

OF

PCT



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

11-11417

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

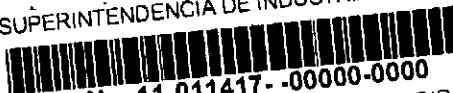
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES



SOLICITUD DE

INVENTARIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011417-00000-0000

Fecha: 2011-02-01 18:12:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

TITULO: COMPUESTOS ORGANICOS

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 02 de Febrero de 2011

P2011/0000027

04-03-2011

Ni &c



No. 11-011417-00000-0000

Fecha: 2011-02-01 18:12:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000027

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: NOVARTIS AGDirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 BaselNacionalidad o Domicilio: SuizaLugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/060061Fecha Agosto 3, 2009Publicación Internacional No. WO 2010/015613Fecha Febrero 11, 2010

6

Título (54) COMPUESTOS ORGÁNICOS

Clasificación Internacional (51) C07D 311/48, C07D 231/12, C07D 231/36,
C07D 243/08, C07D 461/08, C07D 307/14, C07D 307/52, C07D333/36, C07D 413/12,
A61K 31/18, A61P 29/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

US

(32) Fecha

Agosto 4, 2008

Marzo 19, 2009

(31) Número de
Solicitud

08161765.6

61/161,267

9

Comprobante de pago No. 11-Fecha Febrero de 2011

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver Exp. N° C8-102.832

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. *Declaración bajo la Ley 4.176 de 1964.*

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

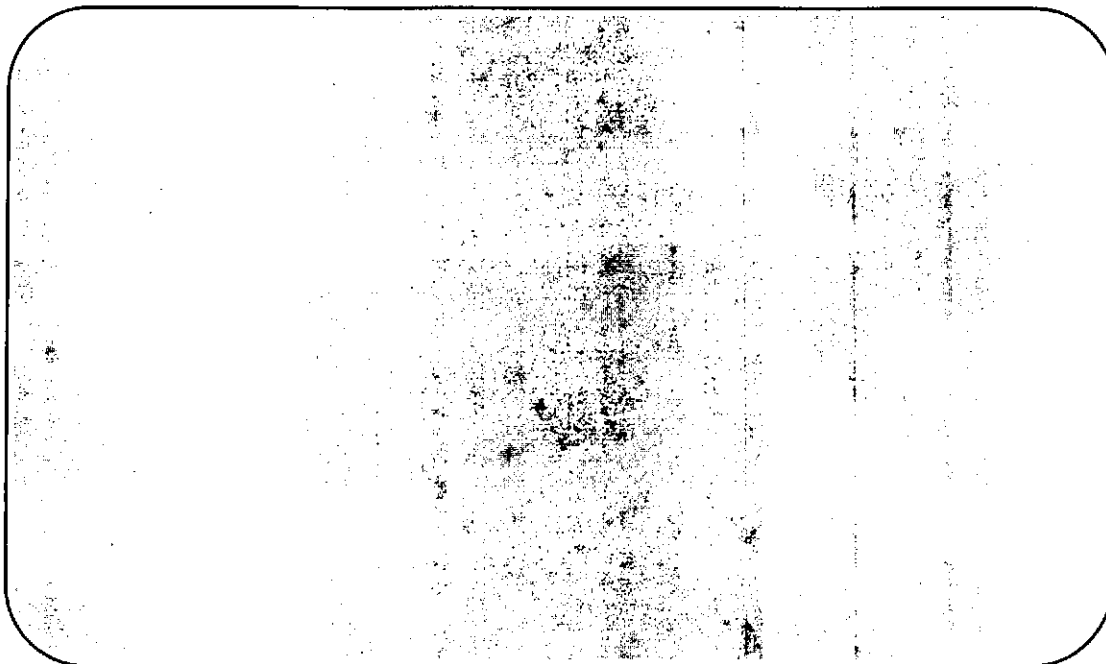
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

[Signature]
C.C. 74.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2009/060061

13

BAETTIG, Urs

Novartis Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Suiza

D'SOUZA, Anne-Marie

Novartis Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

HUNT, Peter

Novartis Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

PRESS, Neil John

Novartis Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

WATSON, Simon James

Novartis Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

A



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 009209

Bogotá D.C., Febrero 01 de 2011 - 16:51:59

RECIBIDO DE : OLARTEAISBECK

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353914470	01/02/2011	4.568.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011417 - 00000-0000

Fecha: 2011-02-01 18:12:35

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 143

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 1 de 2011 - 16:52:00

5

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

6

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

2

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Dr. J. Stahelin*

3. in his/her function as *Off. Leg.*

4. and certified by the seal of the *Basel-Stadt*

Certified *20. Aug. 2006*

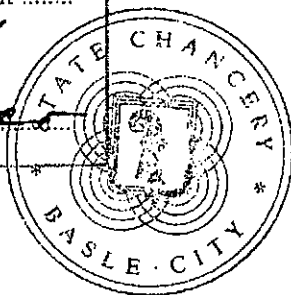
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *20491/18584*

9. Seal/stamp: 10. Signature: *Heidi Fischer*

Heidi Fischer



Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51 bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to the international application PCT/EP2009/060061,

Novartis AG, is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:

BAETTIG, Urs, Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, GB, dated July 27, 2009. ✓

D'SOUZA, Anne-Marie, Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, GB, dated July 21, 2009.

HUNT, Peter, Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, GB, dated July 22, 2009.

PRESS, Neil John, Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, GB, dated July 22, 2009.

WATSON, Simon James, Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, GB, dated July 21, 2009.

to Novartis AG.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

9

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 February 2010 (11.02.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/015613 A1

(51) International Patent Classification:

C07C 311/48 (2006.01) C07D 307/52 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) C07D 333/36 (2006.01)
C07D 213/36 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 243/08 (2006.01) A61K 31/18 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 307/14 (2006.01)

Research Centre, Wimbleshurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB (GB).

(74) Agent: **VOEGELI-LANGE, Regina**; Novartis Pharma Ag, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/060061

(22) International Filing Date:

3 August 2009 (03.08.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08161765.6 4 August 2008 (04.08.2008) EP
61/161,627 19 March 2009 (19.03.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BAETTIG, Urs** [CH/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimbleshurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB (GB). **D'SOUZA, Anne-Marie** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimbleshurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB (GB). **HUNT, Peter** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimbleshurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB (GB). **PRESS, Neil John** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimbleshurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB (GB). **WATSON, Simon James** [GB/GB]; Novartis Horsham

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

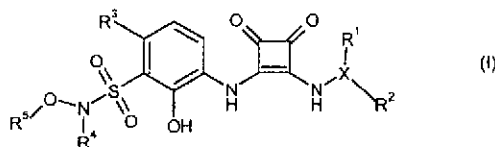
Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: ORGANIC COMPOUNDS



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of Formula (I) wherein X, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined herein, which are useful for treating diseases which respond to CXCR2 receptor mediators. Pharmaceutical compositions that contain the compounds and processes for preparing the compounds are also described.

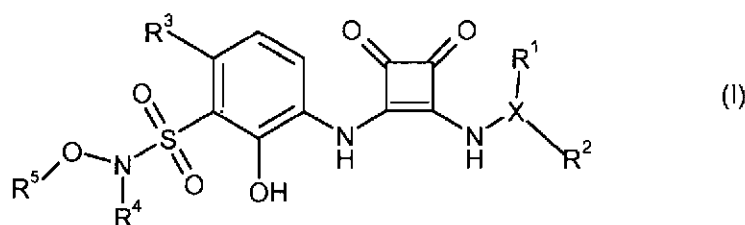
WO 2010/015613 A1

Organic Compounds

The present invention relates to organic compounds, e.g. compounds of formula (I), and uses thereof.

5

In one aspect the present invention provides a compound of formula I



or solvates, hydrates or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

R¹ is H, a 3 to 10 membered carbocyclic group optionally substituted by one or more Z

10 groups, a 3 to 10 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z groups, (C₁-C₄ alkyl)- 3 to 10 membered carbocyclic group optionally substituted by one or more Z groups, (C₁-C₄ alkyl)- 3 to 10 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z groups, C₁-C₆ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, CN or OH groups, C₁-C₆ alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms or OH

15 groups, or an ether group containing 2 to 10 carbon atoms and 1 to 3 oxygen atoms, wherein the ether group is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from OH, halogen, a 3 to 10 membered carbocyclic group optionally substituted by one or more Z groups and a 3 to 10 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z groups;

20 R² is a 3 to 10 membered carbocyclic group optionally substituted by one or more Z groups, a 3 to 10 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z groups, (C₁-C₄ alkyl)- 3 to 10 membered carbocyclic group optionally substituted by one or more Z groups, (C₁-C₄ alkyl)- 3 to 10 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z groups, C₁-C₆ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, CN or OH

25 groups, C₁-C₆ alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms or OH groups, or an ether group containing 2 to 10 carbon atoms and 1 to 3 oxygen atoms, wherein the ether group is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from OH, halogen, a 3 to 10 membered carbocyclic group optionally substituted by one or more Z groups and a 3 to 10 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z

30 groups; or

- 2 -

R^1 and R^2 together with the carbon atom to which they are attached form 3 to 10 membered carbocyclic group optionally substituted by one or more Z groups, or a 3 to 10 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z groups;

R^3 is hydrogen, halogen or cyano;

- 5 R^4 is H, C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_5 - C_8 cycloalkenyl or $(C_1$ - C_4 alkyl)- R^6 , wherein the alkyl groups are each optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^5 is C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_5 - C_8 cycloalkenyl, $(C_1$ - C_4 alkyl)- C_3 - C_8 cycloalkyl or $(C_1$ - C_4 alkyl)- C_5 - C_8 cycloalkenyl, wherein the alkyl groups are each optionally substituted by one or more halogen atoms; or

- 10 R^4 and R^5 , together with the nitrogen and oxygen atoms to which they are attached, form a 5 to 10 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z groups;

R^6 is selected from a 3 to 10 membered carbocyclic group optionally substituted by one or more Z groups, a 3 to 10 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z groups, NR^7R^9 , $NR^7(SO_2)R^9$, $(SO_2)NR^7R^8$, $(SO_2)R^9$, $NR^7C(O)R^9$, $C(O)NR^7R^9$,

- 15 $NR^7C(O)NR^8R^9$, $NR^7C(O)OR^9$, $C(O)OR^7$, $OC(O)R^9$, $OC(O)NR^7$, $C(O)R^9$, SR^7 , CN and NO_2 ;

R^7 and R^8 are each independently selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl, C_5 - C_{10} cycloalkenyl and $-(C_1$ - C_3 alkylene)- C_3 - C_{10} cycloalkyl;

R^9 is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, $-(C_1$ - C_3 alkylene)- C_3 - C_{10} cycloalkyl, a 3 to 10 membered carbocyclic group and a 3 to 10 membered heterocyclic group, wherein each of the alkyl

- 20 groups and ring systems is optionally substituted by OH, halo, C_1 - C_3 alkyl and C_1 - C_3 alkoxy;

X is CR^{14} or N;

Z is independently selected from OH; a 3 to 10 membered carbocyclic group; a 3 to 10 membered heterocyclic group; benzyl; C_1 - C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, CN or OH groups; C_1 - C_6 alkoxy optionally substituted by one or more

- 25 halogen atoms, CN or OH groups; -Oaryl; -Obenzyl; $-O(CH_2)_aC(O)E$; $NR^{10}(SO_2)R^{12}$;

$(SO_2)NR^{10}R^{11}$; $(SO_2)R^{12}$; $NR^{10}C(O)R^{12}$; $C(O)NR^{10}R^{12}$; $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$; $NR^{10}C(O)OR^{12}$;

$NR^{10}R^{12}$; $C(O)OR^{10}$; $OC(O)R^{12}$; $OC(O)NR^{10}$; $C(O)R^{12}$; SR^{12} ; CN; NO_2 ; and halogen; or where there are two or more Z substituents, two Z substituents together with the atoms to

- 30 which they are attached optionally form a 5- to 7-membered carbocyclic or a 4- to 7-

membered heterocyclic substituent fused to the ring system;

a is 0, 1, 2, 3 or 4, wherein the alkylene group is optionally substituted by OH or NH_2 when a

is 1, 2, 3 or 4;

E is $NR^{10}R^{12}$ or OR^{12} ;

each R^{10} and R^{11} are independently selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl, C_5 - C_{10}

- 35 cycloalkenyl and $-(C_1$ - C_3 alkylene)- C_3 - C_{10} cycloalkyl;

each R¹² is selected from H, C₁-C₆ alkyl, -(C₁-C₃ alkylene)-C₃-C₁₀ cycloalkyl, a 3 to 10 membered carbocyclic group and a 3 to 10 membered heterocyclic group, wherein each of the ring systems is optionally substituted by OH, halo, C₁-C₃ alkyl and C₁-C₃ alkoxy; and R¹⁴ is H or C₁-C₆ alkyl.

5

In an embodiment of the invention, R¹ is H or C₁-C₄ alkyl and the other variables are as defined anywhere herein.

10

In a further embodiment of the invention, R² is C₁-C₆ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, CN or OH groups, an ether group containing 2 to 10 carbon atoms and 1 to 3 oxygen atoms, a 4 to 6 membered carbocyclic group optionally substituted by one or more Z groups, or a 4 to 6 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z groups; and the other variables are as defined anywhere herein.

15

In a further embodiment of the invention, R¹ and R², together with the carbon atom to which they are attached form a 4 to 6 membered carbocyclic group optionally substituted by one or more Z groups or a 4 to 6 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z groups; and the other variables are as defined anywhere herein.

20

In a further embodiment of the invention, R³ is halogen, suitably chlorine; and the other variables are as defined anywhere herein.

25

In a further embodiment of the invention, R⁴ is H, C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl or (C₁-C₃ alkyl)-C₃-C₆ cycloalkyl; and the other variables are as defined anywhere herein.

30

In a further embodiment, R⁴ and R⁵, together with the nitrogen and oxygen atoms to which they are attached form a 5 or 6 membered heterocyclic group. Suitably, R⁴ and R⁵, together with the nitrogen and oxygen atoms to which they are attached form a 5-membered heterocyclic group.

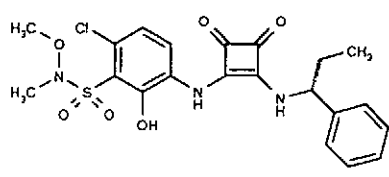
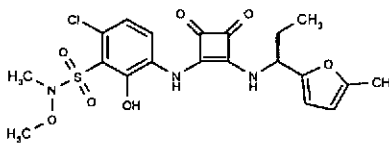
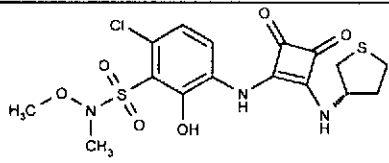
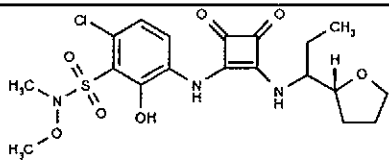
35

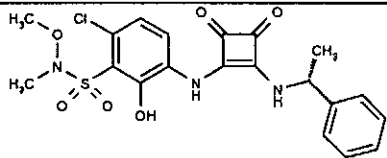
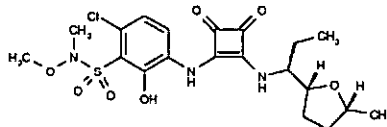
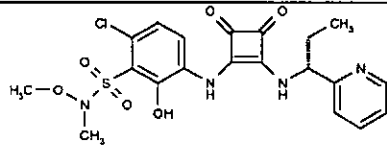
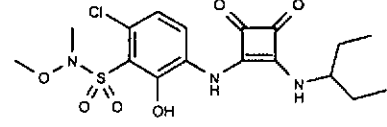
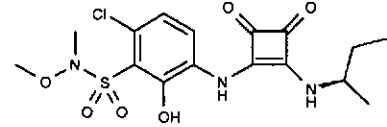
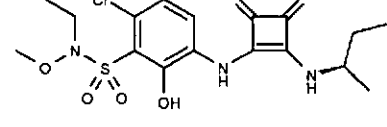
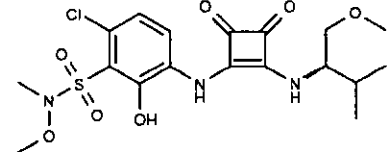
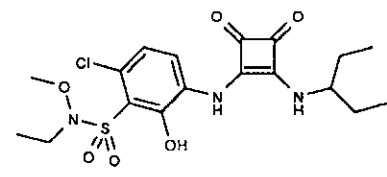
In a further embodiment, X is CR¹⁴, wherein R¹⁴ is H or C₁-C₆ alkyl. Optionally, R¹⁴ is H or methyl. Suitably X is CH.

In a further embodiment of the invention, Z is selected from C₁-C₄ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms or OH groups, C₁-C₄ alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms or OH groups, halogen, OH and NR¹⁰R¹², wherein R¹⁰, R¹² and the
5 other variables are all as defined anywhere herein.

