-((S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 15 7/ Éster terc-butílico del ácido (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxílico
 8/ (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
 9/ (S)-1-[2-hidroxi-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
 20 10/ ácido (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxociclo-but-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxílico
 11/ 3-[2-hidroxi-3-(1-hidroxi-ethyl)-fenilamino]-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 12/ 3-(2-hidroxi-3-isobutiril-fenilamino)-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 25 13/ 3-(4-hidroxi-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamino)-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 14/ 3-[2-hidroxi-3-(pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 30 15/ 3-[2-hidroxi-3-(morpholina-4-carbonil)-fenilamino]-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 16/ 3-(4-hidroxi-pirimidin-5-ilamino)-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-ciclo-but-3-eno-1,2-diona
 17/ 3-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 35 18/ 3-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-4-(6-metil-2-oxo-2H-piran-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 19/ 3-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 20/ 3-(2-hidroxi-piridin-3-ilamino)-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 40 21/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonamida
 22/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonamida
 45 23/ 3-(3H-benzotriazol-4-ilamino)-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 24/ 3-[(5-Metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 50 25/ 3-hidroxi-4-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxociclobut-1-eny-lamino)-tiofeno-2-carboxilate de dimetilamina
 26/ 3-[(2-(3-Dimetilcarbamoiil-2-hidroxi-fenilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-(5-metil-furan-2-il)-metil]-3-metil-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo
 27/ 3-(2-[(4,5-dimetil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida
 55 28/ 3-(2-[(3-metil-oxetan-3-il)-(3-metoxi-fenil)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida
 29/ 3-(2-[(3-metil-oxetan-3-il)-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida
 30/ 3-(2-[(benzo[1,3]dioxol-5-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut -1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-dimetil-benzamida
 60 31/ 3-[3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 32/ 1-[3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-piperidina-2-carboxilato de metilo
 65 33/ 1-[3-(2-[(5-Metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

- 34/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(3-metil-oxetan-3-il)-tiofen-2-il-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida
 35/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(3-metil-oxetan-3-il)-(5-metil-tiofen-2-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida
 5 36/ 3-(2-[[furan-2-il-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-2-hidroxi-N,N-di-metil-benzamida
 37a/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(4-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida
 10 37b/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(3-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida
 38/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(4-isopropil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida
 15 39/ 3-(2-hidroxi-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 40/ 3-(6-cloro-2-hidroxi-piridin-3-ilamino)-4-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 41/ 3-[(5-Metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-4-ilamino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona
 20 42/ 2-hidroxi-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzonitrilo
 43/ (R)-1-[3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
 44/ (S)-1-[4-cloro-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-bencenosulfonil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
 25 45/ (S)-1-[2,6-Difluoro-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
 46/ (S)-1-[2-cloro-3-(2-[(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
 30 47/ (R)-1-[2-hidroxi-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclo-but-1-enilamino)-benzoil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo
 48/ 2-hidroxi-N-metil-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-N-(2,2,2-trifluoro-etyl)-benzamida
 49/ 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida
 35 51/ {[2-hidroxi-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzoil]-metil-amino}-acetato de metilo
 52/ 6-cloro-2-hidroxi-N,N-dimetil-3-(2-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-benzamida
 40 53/ 3-[4-cloro-2-hidroxi-3-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-4-[(R)-(5-metil-furan-2-il)-(3-metil-oxetan-3-il)-metil]-amino)-ciclobut-3-ene-1,2-diona

Esquema 1

Esquema 2Esquema 3

5

Esquema 4

Esquema 5