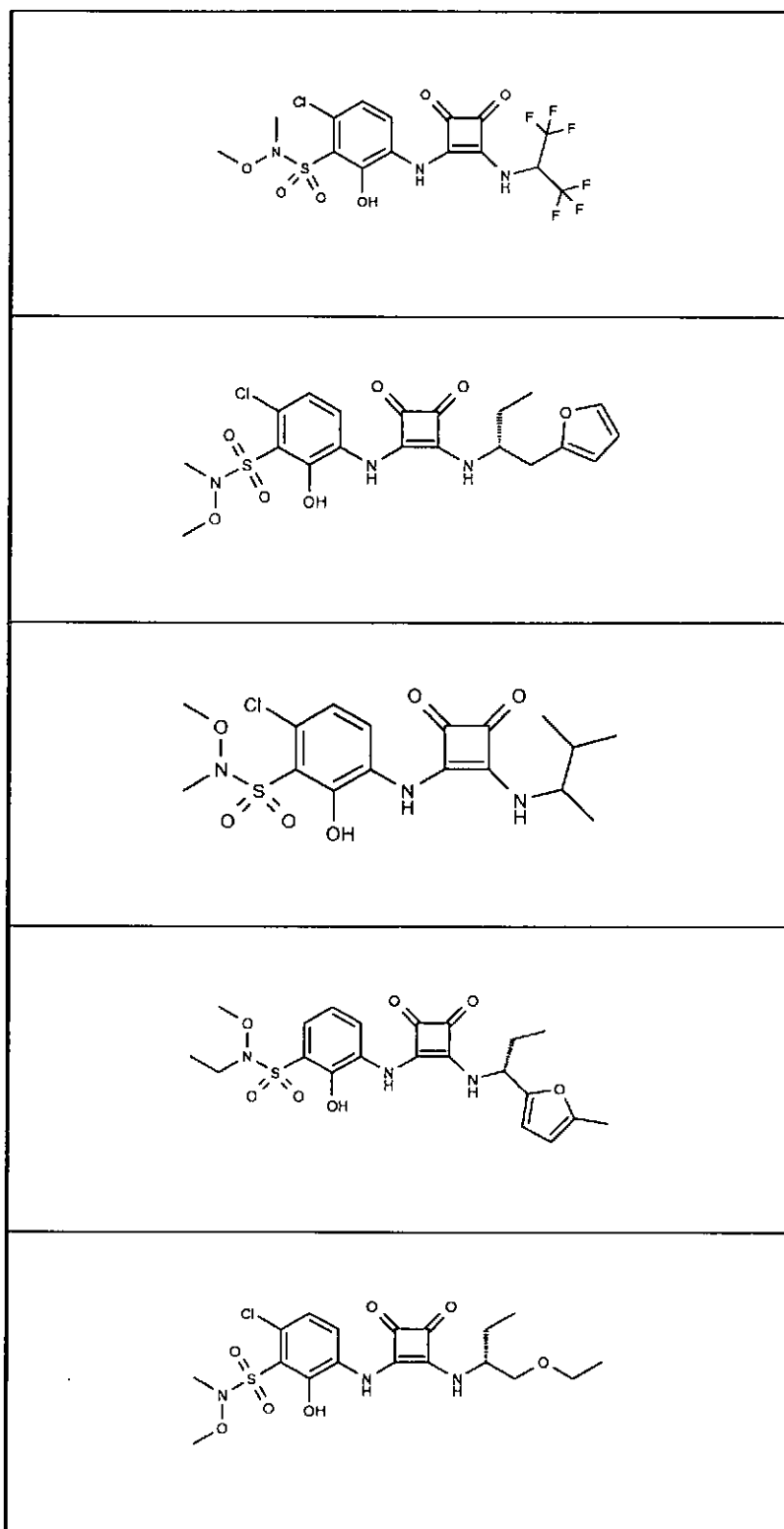
Reference to "the other variables are all as defined anywhere herein" will be understood to mean that all of the other variables used in the definition of the compounds of Formula I can have any of the definitions applied to them hereinabove or in the claims. Thus, combinations
10 of sub-definitions of the variables are considered to be within the scope of the invention. In particular, the definition of a variable in an embodiment of the invention may be combined with the definition of a second variable from a separate embodiment of the invention.

In a further embodiment, the present invention provides a compound of formula (I) selected
15 from:

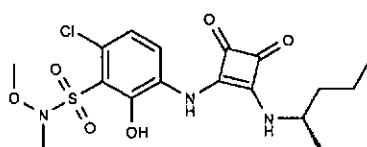
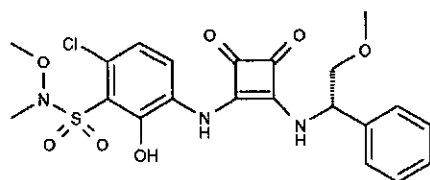
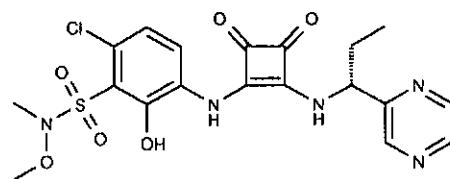
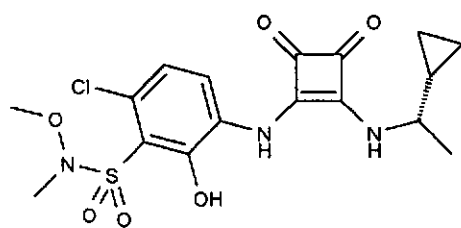
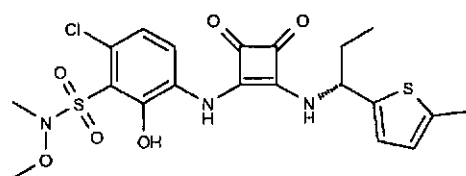
Structure





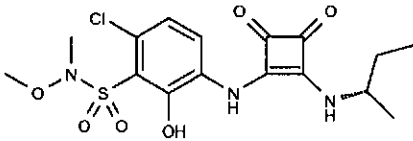
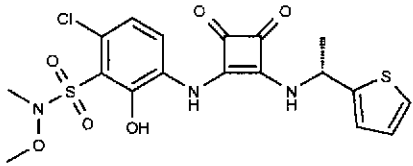
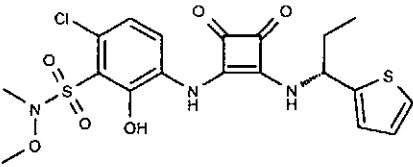
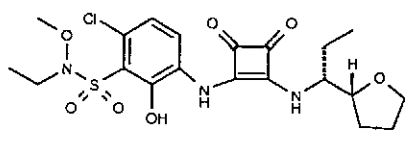
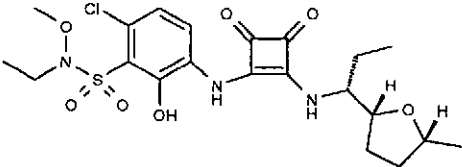
12

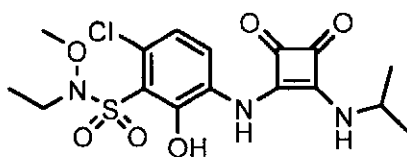
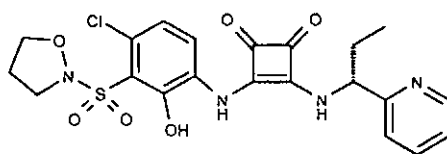
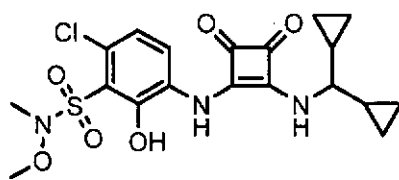
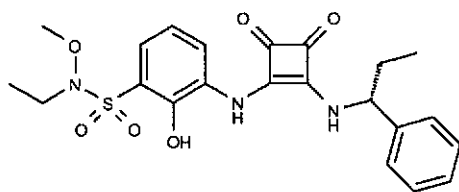
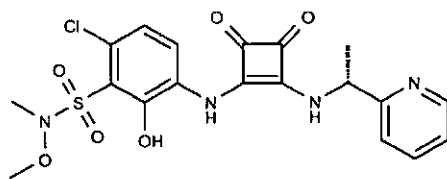


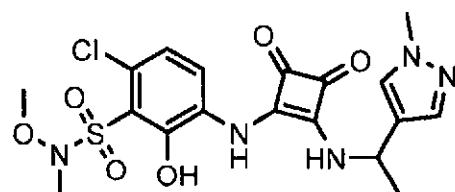
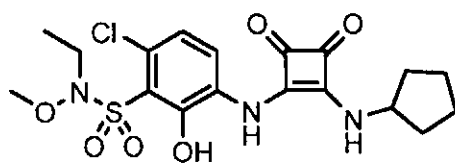
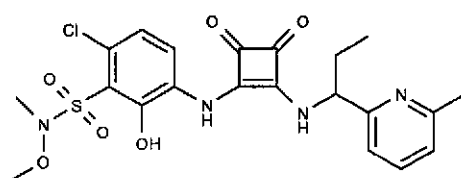
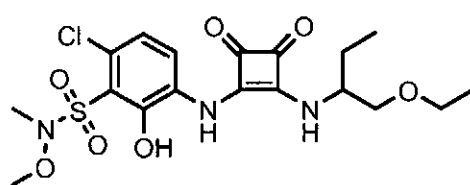
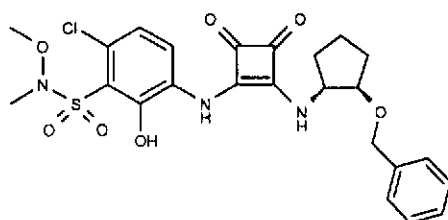
- 7 -



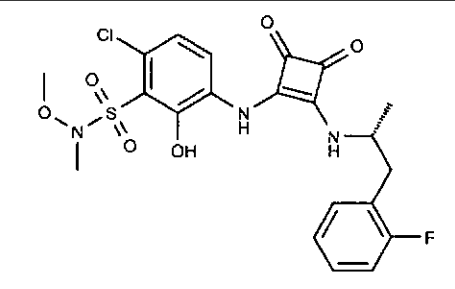
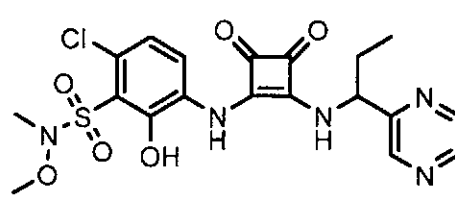
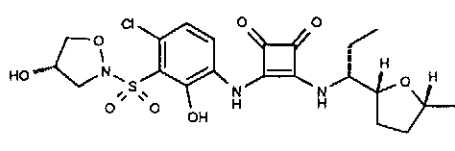
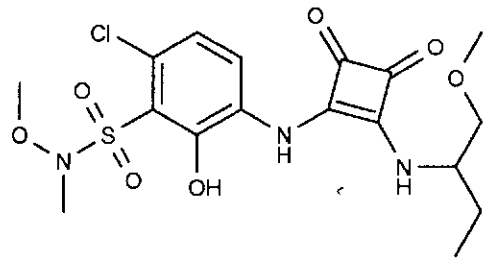
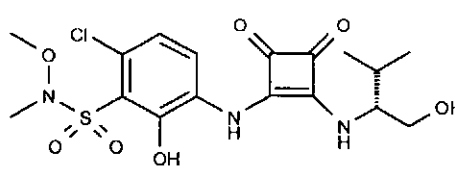
13

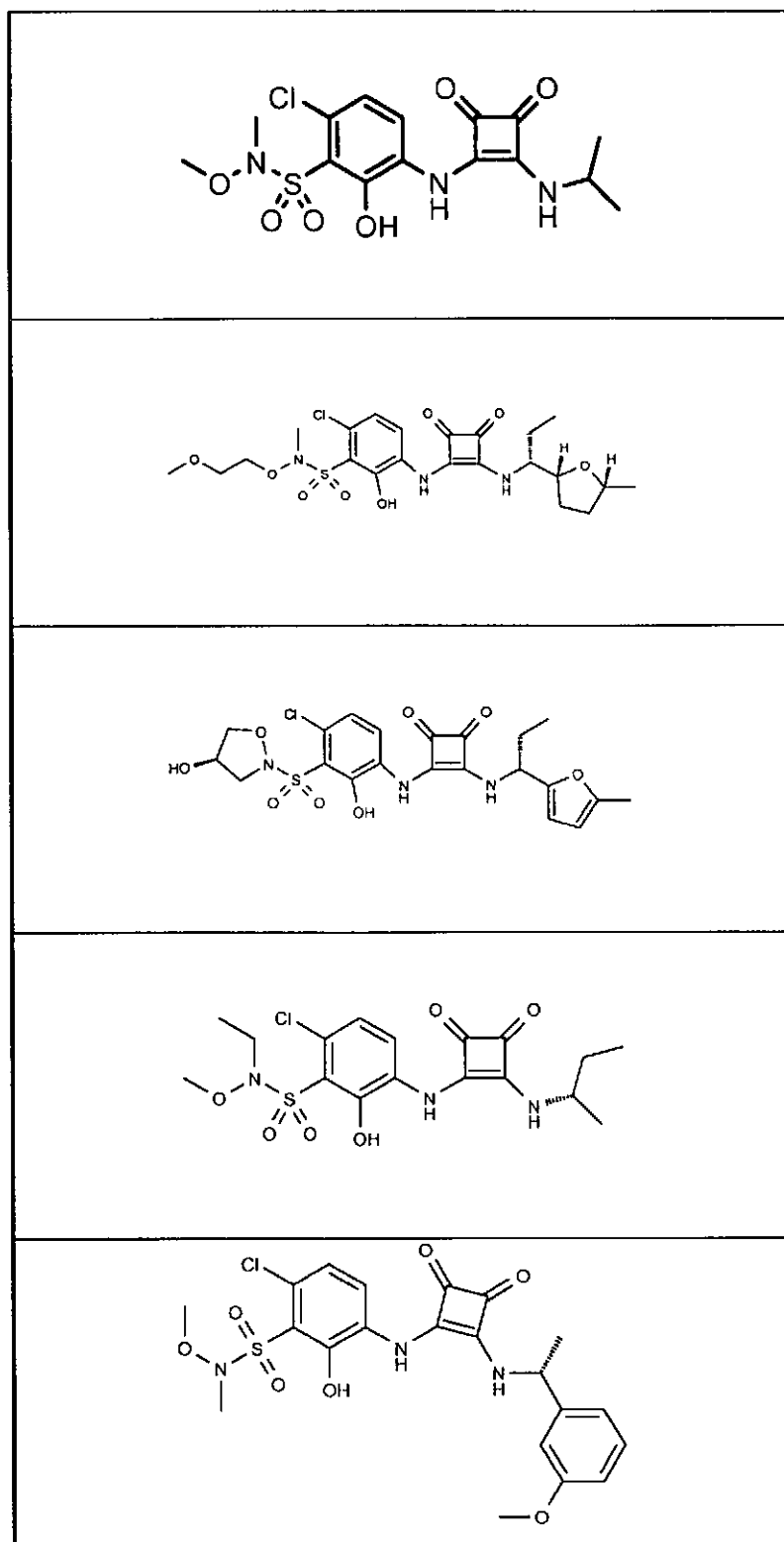








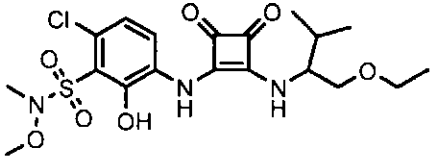
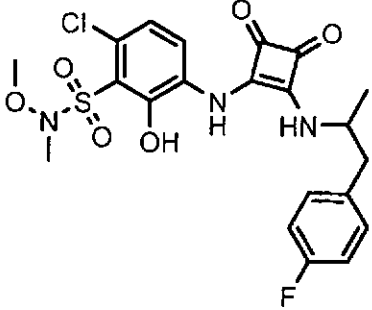
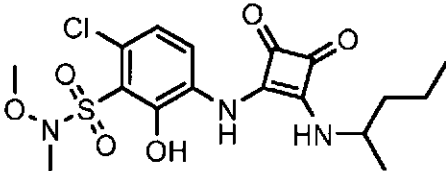
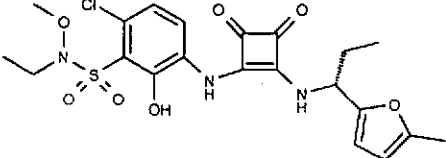
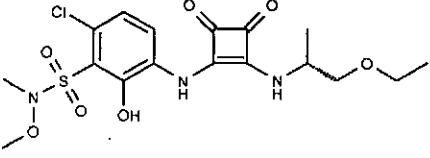


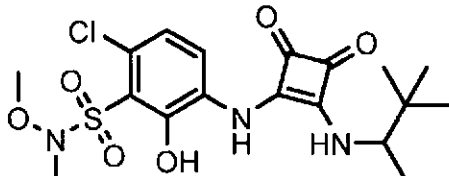
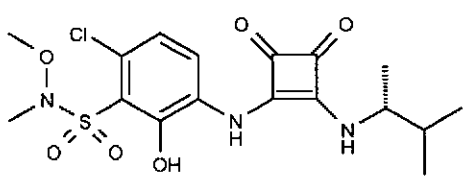
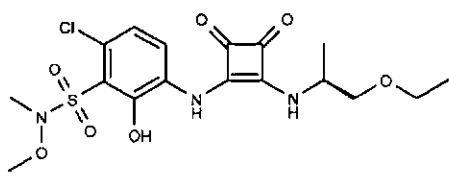
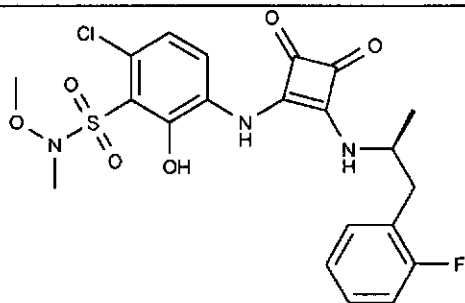
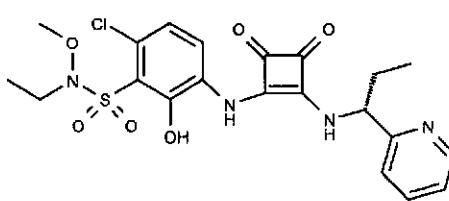
16

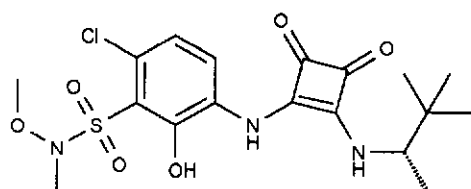
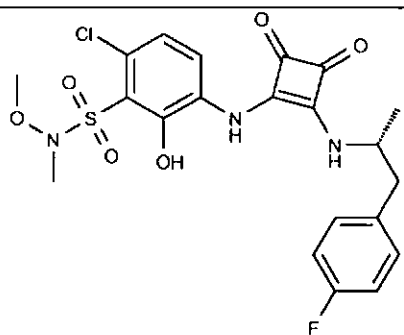
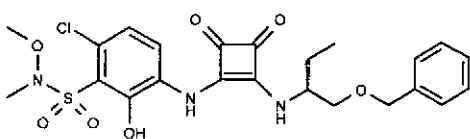
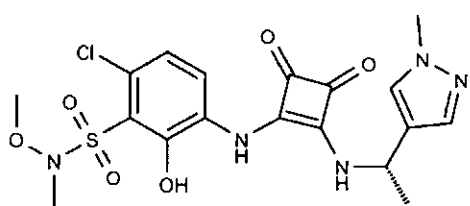
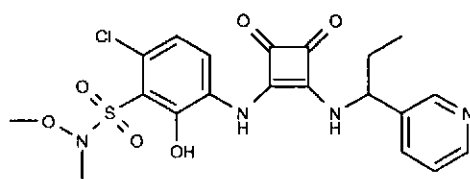






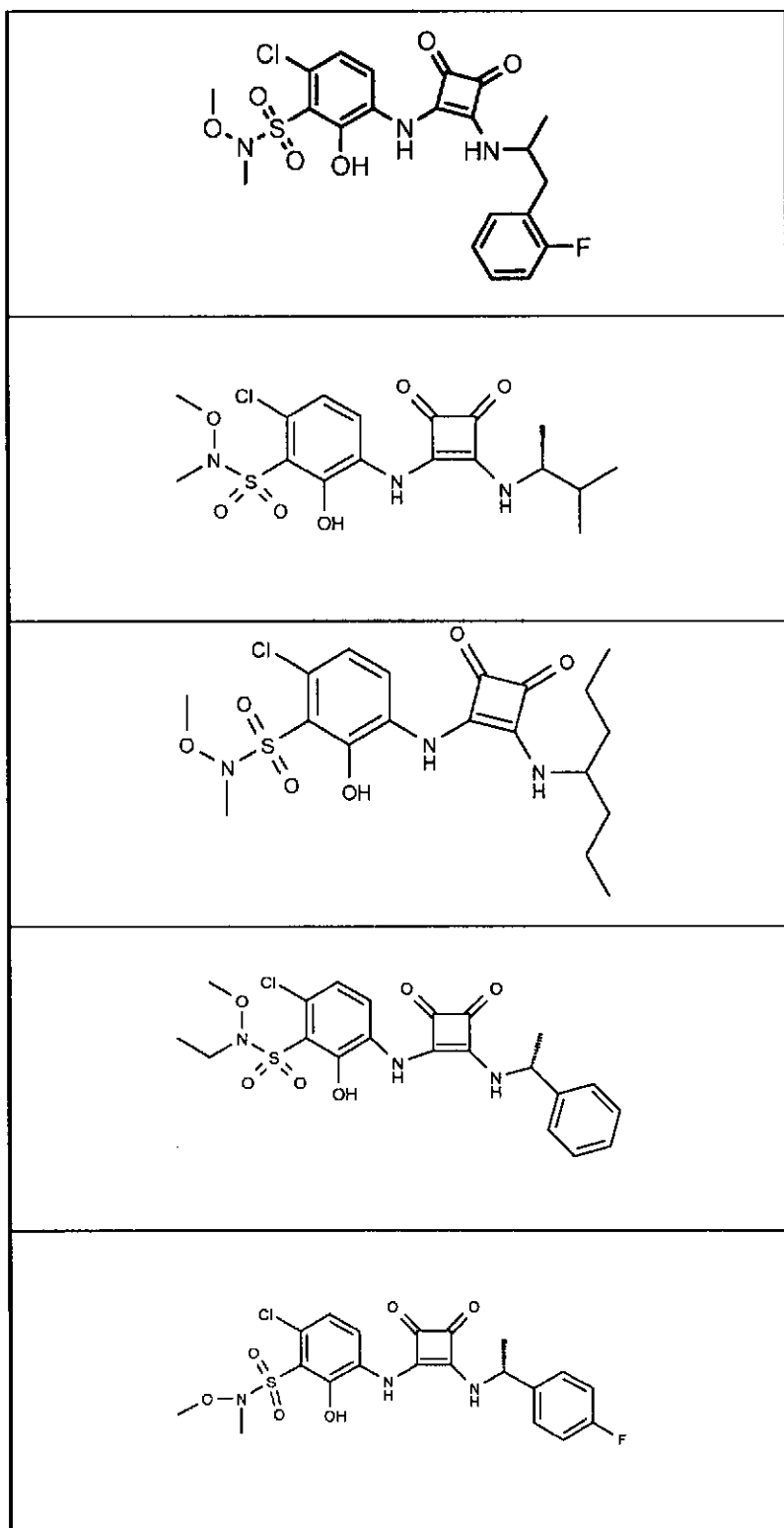


16

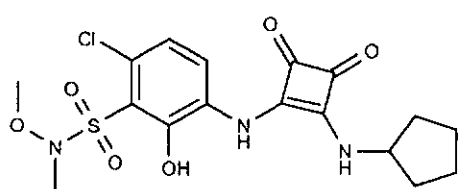
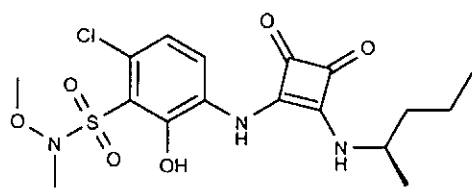
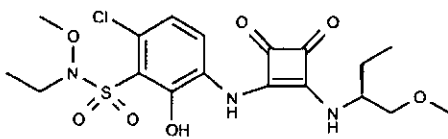
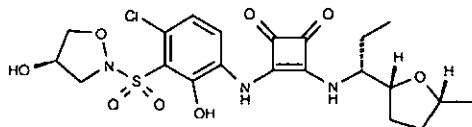
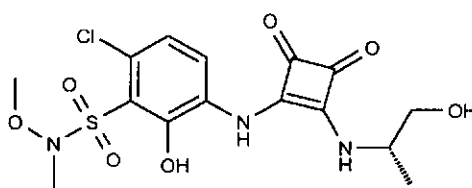






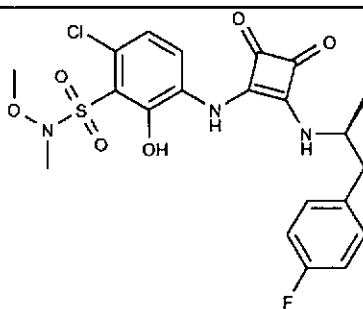
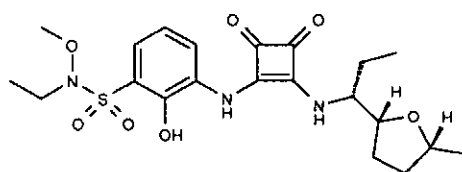
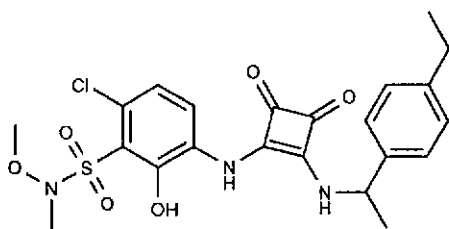
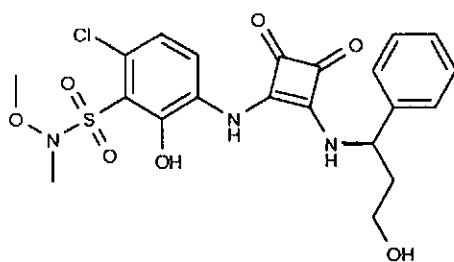
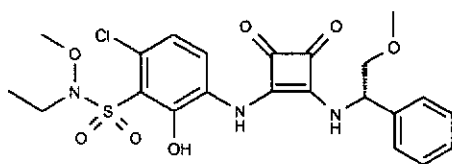








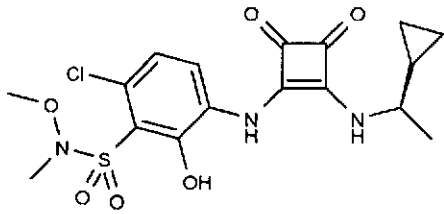
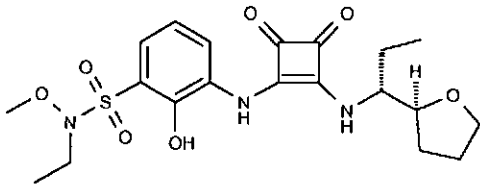
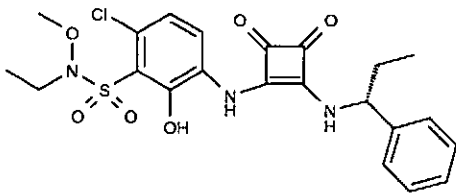
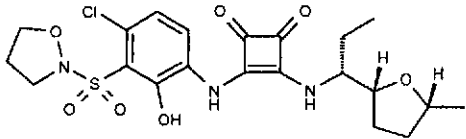
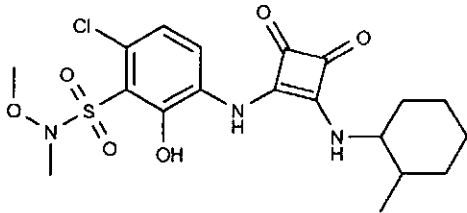


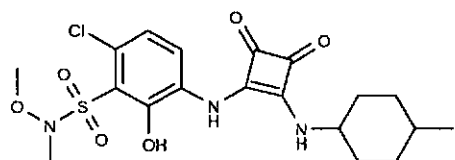
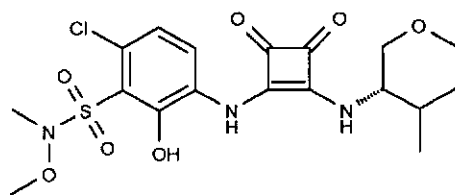
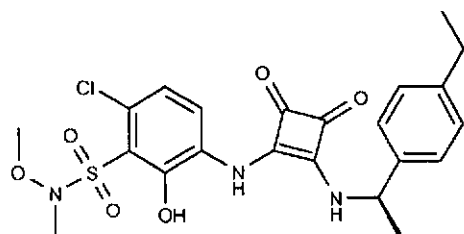
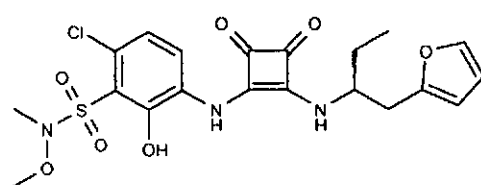
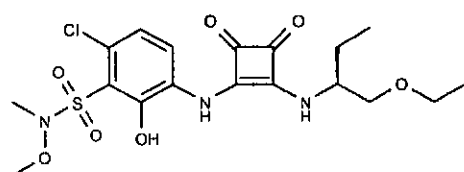
19

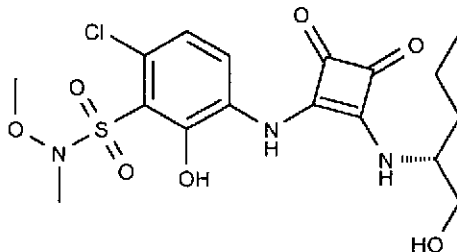
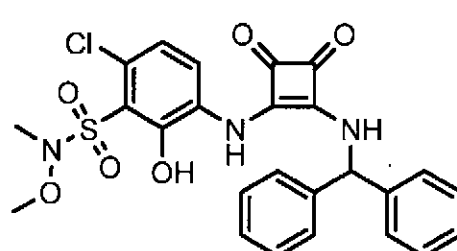
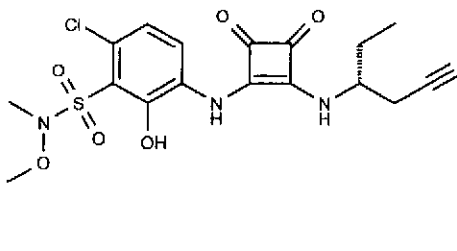
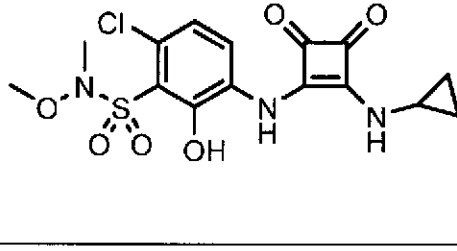
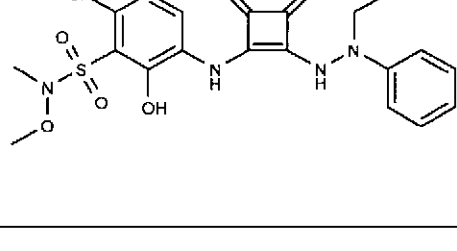


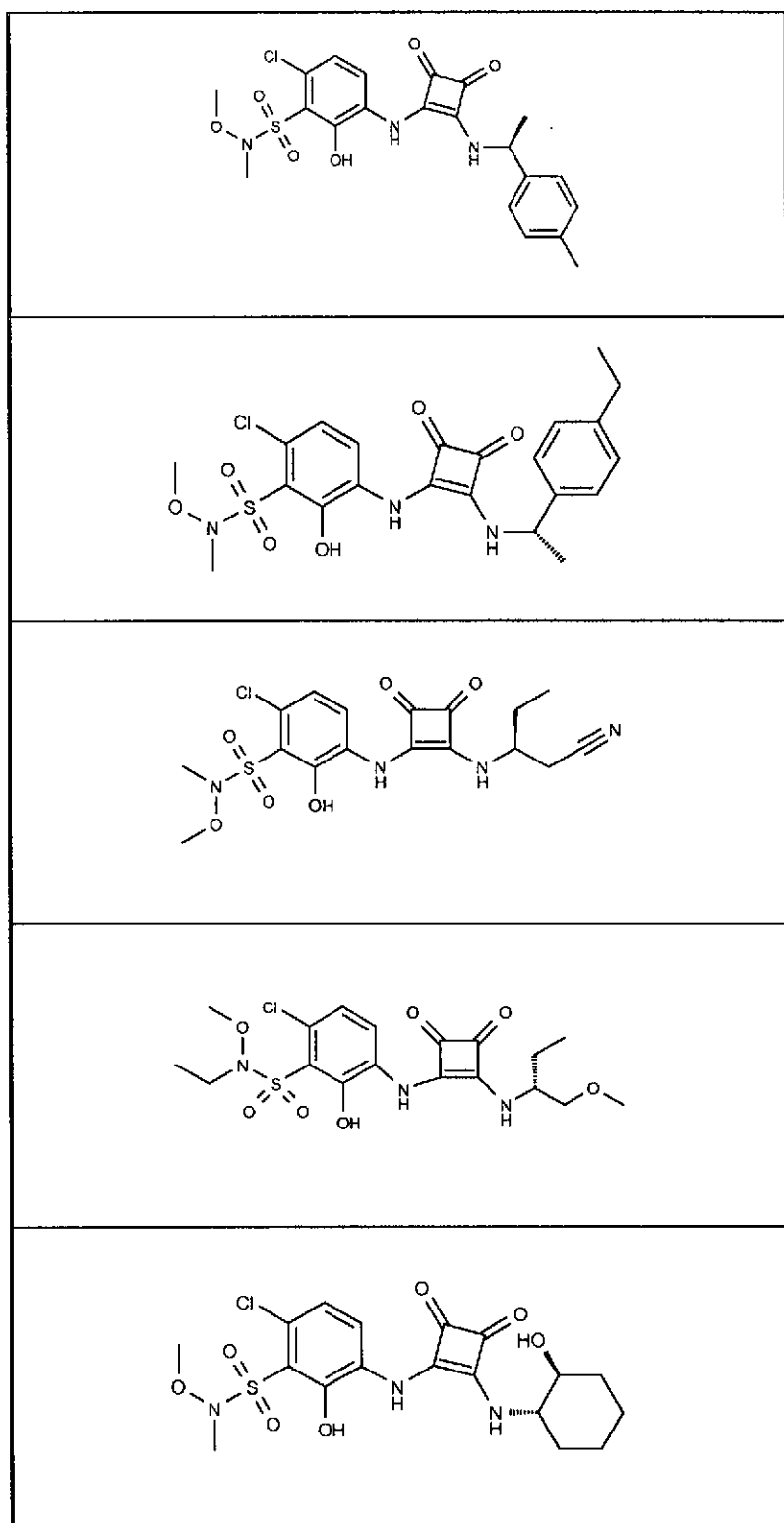
Handwritten signature or mark.

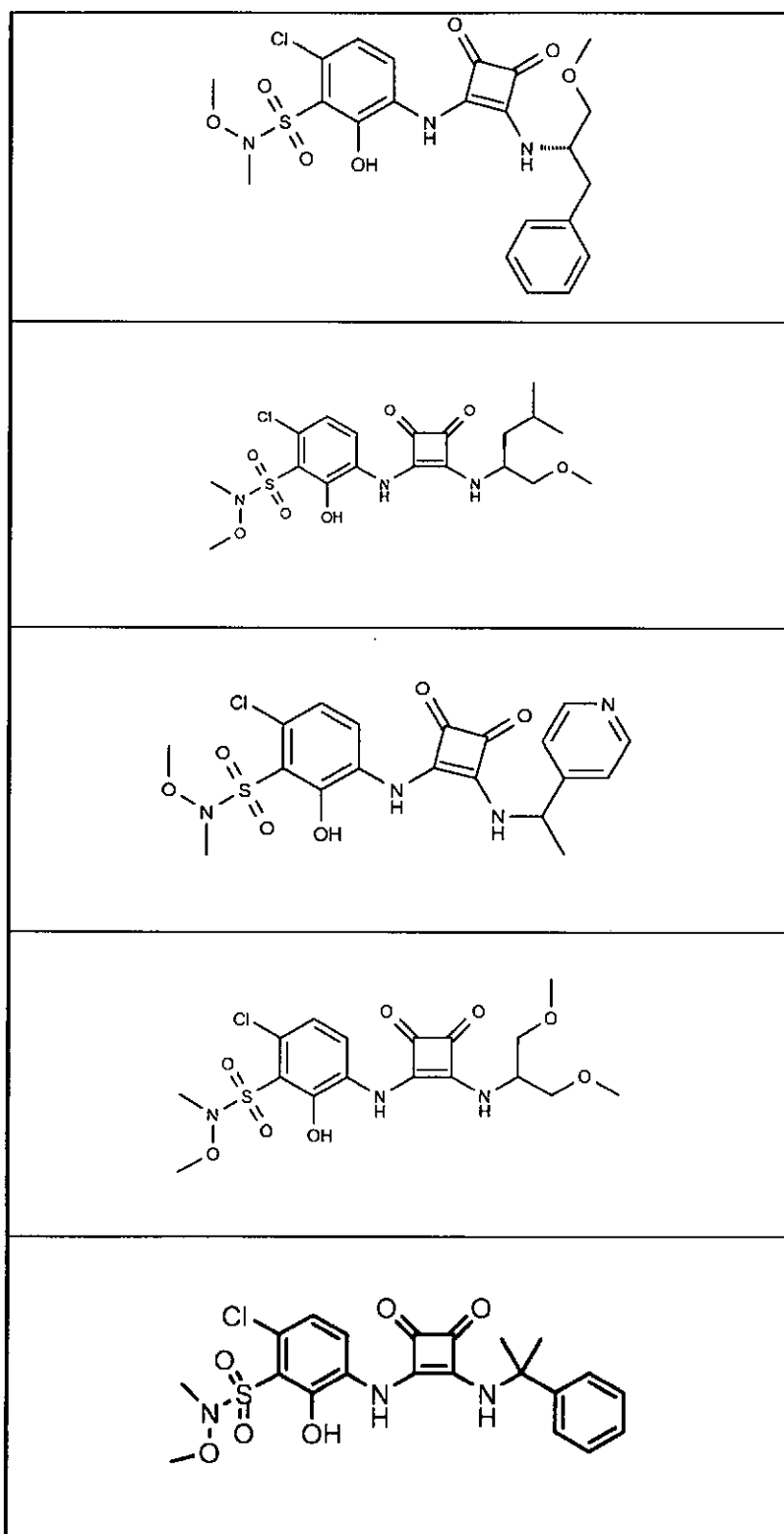






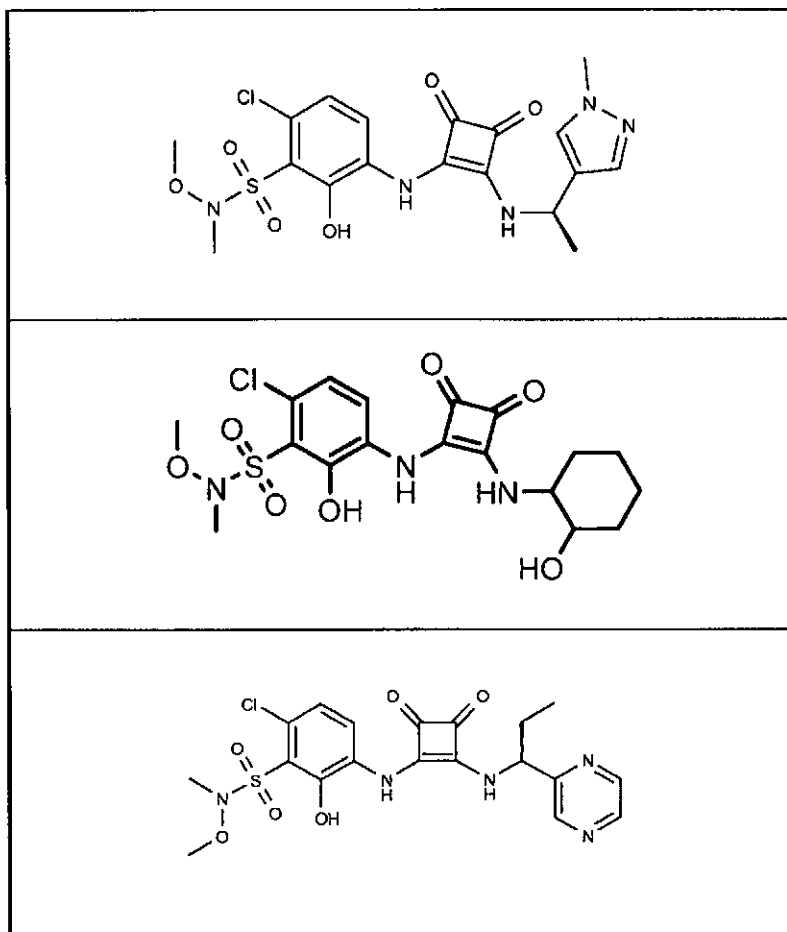


92







If not otherwise defined herein:

- "Alkyl" includes linear or branched C₁-C₈ alkyl, such as C₁-C₆ alkyl or C₁-C₄ alkyl, e.g. C₁-C₂ alkyl, including unsubstituted or substituted alkyl, e.g. alkyl substituted by groups which are conventional in organic chemistry, e.g. halogen, OH, NH₂ or halo(C₁₋₆)alkyl,
- "Halogen" includes fluoro, chloro, bromo, iodo, e.g. fluoro, chloro, bromo, suitably chloro,
- "Carbocyclic group" denotes a ring system consisting of the relevant number of carbon atoms, e.g. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10. The ring system may be a single ring, a fused ring system or a spirocyclic ring system. Furthermore, the carbocyclic group may be saturated, partially unsaturated or aromatic. In particular, it may include a saturated or partially unsaturated ring fused to an aromatic ring or a second saturated or partially unsaturated ring; or it may include two aromatic rings fused together. Thus, "carbocyclic group" includes, for example, cycloalkenyl, cycloalkyl, phenyl, indane, indene, naphthalene, tetralin and azulene.

- "aryl" denotes an aromatic carbocyclic ring system containing 6 to 14 ring carbon atoms, which may be unsubstituted or substituted as defined.
- "Heterocyclic group" denotes a ring system consisting of the relevant number of member atoms, e.g. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10, including at least one heteroatom selected from N, O and S. The ring system may be a single ring, a fused ring system or a spirocyclic ring system. Furthermore, the heterocyclic group may be saturated, partially unsaturated or aromatic (i.e. heterocyclic includes heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl and heteroaryl). In particular, it may include a saturated or partially unsaturated ring fused to an aromatic ring or a second saturated or partially unsaturated ring; or it may include two aromatic rings fused together. In addition, the heterocyclic group includes a heterocyclic ring fused to a carbocyclic ring, e.g. benzofused heterocyclic groups. Suitably, the heterocyclic group includes 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, O and S.
- "optionally substituted by one or more Z groups" denotes that the relevant group may include one or more substituents, each independently selected from the groups included within the definition of Z. Thus, where there are two or more Z group substituents, these may be the same or different.
- "(C₁-C₄ alkylene)-" or "(C₁-C₃ alkylene)-" denote a hydrocarbon linking group having the relevant number of carbon atoms.

Throughout this specification and in the claims that follow, unless the context requires otherwise, the word "comprise", or variations, such as "comprises" or "comprising", will be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers or steps but not the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps.

Compounds of formula (I) in free or pharmaceutically acceptable salt form are hereinafter referred to alternatively as compounds of the invention.

Compounds of formula I that contain a basic centre are capable of forming acid addition salts, particularly pharmaceutically acceptable acid addition salts. Pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compound of formula I include those of inorganic acids, for example, hydrohalic acids such as hydrofluoric acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid; and organic acids, for example aliphatic monocarboxylic acids such as formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, propionic acid and butyric acid, caprylic acid, dichloroacetic acid, hippuric acid, aliphatic hydroxy acids such as lactic acid, citric acid, tartaric acid or malic acid, gluconic acid, mandelic acid,

dicarboxylic acids such as maleic acid or succinic acid, adipic acid, aspartic acid, fumaric acid, glutamic acid, malonic acid, sebacic acid, aromatic carboxylic acids such as benzoic acid, p-chloro-benzoic acid, nicotinic acid, diphenylacetic acid or triphenylacetic acid, aromatic hydroxy acids such as o-hydroxybenzoic acid, p-hydroxybenzoic acid, 1-
5 hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid or 3-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid, and sulfonic acids such as methanesulfonic acid or benzenesulfonic acid, ethanesulfonic acid, ethane-1,2-disulfonic acid, 2-hydroxy-ethanesulfonic acid, (+) camphor-10-sulfonic acid, naphthalene-2-sulfonic acid, naphthalene-1,5-disulfonic acid or p-toluenesulfonic acid. These salts may be prepared from compounds of formula I by known salt-forming procedures.

10 Pharmaceutically acceptable solvates are generally hydrates.

Compounds of formula I which contain acidic, e.g. carboxyl, groups, are also capable of forming salts with bases, in particular pharmaceutically acceptable bases such as those well known in the art; suitable such salts include metal salts, particularly alkali metal or alkaline
15 earth metal salts such as sodium, potassium, magnesium or calcium salts, or salts with ammonia or pharmaceutically acceptable organic amines or heterocyclic bases such as ethanolamines, benzylamines or pyridine, arginine, benethamine, benzathine, diethanolamine, choline, 4-(2-hydroxy-ethyl)morpholine, 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine, N-methyl glutamine, piperazine, triethanol-amine or tromethamine. These salts may be
20 prepared from compounds of formula I by known salt-forming procedures. Compounds of formula I that contain acidic, e.g. carboxyl, groups may also exist as zwitterions with the quaternary ammonium centre.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein
25 the solvent of crystallisation may be isotopically substituted e.g. D₂O, d₆-acetone or d₆-DMSO.

Compounds of formula I in free form may be converted into salt form, and vice versa, in a conventional manner. The compounds in free or salt form can be obtained in the form of
30 hydrates or solvates containing a solvent used for crystallisation. Compounds of formula I can be recovered from reaction mixtures and purified in a conventional manner. Isomers, such as enantiomers, may be obtained in a conventional manner, e.g. by fractional crystallisation or asymmetric synthesis from correspondingly asymmetrically substituted, e.g. optically active, starting materials.

35

- 28 -

Some compounds of the invention contain at least one asymmetric carbon atom and thus they exist in individual optically active isomeric forms or as mixtures thereof, e.g. as racemic mixtures. In cases where additional asymmetric centres exist the present invention also embraces both individual optically active isomers as well as mixtures, e.g. diastereomeric mixtures, thereof.

The invention includes all such forms, in particular the pure isomeric forms. The different isomeric forms may be separated or resolved one from the other by conventional methods, or any given isomer may be obtained by conventional synthetic methods or; by stereospecific or asymmetric syntheses. Since the compounds of the invention are intended for use in pharmaceutical compositions it will readily be understood that they are each preferably provided in substantially pure form, for example at least 60% pure, more suitably at least 75% pure and preferably at least 85%, especially at least 98% pure (% are on a weight for weight basis). Impure preparations of the compounds may be used for preparing the more pure forms used in the pharmaceutical compositions; these less pure preparations of the compounds should contain at least 1 %, more suitably at least 5% and preferably from 10 to 59% of a compound of the invention.

The invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula I wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen e.g. ^2H and ^3H , carbon e.g. ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine e.g. ^{36}Cl , fluorine e.g. ^{18}F , iodine e.g. ^{123}I and ^{125}I , nitrogen e.g. ^{13}N and ^{15}N , oxygen e.g. ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , and sulfur e.g. ^{35}S .

Certain isotopically-labelled compounds of formula I, for example those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium (^3H) and carbon-14 (^{14}C) are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection. Substitution with heavier isotopes such as deuterium (^2H) may afford certain therapeutic advantages that result from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances. Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , and ^{13}N can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

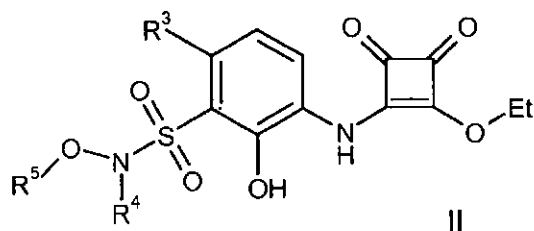
Isotopically-labelled compounds of formula I can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying examples using an appropriate isotopically-labelled reagent in place of the non-labelled reagent previously used.

Some of the compounds of Formula I may exist in different tautomeric forms. Tautomerism is well known to those skilled in the art and the skilled person will readily appreciate which groups are able to tautomerise to form the different tautomeric forms. The invention includes all tautomeric forms of the compounds of Formula I.

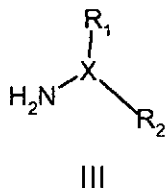
Any compound described herein as a compound of the present invention may be prepared according to or analogously to a conventional method or as specified herein. Starting materials are known or may be prepared according to or analogously to a conventional method or as specified herein.

A compound of formula I thus obtained may be converted into another compound of formula I, or a compound of formula I obtained in free form may be converted into a salt of a compound of formula I and vice versa.

In another aspect the present invention provides a process for the preparation of a compound of the present invention comprising:
reacting a compound of formula II



wherein R^3 , R^4 and R^5 are as defined above, with a compound of formula III



- 30 -

wherein X, R₁ and R₂ are as defined above, under appropriate conditions, e.g. in the presence of triethylamine, acetonitrile, methanol, for an appropriate time, e.g. 2 to 24 hours, at appropriate temperatures, e.g. room temperature, to obtain a compound of formula (I) of the invention.

5

Compounds of the invention, are useful as pharmaceuticals. Accordingly the invention also provides a compound of formula I in free or pharmaceutically acceptable salt form for use as a pharmaceutical.

10 In another aspect the present invention provides the use of a compound of formula (I) wherein the substituents are as defined above as a pharmaceutical.

The compounds of the invention act as CXCR2 receptor antagonists, thereby inhibiting the infiltration and activation of inflammatory cells, in particular neutrophils, monocytes and CD8+ T cells and mediators involved in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The compounds of the invention therefore provide symptomatic relief and reduce disease progression.

15

The airways of subject with COPD exhibit an inflammatory response which is predominantly neutrophilic. When the airways are exposed to cigarette smoke macrophages, CD8+ T cells and epithelial cells are activated and release pro-inflammatory mediators, oxidants, cytokines and neutrophilic chemotactic factors, IL-8, GRO α , ENA-78 and leukotrienes. IL-8, GRO α and ENA-78 are selective chemoattractants for neutrophils. In human neutrophils IL-8 binds two distinct receptors with similar affinity, CXCR1 and CXCR2. Closely related chemokines including GRO α , β , γ , NAP-2 and ENA-78 bind only to CXCR2. Inhibiting neutrophil recruitment is therefore a recognised therapeutic strategy for treating several lung diseases. Blocking the binding of IL-8, GRO α and ENA-78 to the chemokine receptor CXCR2 can provide beneficial effects in patients with COPD by suppressing the infiltration and activation of key inflammatory cells, thereby reducing subsequent tissue damage, mucus secretion, airflow obstruction and disease progression.

20

25

30

The IL-8 and GRO α chemokine inhibitory properties of compounds of the invention can be demonstrated in the following assays:

35 Receptor Binding Assay

[¹²⁵I] IL-8 (human recombinant) are obtained from Amersham Pharmacia Biotech, with specific activity 2000 Ci/mmol. All other chemicals are of analytical grade. Human recombinant CXCR2 receptor expressed in Chinese hamster ovary cells (CHO-K1) is purchased from Euroscreen. The Chinese hamster ovary membranes are prepared according to protocol supplied by Euroscreen. Membrane protein concentration is determined using a Bio-Rad protein assay. Assays are performed in a 96-well micro plate format according the method described in White, et al., J Biol Chem., 1998, 273, 10095). Each reaction mixture contains 0.05 mg/ml CXCR2 membrane protein in 20 mM Bis-Tris-propane, pH 8.0, containing 1.2 mM MgSO₄, 0.1 mM EDTA, 25 mM NaCl and 0.03% CHAPS. In addition, compound of interest pre-dissolved in dimethylsulphoxide (DMSO) so as to reach a final concentration of between 10 μ M and 0.0005 μ M (final concentration of DMSO 2 % (v/v)) is added. Binding is initiated by addition of 0.02 nM [¹²⁵I]-IL-8. After 2 hours at room temperature the plate is harvested using a Brandell™ 96-well harvester onto glass fibre filter plate (GF/c) blocked with 1% polyethyleneimine + 0.5% BSA and washed 3 times with 25 mM NaCl, 10 mM TrisHCl, 1 mM MgSO₄, 0.5 mM EDTA, 0.03% CHAPS, pH 7.4. The filter is dried at 50°C overnight. Backseal is applied to the plate and 50 μ l of liquid scintillation fluid added. The counts are measured on the Packard Topcount™ scintillation counter.

[³⁵S]-GTP γ S binding assay for human CXCR2 receptor using SPA technology

[³⁵S]-GTP γ S (with specific activity 1082 Ci/mmol) and wheat germ agglutinin poly vinyl toluene scintillation proximity beads are purchased from Amersham Pharmacia Biotech. The Chinese hamster ovary cell (CHO-K1) membranes expressing human CXCR2 receptors are purchased from Biosignal Packard Inc. All other chemicals are of analytical grade. White non-binding surface 96 well Optiplate™ microplates are obtained from Packard. Recombinant human IL-8 is synthesised, cloned and expressed in *Escherichia coli* as described previously (Lindley I, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 1988, 85(23):9199). The assay is performed in duplicate in 96 well Optiplate™ microplate in a final volume of 250 μ l per well. Compounds are diluted in DMSO (0.5% final concentration) and incubated in 20 mM HEPES buffer pH 7.4 containing 10 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA plus 100 nM IL-8, 50 μ M GDP and 500 pM [³⁵S]GTP γ S per well. SPA beads (1 mg/well final concentration) were pre-mixed with the membranes (10 μ g/well final concentration) in assay buffer: 20 mM HEPES buffer pH 7.4 containing 10 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA. The bead membrane mixture is added to each well, plates are sealed and incubated at room temperature for 60 minutes. The plate is centrifuged and read on Packard TopCount™

- 32 -

scintillation counter, program [^{35}S dpm] for 1 min/well. Data are expressed as the % response to 100 nM IL-8 minus basal.

Chemotaxis Assay

- 5 The *in vitro* inhibitory properties of these compounds are determined in the neutrophil chemotaxis assay. Assays are performed in a 96-well plate format according to previously published method (Frevert C W, et al., *J Immunolog. Methods*, 1998, 213, 41). 96-well chemotaxis chambers 5 μm are obtained from Neuro Probe, all cell buffers are obtained from Invitrogen Paisley, UK, dextran -T500 and Ficoll-Paque PlusTM density gradient
- 10 centrifugation media are purchased from Pharmacia Biotech Buckinghamshire, UK. Calcein-AM dye is obtained from Molecular Probes. Neutrophils are isolated as previously described (Haslett, C., et al. *Am J Path.*, 1985, 119:101). Citrated whole blood is mixed with 4% (w/v) dextran-T500 and allowed to stand on ice for 30 minutes to remove erythrocytes. Granulocytes (PMN) are separated from peripheral blood mononuclear cells by layering 15
- 15 ml of cell suspension onto 15 ml Ficoll-Paque PLUS density gradient and centrifuged at 250 xg for 25 minutes. Following centrifugation any erythrocytes contamination of PMN pellet is removed by hypotonic shock lysis using 10 ml ice-cold endotoxin-free sterile water for 50 seconds and neutralised with 10 ml of cold 2x phosphate buffered saline. Isolated neutrophils (1×10^7) are labelled with the fluorochrome calcein-AM (5 μg) in a total volume of 1 ml and
- 20 incubated for 30 minutes at 37°C. The labelled cells are washed with RPMI without phenol red + 0.1% bovine serum albumin, prior to use the cells are counted and adjusted to a final concentration of 5×10^6 cells /ml. The labelled neutrophils are then mixed with test compounds (0.001–1000 nM) diluted in DMSO (0.1% final concentration) and incubated for 10 minutes at room temperature. The chemoattractants (29 μl) are placed in the bottom
- 25 chamber of a 96-well chemotaxis chamber at a concentration between (0.1–5 nM). The polycarbonate filter (5 μm) is overlaid on the plate, and the cells (25 μl) are loaded on the top filter. The cells are allowed to migrate for 90 minutes at 37°C in a humidified incubator with 5% CO_2 . At the end of the incubation period, migrated cells are quantified using a multi-well fluorescent plate reader (Fluoroskan IITM, Labsystems) at 485 nm excitation and 538 nm
- 30 emission. Each compound is tested in quadruplet using 4 different donors. Positive control cells, i.e. cells that have not been treated with compound, are added to the bottom well. These represent the maximum chemotactic response of the cells. Negative control cells, i.e. those that have not been stimulated by a chemoattractant, are added to the bottom chamber.

The difference between the positive control and negative control represents the chemotactic activity of the cells.

5 The compounds of the Examples herein below have IC_{50} values below 10 μM in the [^{35}S]-GPTyS binding assay. For instance, the compounds of the Examples shown in the below table have the IC_{50} values stated.

Example	IC_{50} (μM)
2	0.002
3	0.026
4	0.013
5	0.033
6	0.028
7	0.004
8	0.005
2.13	0.006
2.17	0.008
2.19	0.009
2.23	0.021

Example	IC_{50} (μM)
2.27	0.234
2.32	0.011
2.35	0.014
2.43	0.017
2.47	0.019
2.50	0.093
2.57	0.026
2.58	0.028
2.60	0.030
2.71	0.056
2.95	0.283

10 Having regard to their inhibition of binding of CXCR2, compounds of the invention are useful in the treatment of conditions or diseases mediated by CXCR2, for example inflammatory or allergic conditions or diseases, particularly chronic obstructive pulmonary airways or lung disease (COPD, COAD or COLD), including chronic bronchitis or dyspnea associated therewith, emphysema, bronchiolitis obliterans syndrome and severe asthma.

15 Compounds of the present invention are further useful in the treatment of various diseases, such as cancer, e.g. ovarian cancer, prostate cancer, melanoma including metastatic melanoma, lung cancer, e.g. non small cell lung cancer, renal cell carcinoma; tumour angiogenesis, ischaemia/reperfusion injury, delayed graft function, osteoarthritis, myeloid metaplasia with myelofibrosis, Adenomyosis, contact hypersensitivity (skin). and in wound healing. Treatment in accordance with the invention may be symptomatic or prophylactic.

20

Prophylactic efficacy in the treatment of chronic bronchitis or COPD will be evidenced by reduced frequency or severity, will provide symptomatic relief and reduce disease progression, improvement in lung function. It may further be evidenced by reduced requirement for other, symptomatic therapy, i.e. therapy for or intended to restrict or abort
25 symptomatic attack when it occurs, for example anti-inflammatory (e.g. corticosteroid) or bronchodilatory.

Other inflammatory or obstructive airways diseases and conditions to which the invention is applicable include acute lung injury (ALI), acute/adult respiratory distress syndrome (ARDS), idiopathic pulmonary fibrosis, fibroid lung, airway hyperresponsiveness, dyspnea, pulmonary
5 fibrosis, allergic airway inflammation, small airway disease, lung carcinoma, acute chest syndrome in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension, as well as exacerbation of airways hyperreactivity consequent to other drug therapy, in particular other inhaled drug therapy. The invention is also applicable to the treatment of bronchitis of whatever type or genesis including, e.g., acute, arachidic, catarrhal, croupus, chronic or
10 phthinoic bronchitis. Further inflammatory or obstructive airways diseases to which the invention is applicable include pneumoconiosis (an inflammatory, commonly occupational, disease of the lungs, frequently accompanied by airways obstruction, whether chronic or acute, and occasioned by repeated inhalation of dusts) of whatever type or genesis, including, for example, aluminosis, anthracosis, asbestosis, chalicosis, ptiosis, siderosis,
15 silicosis, tabacosis and byssinosis.

Compounds of the invention are also useful for treating respiratory viral infections, which exacerbate underlying chronic conditions such as asthma, chronic bronchitis, COPD, otitis media, and sinusitis. The respiratory viral infection treated may be associated with secondary
20 bacterial infection, such as otitis media, sinusitis or pneumonia.

Compounds of the invention are also useful in the treatment of inflammatory conditions of the skin, for example psoriasis, atopic dermatitis, lupus erythematosus, and other inflammatory or allergic conditions of the skin.

Compounds of the invention may also be used for the treatment of other diseases or conditions, in particular diseases or conditions having an inflammatory component, for example, diseases affecting the nose including allergic rhinitis, e.g. atrophic, chronic, or seasonal rhinitis, inflammatory conditions of the gastrointestinal tract, for example
25 inflammatory bowel disease such as ulcerative colitis and Crohn's disease, diseases of the bone and joints including rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and other diseases such as atherosclerosis, multiple sclerosis, and acute and chronic allograft rejection, e.g. following transplantation of heart, kidney, liver, lung or bone marrow.

Compounds of the invention are also useful in the treatment of endotoxic shock, glomerulonephritis, cerebral and cardiac ischemia, Alzheimer's disease, cystic fibrosis, virus infections and the exacerbations associated with them, acquired immune deficiency syndrome (AIDS), multiple sclerosis (MS), *Helicobacter pylori* associated gastritis, and
5 cancers, particularly the growth of ovarian cancer.

Compounds of the invention are also useful for treating symptoms caused by viral infection in a human which is caused by the human rhinovirus, other enterovirus, coronavirus, herpes viruses, influenza virus, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus or an adenovirus. Compounds of the invention are also useful for treating pancreatitis .

10 The effectiveness of a compound of the invention in inhibiting inflammatory conditions, for example in inflammatory airways diseases, may be demonstrated in an animal model, e.g. mouse, rat or rabbit model, of airway inflammation or other inflammatory conditions, for example as described by Wada et al, *J. Exp. Med* (1994) 180 :1135-40 ; Sekido et al, *Nature*
15 (1993) 365 :654-57 ; Modelska et al., *Am. J. Respir. Crit. Care. Med* (1999) 160:1450-56; and Laffon et al (1999) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160:1443-49.

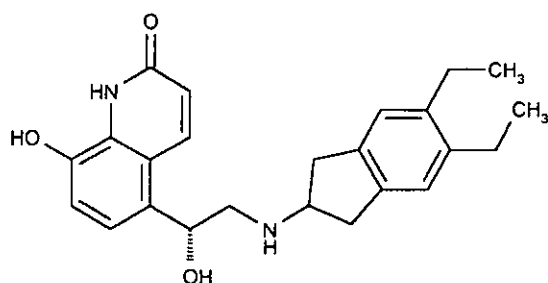
The compounds of the invention are also useful as co-therapeutic compounds for use in combination with other drug substances such as anti-inflammatory, bronchodilatory,
20 antihistamine or anti-tussive drug substances, particularly in the treatment of obstructive or inflammatory airways diseases such as those mentioned hereinbefore, for example as potentiators of therapeutic activity of such drugs or as a means of reducing required dosaging or potential side effects of such drugs. A compound of the invention may be mixed
with the other drug substance in a fixed pharmaceutical composition or it may be
25 administered separately, before, simultaneously with or after the other drug substance. Accordingly the invention includes a combination of a compound of the invention as hereinbefore described with an anti-inflammatory, bronchodilatory, antihistamine or anti-tussive drug substance, said compound of the invention and said drug substance being in the same or different pharmaceutical composition.

30 Suitable anti-inflammatory drugs include steroids, in particular glucocorticosteroids such as budesonide, beclamethasone dipropionate, fluticasone propionate, ciclesonide or mometasone furoate, or steroids described in WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especially those of Examples 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72,
35 73, 90, 99 and 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO

03/72592, WO 04/39827 and WO 04/66920; non-steroidal glucocorticoid receptor agonists, such as those described in DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 and WO 04/26248; LTD4 antagonists such as montelukast and zafirlukast;

- 5 PDE4 inhibitors such cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), and those disclosed in WO 92/19594, WO 93/19749, WO
10 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 and WO 04/037805; A_{2A} agonists such as those described in EP
15 1052264, EP 1241176, EP 409595A2, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, and WO 03/086408; and A_{2B} antagonists such as
20 those described in WO 02/42298.

- Suitable bronchodilatory drugs include anticholinergic or antimuscarinic compounds, in particular ipratropium bromide, oxitropium bromide, tiotropium salts and CHF 4226 (Chiesi), and glycopyrrrolate, but also those described in EP 424021, US 3714357, US 5171744, WO
25 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422, WO 04/05285, WO2004096800, WO2006048225 and WO2008025541; and beta-2 adrenoceptor agonists such as albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutaline, salmeterol fenoterol, procaterol, and especially, formoterol, carmoterol and pharmaceutically acceptable salts thereof, and compounds (in free or salt or
30 solvate form) of formula I of WO 00/75114, which document is incorporated herein by reference, preferably compounds of the Examples thereof, especially a compound of formula



and pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as compounds (in free or salt or solvate form) of formula I of WO 04/16601, and also compounds of EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, 5 WO 02/66422, WO 02/ 70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 WO 04/46083 and WO 04/80964.

Such antihistamine drug substances include cetirizine hydrochloride, acetaminophen, 10 clemastine fumarate, promethazine, loratidine, desloratidine, diphenhydramine and fexofenadine hydrochloride.

Combinations of compounds of the invention and anticholinergic or antimuscarinic compounds, steroids, beta-2 agonists, PDE4 inhibitors, dopamine receptor agonists, LTD4 15 antagonists or LTB4 antagonists may also be used. Other useful combinations of compounds of the invention with anti-inflammatory drugs are those with other antagonists of chemokine receptors, e.g. CCR-1, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 and CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularly CCR-5 antagonists such as Schering-Plough antagonists SC-351125, SCH-55700 and SCH-D, Takeda antagonists 20 such as N-[4-[[[6,7-dihydro-2-(4-methylphenyl)-5H-benzocyclohepten-8-yl]carbonyl]amino]phenyl]-methyl]-tetrahydro-N,N-dimethyl-2H-pyran-4-aminium chloride (TAK-770), CCR-5 antagonists described in US 6166037 (particularly claims 18 and 19), WO 0066558 (particularly claim 8), and WO 0066559 (particularly claim 9).

25 In accordance with the foregoing, the invention also provides a method for the treatment of a condition or disease mediated by CXCR2, for example an inflammatory or allergic condition, particularly an inflammatory or obstructive airways disease, which comprises administering to a subject, particularly a human subject, in need thereof an effective amount of a compound of formula I in a free or pharmaceutically acceptable salt form as hereinbefore described. In 30 another aspect the invention provides the use of a compound of formula I, in free or



pharmaceutically acceptable salt form, as hereinbefore described for the manufacture of a medicament for the treatment of a condition or disease mediated by CXCR2, for example an inflammatory or allergic condition or disease, particularly an inflammatory or obstructive airways disease.

5

The compounds of the invention may be administered by any appropriate route, e.g. orally, for example in the form of a tablet or capsule; parenterally, for example intravenously; by inhalation, for example in the treatment of inflammatory or obstructive airways disease; intranasally, for example in the treatment of allergic rhinitis; topically to the skin, for example in the treatment of atopic dermatitis; or rectally, for example in the treatment of inflammatory bowel disease.

10

In a further aspect, the invention also provides a pharmaceutical composition comprising as active ingredient a compound of formula I in free or pharmaceutically acceptable salt form, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefor. The composition may contain a co-therapeutic compound such as an anti-inflammatory bronchodilatory or antihistamine drug as hereinbefore described. Such compositions may be prepared using conventional diluents or excipients and techniques known in the galenic art. Thus oral dosage forms may include tablets and capsules. Formulations for topical administration may take the form of creams, ointments, gels or transdermal delivery systems, e.g. patches. Compositions for inhalation may comprise aerosol or other atomizable formulations or dry powder formulations.

15

20

When the composition comprises an aerosol formulation, it preferably contains, for example, a hydro-fluoro-alkane (HFA) propellant such as HFA134a or HFA227 or a mixture of these, and may contain one or more co-solvents known in the art such as ethanol (up to 20% by weight), and/or one or more surfactants such as oleic acid or sorbitan trioleate, and/or one or more bulking agents such as lactose. When the composition comprises a dry powder formulation, it preferably contains, for example, the compound of formula I having a particle diameter up to 10 microns, optionally together with a diluent or carrier, such as lactose, of the desired particle size distribution and a compound that helps to protect against product performance deterioration due to moisture, e.g. magnesium stearate. When the composition comprises a nebulised formulation, it preferably contains, for example, the compound of formula I either dissolved, or suspended, in a vehicle containing water, a co-solvent such as ethanol or propylene glycol and a stabiliser, which may be a surfactant.

30

35

The invention includes (A) a compound of the invention in inhalable form, e.g. in an aerosol or other atomisable composition or in inhalable particulate, e.g. micronised form, (B) an inhalable medicament comprising a compound of the invention in inhalable form; (C) a pharmaceutical product comprising such a compound of the invention in inhalable form in association with an inhalation device; and (D) an inhalation device containing a compound of the invention in inhalable form.

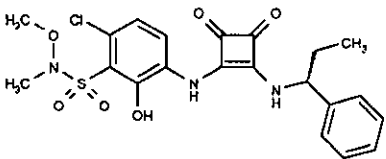
Dosages of compounds of the invention employed in practising the present invention will of course vary depending, for example, on the particular condition to be treated, the effect desired and the mode of administration. In general, suitable daily dosages for administration by inhalation are of the order of 0.01 to 1 mg/kg per day while for oral administration suitable daily doses are of the order of 0.005 to 100 mg/kg of total body weight. The daily parenteral dosage regimen is about 0.001 to about 80 mg/kg of total body weight. The daily topical dosage regimen will preferably be from 0.1 mg to 150 mg, administered one to four, preferably two or three times daily.

The invention is illustrated by the following Examples.

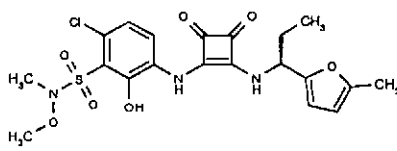
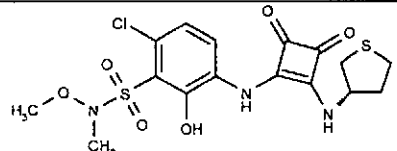
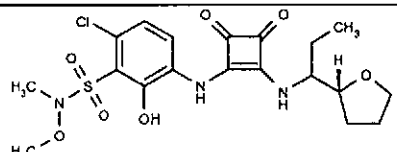
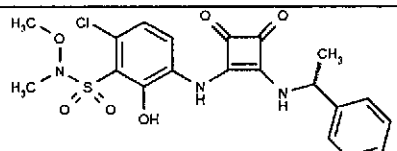
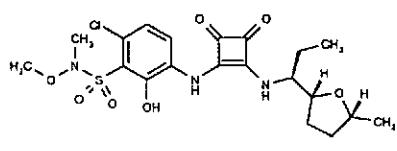
EXAMPLES

Example compounds of the present invention include compounds of formula I are shown in Table 1 below, the method of preparation being described hereinafter.

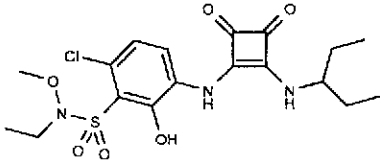
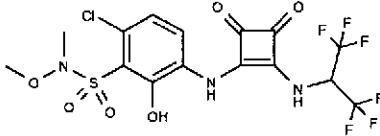
TABLE 1

Ex.	Structure	Name	[M+H] ⁺
1		6-Chloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-phenyl-propylamino)-cyclobut-1-enylamino]-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide	480

29

2		6-Chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-3-{2-[(R)-1-(5-methyl-furan-2-yl)-propylamino]-3,4-dioxo-cyclobut-1-enyl amino}-benzenesulfonamide	484
3		6-Chloro-3-{3,4-dioxo-2-[(S)-(tetrahydro-thiophen-3-yl)amino]-cyclobut-1-enylamino}-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide	448
4		6-Chloro-3-{3,4-dioxo-2-[(R)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)-propylamino]-cyclobut-1-enylamino}-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide	474
5		6-Chloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-phenyl-ethylamino)-cyclobut-1-enylamino]-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide	466
6		6-Chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-3-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-methyl-tetrahydro-furan-2-yl)-propylamino]-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino}-benzene sulfonamide	488

6a		3-Chloro-2-(methoxy-methyl-sulfamoyl)-6-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-methyl-tetrahydro-furan-2-yl)-propylamino]-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino}-phenolate(2-hydroxy-ethyl)-trimethyl-ammonium;	488
7		6-Chloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-pyridin-2-yl-propylamino)-cyclobut-1-enylamino]-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide	481
8		6-Chloro-3-[2-(1-ethyl-propylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide	432
9		3-[2-((R)-sec-Butylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide	418
10		3-[2-((R)-sec-Butylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-6-chloro-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxy-benzenesulfonamide	432
11		6-Chloro-2-hydroxy-N-methoxy-3-[2-((R)-1-methoxymethyl-2-methyl-propylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-N-methyl-benzenesulfonamide	462

12		6-Chloro-N-ethyl-3-[2-(1-ethyl-propylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-2-hydroxy-N-methoxy-benzenesulfonamide	446
13		6-chloro-3-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	512

Referring to the Examples in Table 1 and Table 2, the compounds were synthesized using the methods described herein, or other methods, which are known in the art.

- 5 It should be understood that the organic compounds according to the preferred embodiments may exhibit the phenomenon of tautomerism. As the chemical structures within this specification can only represent one of the possible tautomeric forms, it should be understood that the preferred embodiments encompasses any tautomeric form of the drawn structure.

10

It is understood that the invention is not limited to the embodiments set forth herein for illustration, but embraces all such forms thereof as come within the scope of the above disclosure.

15 General Conditions:

Mass spectra were run on LCMS systems using electrospray ionization. [M+H]⁺ refers to mono-isotopic molecular weights. If not indicated otherwise, the analytical conditions were as follows:

Method A

- 20 Instrument Waters Acquity
 Column Waters BEH C18 100x2.1 mm, 1.7 μ m
 Column Temperature 50 °C

- 43 -

Eluents A: H₂O, B: acetonitrile, both containing 0.1% TFA
Flow Rate 0.7 mL/min
Gradient 0.25 min 5% B; 5% to 95% B in 1.00 min, 0.25 min 95% B

5

Method B

Instrument Waters Acquity
Column Waters BEH C18 100x2.1 mm, 1.7 μ m
Column Temperature 50 °C

10 Eluents A: H₂O, B: acetonitrile, both containing 0.1% TFA
Flow Rate 0.7 mL/min
Gradient 0.25 min 30% B; 30% to 95% B in 1.00 min, 0.25 min 95% B

15 **Method C**

Instrument Waters Acquity
Column Waters BEH C18 100x2.1 mm, 1.7 μ m
Column Temperature 50 °C

20 Eluents A: H₂O, B: acetonitrile, both containing 0.1% TFA
Flow Rate 0.7 mL/min
Gradient 0.25 min 5% B; 5% to 95% B in 7.75 min, 1.00 min 95% B

NMR spectra were run on open access Bruker AVANCE 400 NMR spectrometers using ICON-NMR. Spectra were measured at 298K and were referenced using the solvent peak.

25

The various starting materials, intermediates, and compounds of the preferred embodiments may be isolated and purified, where appropriate, using conventional techniques such as precipitation, filtration, crystallization, evaporation, distillation, and chromatography. Unless otherwise stated, all starting materials were obtained from commercial suppliers and used without further purification. Salts may be prepared from compounds by known salt-forming procedures.

30

In addition various trade reagents and materials available from have been utilized. Such reagents and materials can be readily obtained from the suppliers indicated.

31

For the examples below as well as throughout the application, the following abbreviations have the following meanings. If not defined, the terms have their generally accepted meanings.

5

Abbreviations:

	RT	room temperature
	DMF	N,N-dimethylformamide
	DIPEA	N,N-diisopropylethylamine
10	NMP	N-methylpyrrolidine
	THF	tetrahydrofuran
	MeOH	methanol
	DCM	dichloromethane
	EtOAc	ethyl acetate
15	EtOH	ethanol
	LCMS	liquid chromatographic mass spectroscopy
	TEA	triethylamine
	TFA	trifluoroacetic acid
	HPLC	high performance liquid chromatography
20	CDI	carbonyl diimidazole
	IPA	isopropyl alcohol

Preparation of Final Compounds**25 Example 1****6-Chloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-phenyl-propylamino)-cyclobut-1-enylamino]-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide**

To a stirred suspension of 6-chloro-3-(2-ethoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide (Intermediate A) (100 mg, 0.256 mmol) in MeCN (2 ml) and EtOH (1 ml) under N₂ at RT was added (R)-(+)-alpha-ethylbenzylamine (58.8 mg, 0.435 mmol) and triethylamine (0.142 ml, 1.02 mmol) and the reaction mixture was heated at 80°C overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give a yellow solid which was loaded onto a 1 g pre-packed silica column, dissolving in the minimal amount of 5%

MeOH in DCM. Purification was carried out eluting with 10-40% EtOAc in iso-hexane and the appropriate fractions were concentrated under vacuum to give a yellow glassy solid. The solid was dissolved in EtOAc and washed four times with 1M HCl (aq). The organic portion was dried (sodium sulfate) and concentrated *in vacuo* to yield a brown gummy solid.

- 5 Trituration with iso-hexane afford the title compound as a solid brown solid; $[M+H]^+$ 180. ^1H NMR (DMSO) 0.9 (3H, t, CH₃), 1.9 (2H, m, CH₂), 3.0 (3H, s, CH₃), 3.6 (3H, s, CH₃), 5.1 (1H, m, CH), 7.2-7.5 (6H, m, Ar-H), 8.0 (1H, d, Ar-H).

Examples 2 and 3

- 10 These examples namely,

6-Chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-3-{2-[(R)-1-(5-methyl-furan-2-yl)-propylamino]-3,4-dioxo-cyclobut-1-enyl amino}-benzenesulfonamide; $[M+H]^+$ 484 Retention Time 5.1 mins (Method C) (Ex.2) and

- 15 6-Chloro-3-{3,4-dioxo-2-[(S)-(tetrahydro-thiophen-3-yl)amino]-cyclobut-1-enylamino}-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide; $[M+H]^+$ 448 Retention Time 1.44 mins (Method A) (Ex.3),

are prepared analogously to Example 1 by replacing (R)-(+)-alpha-ethylbenzylamine with the appropriate amine.

20 Example 4

6-Chloro-3-{3,4-dioxo-2-[(R)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)-propylamino]-cyclobut-1-enylamino}-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide

- 25 To a stirred solution of 6-chloro-3-(2-ethoxy-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide (Intermediate A) (500 mg, 1.279 mmol) in MeCN was added TEA (1.783 ml, 12.79 mmol) and (R)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)-propylamine (1 g, 7.74 mmol) (Intermediate DA). The reaction mixture was heated to 70 °C over night. The reaction mixture was evaporated to dryness. The residue was dissolved in DCM and washed with 0.1M aqueous HCl. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and evaporated to dryness. The diastereomers were separated by Supercritical fluid chromatography according to the following conditions:
- 30

Mobile Phase : 30% 2-Propanol / 0.1% DEA / 70% CO₂

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

- 35 Detection: UV @ 220nm

32

- 46 -

Flow rate: 10 ml/min

Sample concentration: 227mg in 4.5ml EtOH

Injection volume: 150 μ l

- 5 The separated diastereomers were each dissolved in DCM and washed with saturated aqueous ammonium chloride. The organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness to give

Diastereomer 1

10 SFC Retention time: 3.02 min

(M+H)⁺ = 474.0

1H NMR (CD3OD) 1.02 (3H,t,CH3), 1.70 (2H,m,CH2), 1.75 (1H,m,CH), 1.95 (2H,m,CH2), 2.08 (1H,m,CH), 3.09 (3H,s,CH3), 3.68 (3H,s,CH3), 3.78 (1H,dd,CH), 3.90 (1H,dd,CH), 3.95 (1H,m,CH), 4.15 (1H,m,CH), 7.20 (1H,d,CH), 8.29 (1H,d,CH)

15

Diastereomer 2

Retention time: 4.20 min

(M+H)⁺ = 474.0

1H NMR (CD3OD) 1.02 (3H,t,CH3), 1.51 (1H,m,CH), 1.75 (1H,m,CH), 1.95 (4H,m,2xCH2), 20 3.09 (3H,s,CH3), 3.68 (3H,s,CH3), 3.78 (1H,dd,CH), 3.85 (1H,dd,CH), 3.95 (1H,dd,CH), 4.20 (1H,m,CH), 7.20 (1H,d,CH), 8.29 (1H,d,CH).

Example 5

25 **6-Chloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-phenyl-ethylamino)-cyclobut-1-enylamino]-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide**

This compound was prepared analogously to Example 1 by replacing (R)-(+)-alpha-ethylbenzylamine with the appropriate amine; [M+H]⁺ 466 Retention Time 5.38 mins (Method C).

30

Example 6

6-Chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-3-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-methyl-tetrahydro-furan-2-yl)-propylamino]-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino}-benzene sulfonamide

To a stirred suspension of 6-chloro-3-(2-ethoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide (Intermediate A) (7 g, 17.91 mmol) in MeCN (2 ml) and EtOH (1 ml) under N₂ at RT was added ((R)-1-((2R,5R)-5-methyl-tetrahydro-furan-2-yl)-propylamine para-toluenesulfonate salt (Intermediate E) (5.67 g, 17.91 mmol) and TEA (0.999 ml, 7.16 mmol) and the reaction mixture was heated at 50°C for 16 hours. Further TEA was added (2.48 ml, 17.91 mmol) and the reaction was heated at 50°C for 1 hour then 60°C for 20 hours. Further TEA (2.48 ml, 17.91 mmol) and Intermediate E (1.13g, 3.58 mmol) was added and the reaction was heated at 60°C for 17.5 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and partitioned between EtOAc and 1M HCl (aq). The aqueous layer was adjusted to pH 5 using 2M NaOH (aq) and extracted using EtOAc. The EtOAc layers were combined and washed with saturated sodium bicarbonate (aq), water and brine. The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was recrystallised from toluene to give a light brown solid; [M+H]⁺ 488.2. ¹H NMR (DMSO) 0.9 (3H, t, CH₃), 1.2 (3H, d, CH₃), 1.3 (1H, m), 1.6 (3H, m), 1.9 (2H, m), 3.6 (3H, s, CH₃), 3.6 (3H, s, CH₃), 3.9 (2H, m), 4.0 (1H, m), 7.2 (1H, d), 8.1 (1H, d), 8.2 (1H, d), 9.5 (1H, s), 10.1 (1H, s).

Example 6a

3-Chloro-2-(methoxy-methyl-sulfamoyl)-6-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-methyl-tetrahydro-furan-2-yl)-propylamino]-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino}-phenolate(2-hydroxy-ethyl)-trimethyl-ammonium

To a stirred solution of 6-Chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-3-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-methyl-tetrahydro-furan-2-yl)-propylamino]-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino}-benzene sulfonamide (2.1 g, 4.3 mmol) in EtOAc (30 ml) and IPA (5 ml) at reflux was added a solution of 45% choline hydroxide in MeOH (1.213 ml, 4.3 mmol). After 20 minutes reaction mixture was cooled to room temperature and stirring continued for 1 hour. The crystalline yellow solid was collected by filtration; [M+H]⁺ 488.2 ¹H NMR (DMSO) 0.9 (3H, t, CH₃), 1.2 (3H, d, CH₃), 1.3 (1H, m), 1.5 (1H, m), 1.6 (2H, m), 1.9 (2H, m), 3.0 (3H, s), 3.1 (9H, s), 3.4 (2H, t), 3.6 (3H, s, CH₃), 3.9 (4H, m), 4.0 (1H, m), 5.3 (1H, t), 5.9 (1H, d), 7.7 (1H, d), 8.5 (1H, d), 9.6 (1H, s).

Example 7

6-Chloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-pyridin-2-yl-propylamino)-cyclobut-1-enylamino]-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide

23

This compound was prepared analogously to Example 1 by replacing (R)-(+)-alpha-ethylbenzylamine with the appropriate amine; [M+H]⁺ 481 Retention Time 1.06 mins (Method B).

5

Example 8**6-Chloro-3-[2-(1-ethyl-propylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide**

- 10 To a stirred solution of 6-chloro-3-(2-ethoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide (Intermediate A) (1 g, 2.56 mmol) in THF (20 ml) was added 3-aminopentane (0.596 ml, 5.12 mmol). The reaction mixture was heated at 50°C overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and dissolved in EtOAc. The EtOAc solution was washed with 1M HCl(aq) and brine. The EtOAc solution was dried
- 15 (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was crystallized from toluene to give a solid; [M+H]⁺ 432.1. ¹H NMR (DMSO) 0.9 (6H, t, 2xCH₃), 1.5 (2H, m), 1.6 (2H, m), 3.0 (3H, s, CH₃), 3.6 (3H, s, CH₃), 3.9 (1H, m), 7.2 (1H, d), 8.1 (1H, d), 8.2 (1H, d), 9.4 (1H, s), 10.1 (1H, s).

Example 9**3-[2-((R)-sec-Butylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide**

- 25 To a stirred solution of 6-chloro-3-(2-ethoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide (Intermediate A) (1 g, 2.56 mmol) in THF (20 ml) was added (R)-(-)-2-aminobutane (0.52 ml, 5.12 mmol). The reaction mixture was heated at 50°C for 7 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and dissolved in EtOAc. The EtOAc solution was washed with 1M HCl(aq) and brine. The EtOAc solution was dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was crystallized from toluene to give a
- 30 solid; [M+H]⁺ 418.2. ¹H NMR (DMSO) 0.9 (3H, t, CH₃), 1.2 (3H, d, CH₃), 1.5 (2H, m), 3.0 (3H, s, CH₃), 3.6 (3H, s, CH₃), 4.0 (1H, m), 7.2 (1H, d), 8.1 (1H, d), 8.3 (1H, d), 9.4 (1H, s), 10.1 (1H, s).

Example 10

3-[2-((R)-sec-Butylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-6-chloro-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxy-benzenesulfonamide

To a stirred solution of 6-Chloro-3-(2-ethoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-ethyl-benzenesulfonamide (Intermediate FA) (100 mg, 0.25 mmol) in MeCN (1 ml) and EtOH (1 ml) was added (R)-(-)-2-Aminobutane (30.7 mg, 0.42 mmol) followed by triethylamine (69 μ l, 0.49 mmol). The reaction mixture was heated at 70°C for 1 hour. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and dissolved in EtOAc. The EtOAc solution was washed with 1M HCl (aq) and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with DCM to give a white solid; $[M+H]^+$ 432.2. ^1H NMR (DMSO) 0.9 (3H, t, CH₃), 1.2 (6H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 3.3 (2H, m), 3.7 (3H, s, CH₃) 4.1 (1H, m), 7.3 (1H, d), 8.1 (1H, d), 8.3 (1H, d), 9.4 (1H, s), 10.1 (1H, s).

Example 11

15 6-Chloro-2-hydroxy-N-methoxy-3-[2-((R)-1-methoxymethyl-2-methyl-propylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-N-methyl-benzenesulfonamide

To a stirred solution of triethylamine (1.192 ml, 8.55 mmol) and (R)-2-Amino-3-methyl-butan-1-ol (Intermediate H) in EtOH (36 ml) was added 6-chloro-3-(2-ethoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide (Intermediate A) (1.67 g, 4.27 mmol). The reaction mixture was heated at 85°C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and dissolved in EtOAc. The EtOAc solution was washed with 1M HCl(aq) and NaHCO₃ (aq). The NaHCO₃ (aq) layer was extracted with EtOAc. The EtOAc layers were combined and concentrated *in vacuo*. The residue was purified using flash chromatography (0-10% MeOH in DCM) to furnish a brown solid $[M+H]^+$ 462.0. ^1H NMR (DMSO) 0.9 (6H, t, 2xCH₃), 1.9 (1H, m), 3.0 (3H, s, CH₃), 3.3 (3H, s, CH₃), 3.5 (2H, m), 3.6 (3H, s, CH₃), 4.1 (1H, m), 7.3 (1H, s), 8.1 (1H, d), 8.4 (1H, d), 9.5 (1H, s), 10.2 (1H, s).

30 Example 12

6-Chloro-N-ethyl-3-[2-(1-ethyl-propylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-2-hydroxy-N-methoxy-benzenesulfonamide

38

To a stirred solution of 6-Chloro-3-(2-ethoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-ethyl-benzenesulfonamide (Intermediate FA) (100 mg, 0.25 mmol) in THF (2 ml) was added 3-aminopentane (29 mg, 0.25 mmol) The reaction mixture was heated at 50°C overnight. Further 3-aminopentane (29 mg, 0.25 mmol) was added and the reaction was heated at 50°C for 7 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and dissolved in EtOAc. The EtOAc solution was washed with 10% citric acid (aq), brine, dried (sodium sulfate) and concentrated *in vacuo* to give a solid; [M+H]⁺ 446.1. ¹H NMR (DMSO) 0.9 (6H, t, 2xCH₃), 1.2 (3H, t, CH₃), 1.5 (2H, m), 1.6 (2H, m), 3.3 (2H, m), 3.7 (3H, s, CH₃) 3.9 (1H, m), 7.2 (1H, d), 8.1 (1H, d), 8.3 (1H, d), 9.4 (1H, s), 10.2 (1H, s).

Example 13

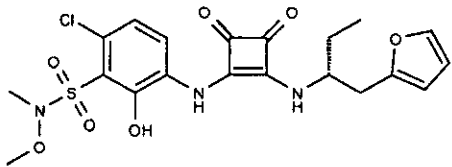
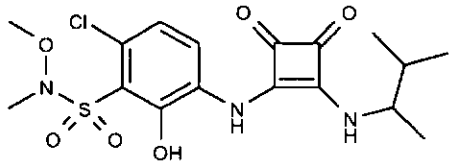
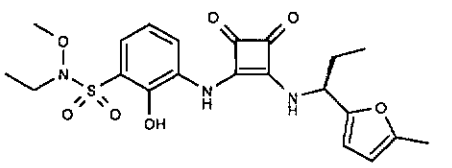
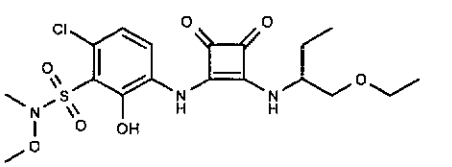
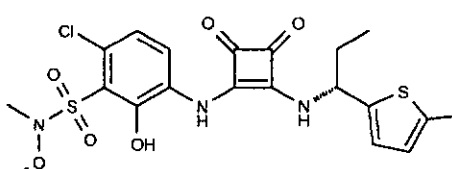
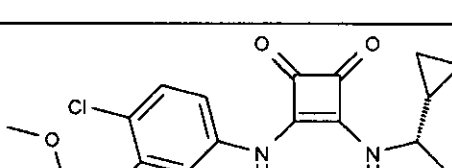
6-chloro-3-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide

6-Chloro-3-(2-ethoxy-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide (Intermediate A) (50 mg, 0.102 mmol) and 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropylamine (34.0 mg, 0.203 mmol) were dissolved THF (1 ml). To the solution was added methanesulfonic acid (7 µl, 0.108 mmol) and the resultant mixture was heated at 50°C overnight (~18 hr).The solution was concentrated *in vacuo* and the residue was re-dissolved in DMSO (900µl). The solution was transferred to a HPLC vial and purified using mass-directed prep system using 50-98% acetonitrile in water(0.1% TFA). The solvent was removed from the purified fraction *in vacuo*. The residue was re-dissolved in MeOH the solvent was removed *in vacuo* to afford the title compound as an orange solid; MS m/z 512 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (1H, s), 9.70 (1H, s), 9.43 (1H, d), 8.01 (1H, d), 7.30 (1H, d), 6.05 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.04 (3H, s).

The compounds of the following tabulated (Table 2) are prepared by a similar method to that of Example 1 using the appropriate starting compounds and amines, the preparations of which are either described herein or are commercially available.

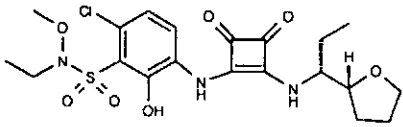
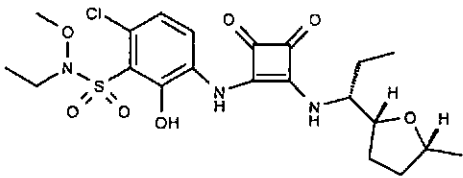
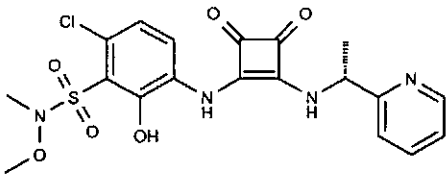
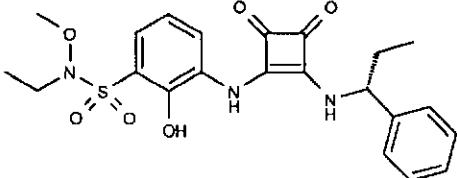
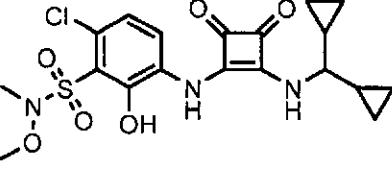
TABLE 2

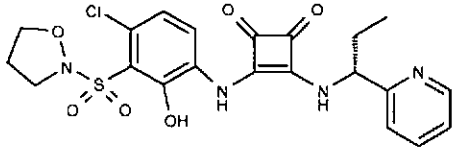
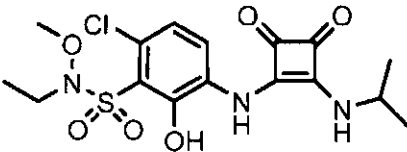
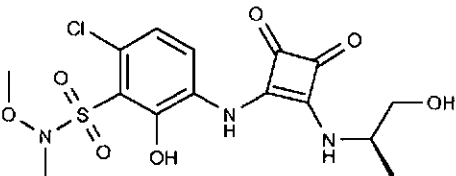
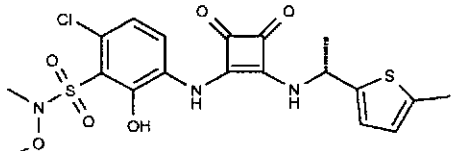
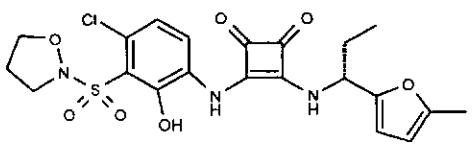
Ex.	Structure	IUPAC Name/NMR	[M+H] ⁺
-----	-----------	----------------	--------------------

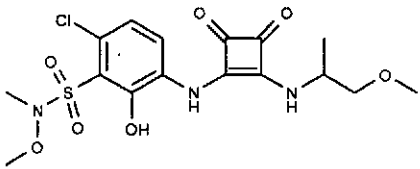
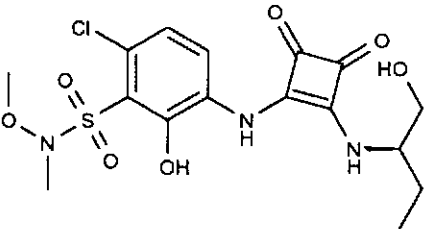
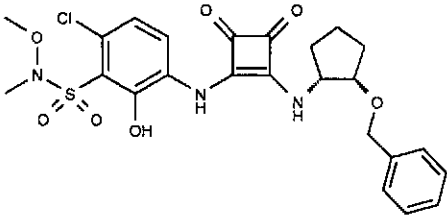
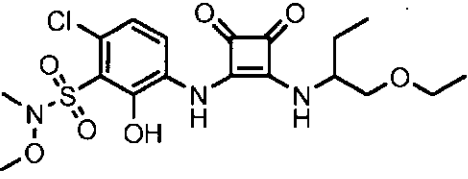
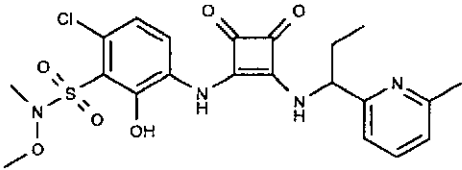
2.1		6-Chloro-3-[2-((R)-1-furan-2-ylmethyl-propylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide	484
2.2		6-Chloro-3-[2-(1,2-dimethyl-propylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide	432
2.3		N-Ethyl-2-hydroxy-N-methoxy-3-[2-[(R)-1-(5-methyl-furan-2-yl)-propylamino]-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-benzenesulfonamide	464
2.4		6-Chloro-3-[2-((R)-1-ethoxymethyl-propylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide	462
2.5		6-Chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-3-[2-[(R)-1-(5-methyl-thiophen-2-yl)-propylamino]-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-benzenesulfonamide	500
2.6		6-Chloro-3-[2-((S)-1-cyclopropyl-ethylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide	430

25

2.7		6-Chloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-pyrazin-2-yl-propylamino)-cyclobut-1-enylamino]-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide	482
2.8		6-Chloro-2-hydroxy-N-methoxy-3-[2-((S)-2-methoxy-1-phenylethylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-N-methyl-benzenesulfonamide	496
2.9		6-Chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-3-[2-((S)-1-methylbutylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-benzenesulfonamide	432
2.10		3-[2-((S)-sec-Butylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide	418
2.11		6-Chloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-thiophen-2-yl-ethylamino)-cyclobut-1-enylamino]-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide	472
2.12		6-Chloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-thiophen-2-yl-propylamino)-cyclobut-1-enylamino]-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide	486

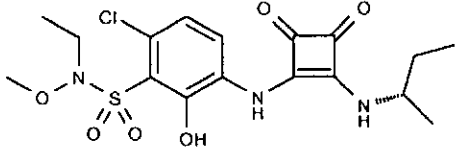
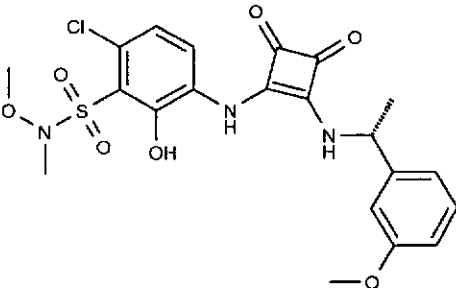
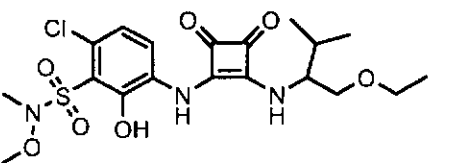
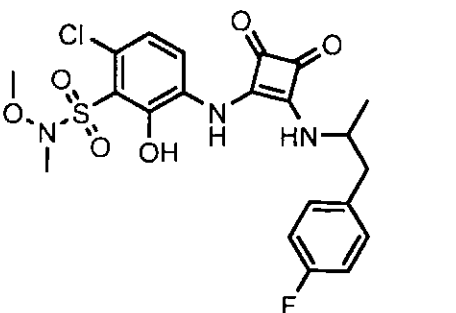
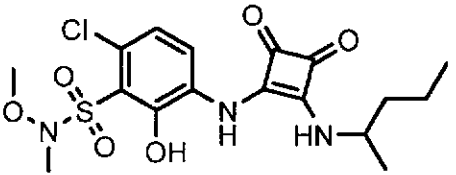
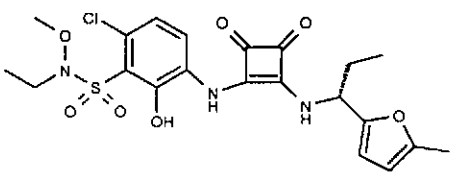
2.13		6-Chloro-3-[(R)-1-(2-hydroxy-N-methoxybenzyl)propylamino]-4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrofuran-2-yl)-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxybenzenesulfonamide ¹ H NMR (DMSO) 1.05 (3H, t, CH ₃), 1.3 (3H, t, CH ₃), 1.7 (3H, m), 1.95 (2H, m, CH ₂), 2.1 (1H, m, CH ₂), 3.4 (2H, m, CH ₂ O), 3.75 (3H, s, CH ₃ O), 3.8 (1H, m), 3.9 (2H, m), 4.15 (1H, m), 7.15 (1H, d, ArH), 8.25 (1H, d, ArH)	488
2.14		6-Chloro-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxy-3-[(R)-1-((2R,5R)-5-methyl-tetrahydrofuran-2-yl)propylamino]-4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzenesulfonamide	502
2.15		6-Chloro-3-[(R)-1-(2-pyridin-2-ylethylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	467
2.16		3-[(R)-1-(2-hydroxy-N-methoxybenzyl)propylamino]-4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrofuran-2-yl)-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxybenzenesulfonamide	460
2.17		6-chloro-3-[(R)-1-(2-(dicyclopropylmethylamino)-2-hydroxy-N-methoxybenzyl)propylamino]-4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrofuran-2-yl)-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxybenzenesulfonamide	456

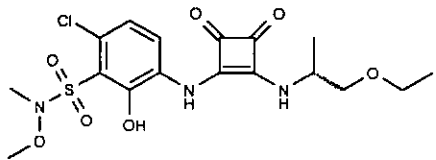
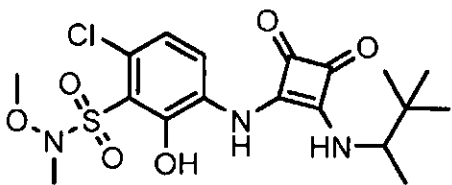
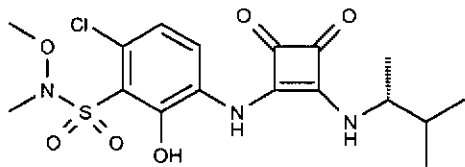
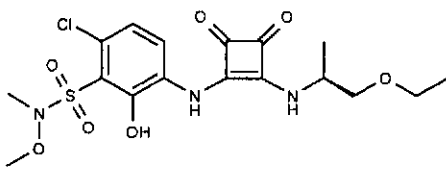
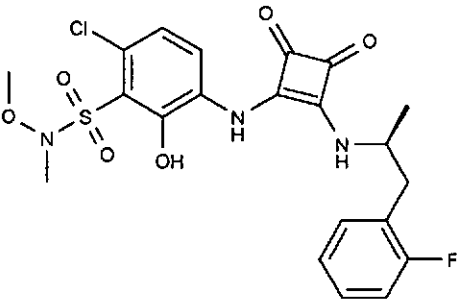
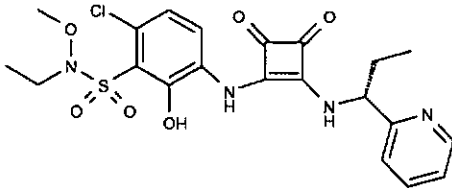
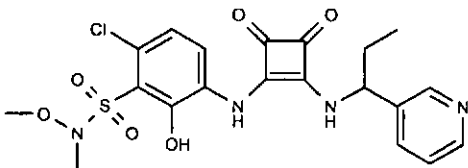
		methylbenzenesulfonamide	
2.18		3-[4-Chloro-2-hydroxy-3-(isoxazolidine-2-sulfonyl)-phenylamino]-4-((R)-1-pyridin-2-yl-propylamino)-cyclobut-3-ene-1,2-dione	493
2.19		6-chloro-N-ethyl-2-hydroxy-3-(2-(isopropylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-methoxybenzenesulfonamide 1H NMR (DMSO) 1.2 (3H, t, CH ₃), 1.25 (6H, d, 2xCH ₃), 3.30 (2H, q, CH ₂), 3.70 (3H, s, CH ₃), 4.20 (1H, m, CH), 7.25 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.40 (1H, d), 9.40 (1H, s), 10.15 (1H, s)	418
2.20		(R)-6-chloro-2-hydroxy-3-(2-(1-hydroxypropan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	420
2.21		(R)-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-3-(2-(1-(5-methylthiophen-2-yl)ethylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)benzenesulfonamide	486
2.22		(R)-3-(4-chloro-2-hydroxy-3-(isoxazolidin-2-ylsulfonyl)phenylamino)-4-(1-(5-methylfuran-2-yl)propylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione	496

		dione	
2.23		6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-3-(2-(1-methoxypropan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-methylbenzenesulfonamide ¹ H NMR (DMSO) 1.2 (3H, d, CH ₃), 3.0 (3H, s, CH ₃ N), 3.35 (3H, s, CH ₃ O), 3.42 (2H, m, CH ₂ O), 3.62 (3H, s, CH ₃ O), 4.35 (1H, m, CHN), 8.05 (1H, d, ArH), 8.56 (1H, d, ArH),	434
2.24		(R)-6-chloro-2-hydroxy-3-(2-(1-hydroxybutan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	434
2.25		3-(2-((1R,2R)-2-(benzyloxy)cyclopentylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	536
2.26		6-chloro-3-(2-(1-ethoxybutan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	462
2.27		6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-3-(2-(1-(6-methylpyridin-2-yl)propylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)benzenesulfonamide ¹ H NMR (MeOD) 1.0 (3H, t, CH ₃), 2.05 (2H, m, CH ₂), 2.6 (3H, s, ArCH ₃), 3.1	495

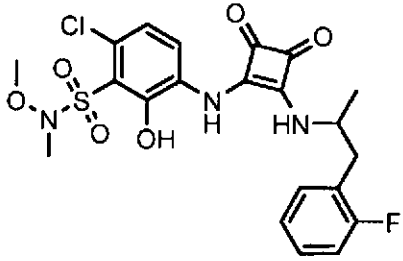
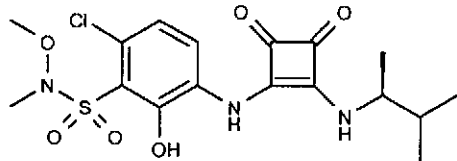
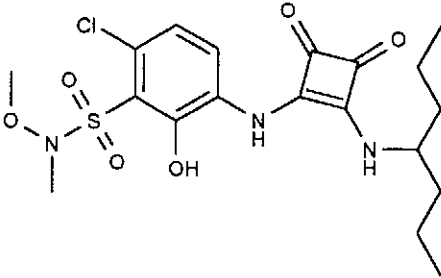
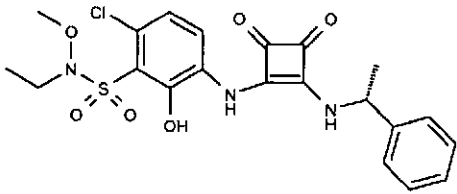
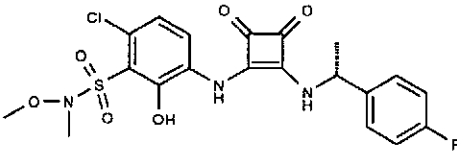
		(3H, s, CH ₃ N), 3.7 (3H, s, CH ₃ O), 5.3 (1H, m, CHN), 7.2 (2H, 2 x ArH), 7.7 (1H, t, ArH), 8.2 (1H, d, ArH)	
2.28		6-chloro-3-(2-(cyclopentylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxybenzenesulfonamide	444
2.29		6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-3-(2-(1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)ethylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)benzenesulfonamide	470
2.30		(R)-6-chloro-3-(2-(1-(2-fluorophenyl)propan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	498
2.31		6-chloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(pyrazin-2-yl)propylamino)cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	482
2.32		3-(4-chloro-2-hydroxy-3-((S)-4-hydroxyisoxazolidin-2-ylsulfonyl)phenylamino)-4-((R)-1-((2R,5R)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)propylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione	517

2.33		6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-3-(2-(1-methoxybutan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-methylbenzenesulfonamide	448
2.34		(R)-6-chloro-2-hydroxy-3-(2-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	448
2.35		6-chloro-2-hydroxy-3-(2-(isopropylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide 1H NMR (DMSO) 1.25 (6H, d, 2xCH3), 3.05 (3H, s, CH3), 3.65 (3H, s, CH3), 4.20 (1H, m, CH), 7.30 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.40 (1H, d), 9.40 (1H, s), 10.15 (1H, s)	404
2.36		6-chloro-2-hydroxy-N-(2-methoxyethoxy)-N-methyl-3-(2-((R)-1-((2R,5R)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)propylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)benzenesulfonamide	532
2.37		3-(4-chloro-2-hydroxy-3-((R)-4-hydroxyisoxazolidin-2-ylsulfonyl)phenylamino)-4-((R)-1-(5-methylfuran-2-yl)propylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione	512

2.38		(S)-3-(2-(sec-butylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-6-chloro-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxybenzenesulfonamide	432
2.39		(R)-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-3-(2-(1-(3-methoxyphenyl)ethylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-methylbenzenesulfonamide	496
2.40		6-chloro-3-(2-(1-ethoxy-3-methylbutan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	476
2.41		6-chloro-3-(2-(1-(4-fluorophenyl)propan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	498
2.42		6-chloro-3-(3,4-dioxo-2-(pentan-2-ylamino)cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	432
2.43		(R)-6-chloro-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxy-3-(2-(1-(5-methylfuran-2-yl)propylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)benzenesulfonamide	498

2.44		(R)-6-chloro-3-(2-(1-ethoxypropan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	448/450
2.45		6-chloro-3-(2-(3,3-dimethylbutan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	446
2.46		(R)-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-3-(2-(3-methylbutan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)benzenesulfonamide	432
2.47		(S)-6-chloro-3-(2-(1-ethoxypropan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	448/450
2.48		(S)-6-chloro-3-(2-(1-(2-fluorophenyl)propan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	498
2.49		(R)-6-chloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(pyridin-2-yl)propylamino)cyclobut-1-enylamino)-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxybenzenesulfonamide	495
2.50		6-chloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(pyridin-3-yl)propylamino)cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	481

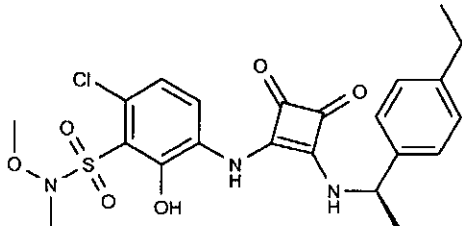
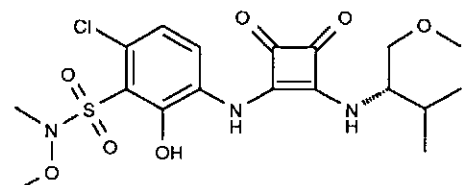
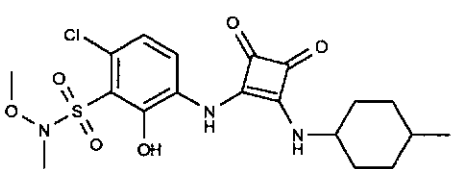
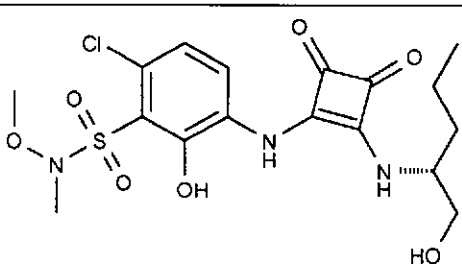
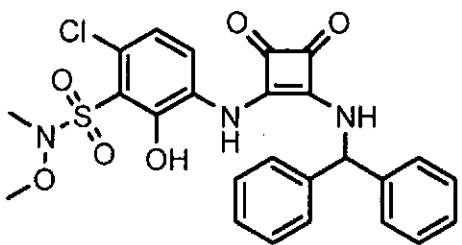
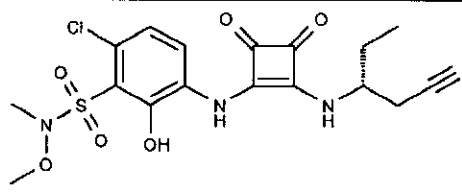
		¹ H NMR (MeOD) 1.03 (3H, t, CH ₃), 2.05 (2H, m, CH ₂), 3.08 (3H, s, CH ₃ N), 3.68 (3H, s, CH ₃ O), 5.3 (1H, t, CHN), 7.18 (1H, d, ArH), 7.5 (1H, m, ArH), 7.9 (1H, d, ArH), 8.28 (1H, d, ArH), 8.5 (1H, d, ArH), 8.62 (1H, s, ArH).	
2.51		(S)-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-3-(2-(1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)ethylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)benzenesulfonamide	470
2.52		(R)-3-(2-(1-(benzyloxy)butan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	524
2.53		(R)-6-chloro-3-(2-(1-(4-fluorophenyl)propan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	498
2.54		(S)-6-chloro-3-(2-(3,3-dimethylbutan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	446

2.55		6-chloro-3-(2-(1-(2-fluorophenyl)propan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	498
2.56		(S)-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-3-(2-(3-methylbutan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)benzenesulfonamide	432
2.57		6-chloro-3-(2-(heptan-4-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	460
2.58		(R)-6-chloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-phenylethylamino)cyclobut-1-enylamino)-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxybenzenesulfonamide ¹ H NMR (DMSO) 1.20 (3H, t, CH ₃), 1.60 (3H, d, CH ₃), 3.30 (2H, q, CH ₂), 3.70 (3H, s, CH ₃), 5.35 (1H, m, CH), 7.25 (1H, d), 7.30 (1H, m), 7.40 (4H, m), 8.10 (1H, d), 8.80 (1H, d), 9.40 (1H, s), 10.15 (1H, s)	480
2.59		(R)-6-chloro-3-(2-(1-(4-fluorophenyl)ethylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	484

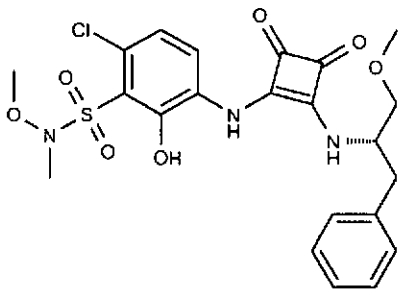
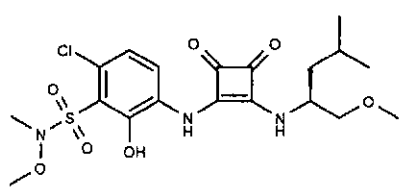
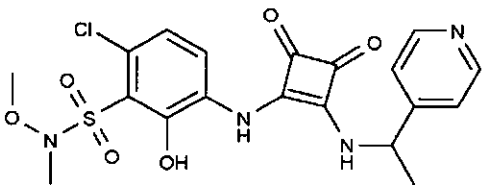
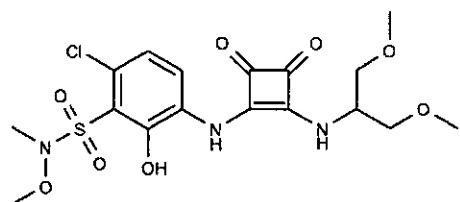
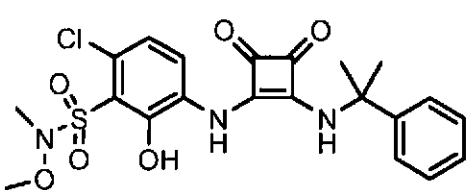
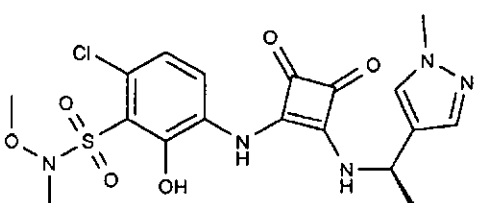
2.60		6-chloro-3-(2-(cyclopentylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	430
2.61		(R)-6-chloro-3-(3,4-dioxo-2-(pentan-2-ylamino)cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	432
2.62		(S)-6-chloro-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxy-3-(2-(1-methoxybutan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)benzenesulfonamide	462
2.63		3-(4-chloro-2-hydroxy-3-((R)-4-hydroxyisoxazolidin-2-ylsulfonyl)phenylamino)-4-((R)-1-((2R,5R)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)propylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione	517
2.64		(S)-6-chloro-2-hydroxy-3-(2-(1-hydroxypropan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	420
2.65		(S)-6-chloro-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxy-3-(2-(2-methoxy-1-phenylethylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)benzenesulfonamide	510

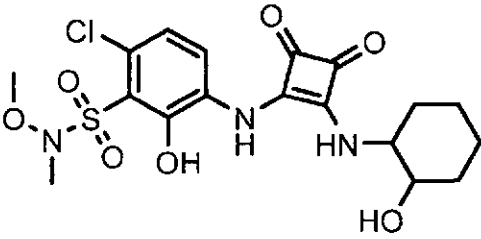
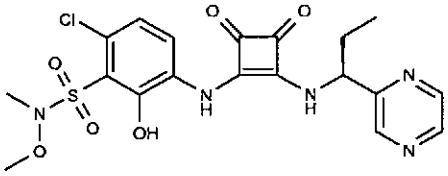
2.66		(R)-6-chloro-2-hydroxy-3-(2-(3-hydroxy-1-phenylpropylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	496
2.67		6-chloro-3-(2-(1-(4-ethylphenyl)ethylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	494
2.68		N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxy-3-(2-((R)-1-((2R,5R)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)propylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)benzenesulfonamide	468
2.69		(S)-6-chloro-3-(2-(1-(4-fluorophenyl)propan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	498
2.70		(R)-6-chloro-3-(2-(1-cyclopropylethylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	430
2.71		3-(3,4-dioxo-2-((R)-1-((S)-tetrahydrofuran-2-yl)propylamino)cyclobut-1-enylamino)-N-ethyl-2-hydroxy-N-methylbenzenesulfonamide	464

		methoxybenzenesulfonamide ¹ H NMR (DMSO) 0.95 (3H, t, CH ₃), 1.2 (3H, t, CH ₃), 1.6 (2H, m), 1.7 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.95 (1H, m), 3.1 (2H, m, CH ₂ N), 3.65 (1H, m, CHN), 3.8 (3H, s, CH ₃ ON), 3.9 (1H, m, CHO), 4.1 (2H, m, CH ₂ O), 7.4 (1H, d, ArH), 8.0 (1H, d, ArH), 8.3 (1H, d, ArH)	
2.72		(R)-6-chloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-phenylpropylamino)cyclobut-1-enylamino)-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxybenzenesulfonamide	494
2.73		3-(4-chloro-2-hydroxy-3-(isoxazolidin-2-ylsulfonyl)phenylamino)-4-((R)-1-((2R,5R)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)propylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione	493
2.74		6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-3-(2-(2-methylcyclohexylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)benzenesulfonamide	458
2.75		(S)-6-chloro-3-(2-(1-ethoxybutan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	462
2.76		(S)-6-chloro-3-(2-(1-(furan-2-yl)butan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	484

2.77		(R)-6-chloro-3-(2-(1-(4-ethylphenyl)ethylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	494
2.78		(S)-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-3-(2-(1-methoxy-3-methylbutan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-methylbenzenesulfonamide	462
2.79		6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-3-(2-(4-methylcyclohexylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)benzenesulfonamide	458
2.80		(R)-6-chloro-2-hydroxy-3-(2-(1-hydroxypentan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	448
2.81		3-(2-(benzhydrylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	528
2.82		(R)-6-chloro-3-(2-(1-cyanobutan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	443/445

2.83		6-chloro-3-(2-(cyclopropylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	402
2.84		6-chloro-3-(2-(2-ethyl-2-phenylhydrazinyl)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	481
2.85		(S)-6-chloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-p-tolyethylamino)cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	480
2.86		(S)-6-chloro-3-(2-(1-(4-ethylphenyl)ethylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	494
2.87		(S)-6-chloro-3-(2-(1-cyanobutan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	443/445
2.88		(R)-6-chloro-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxy-3-(2-(1-methoxybutan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)benzenesulfonamide	462
2.89		6-chloro-2-hydroxy-3-(2-((1S,2S)-2-hydroxycyclohexylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	460

		methylbenzenesulfonamide	
2.90		(S)-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-3-(2-(1-methoxy-3-phenylpropan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-methylbenzenesulfonamide	510
2.91		(S)-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-3-(2-(1-methoxy-4-methylpentan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-methylbenzenesulfonamide	476
2.92		6-chloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(pyridin-4-yl)ethylamino)cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	467
2.93		6-chloro-3-(2-(1,3-dimethoxypropan-2-ylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	464
2.94		6-chloro-3-(3,4-dioxo-2-(2-phenylpropan-2-ylamino)cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	480
2.95		(R)-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-3-(2-(1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)ethylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-methylbenzenesulfonamide	470

		enylamino)benzenesulfonamide	
2.96		6-chloro-2-hydroxy-3-(2-(2-hydroxycyclohexylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	460
2.97		(S)-6-chloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(pyrazin-2-yl)propylamino)cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide	482

Preparation of intermediate compounds

Intermediate A

5 6-Chloro-3-(2-ethoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methylbenzenesulfonamide

Step 1: 2-tert-Butyl-6-chloro-benzooxazole-7-sulfonic acid methoxy-methyl-amide

N,O-dimethylhydroxylamine (1.98 g, 2 equiv) was suspended in dry THF (20 ml) and cooled to 0°C in an ice bath while stirring vigorously. Triethylamine (4.51 ml, 2 equiv) was added maintaining the temperature at 0°C followed by dropwise addition of 2-tert-butyl-6-chloro-benzooxazole-7-sulfonyl chloride (US 2007/0249672 page 9) (5 g, 16.22 mmol, 1 equiv) in THF (10ml) over 30 minutes. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h and then allowed to warm to room temperature overnight. The resulting mixture was filtered and concentrated *in vacuo* and the resulting solid was dissolved in EtOAc (75 ml), washed with water (3 x 20 ml), sat. brine (30 ml) dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a solid; [M+H]⁺ 333.

Step 2: 3-Amino-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide

2-tert-Butyl-6-chloro-benzooxazole-7-sulfonic acid methoxy-methyl-amide (4.8 g, 14.42 mmol) in dioxane (55 ml) and water (20 ml) was treated with concentrated sulphuric acid (20 ml) added dropwise over 30 minutes maintaining the temperature $<30^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was heated at reflux for 2.5 h and then allowed to cool to RT. Dioxane was removed *in vacuo* and the resulting aqueous residue was basified with sat. NaHCO_3 solution (250ml) to pH12. The reaction mixture was extracted with EtOAc (3 x 200 ml) and the combined organic extracts were washed with water (3 x 100ml) sat. brine (100 ml), dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a brown solid; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.

10 Step 3: 6-Chloro-3-(2-ethoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide

A solution of 3,4-diethoxy-3-cyclobutene-1,2-dione (2.83 g, 1.2 equiv) in ethanol (30 ml) was treated with TEA (1.54 g, 1.1 equiv) and the reaction mixture was heated to 45°C . 3-Amino-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide (3.7 g, 1 equiv) was added portion wise over 30 minutes, with vigorous stirring, maintaining the reaction mixture at 45°C . The reaction mixture was stirred at 45°C for 1 hour and then allowed to cool to RT. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between EtOAc (600 ml) and water (2 x 200 ml). The aqueous portion was separated and extracted with EtOAc (3 x 200 ml) and the combined organic extracts were washed with water (3 x 200 ml) and allowed to stand over night. The resulting solid was collected by filtration and dried *in vacuo* to afford the title compound. The mother liquor was evaporated to give a yellow/brown oily solid which was triturated with ethanol(100 ml). The solid was collected by filtration, washed with EtOH and dried *in vacuo* to afford the title compound; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.

25 **Intermediate B**

(R)-1-(5-Methyl-furan-2-yl)-propylamine p-toluene sulphonate

This compound was prepared according to the procedure described in US 2004/0209946 page 19.

30

Intermediate C

(S)-(Tetrahydro-thiophen-3-yl)amine

This compound was prepared according to the procedure described in Synthesis (1992), (10), 947-9.

Intermediate DA

5 (R)-1-(Tetrahydro-furan-2-yl)-propylamine

Step 1: (R)-N-methoxy-N-methyltetrahydrofuran-2-carboxamide

To a cooled (0°C) solution of (R) tetrahydrofuroic acid (25 g, 215 mmol, 1 equiv) in DCM (600 ml) was added TEA (30 ml, 1 equiv), EDCI (61.9 g, 1.5 equiv), N,O-dimethylhydroxylamine (21 g, 1 equiv) followed by DMAP (0.263 g, 0.01 equiv). The reaction mixture was stirred at RT overnight and then washed with 1M HCl and 1M NaOH. The organic portion was dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to afford the title product; [M+H]⁺ 160, NMR (CDCl₃) 1.9 (1H, m), 2.05 (2H, m), 2.2 (1H, m), 3.2 (3H, s, NCH₃), 3.7 (3H, s, OCH₃), 3.9 (1H, m, CHO), 4.05 (1H, m, CHO), 4.8 (1H, m, CHO).

Step 2: (R)-1-(tetrahydrofuran-2-yl)propan-1-one

To a cooled (0°C) solution of (R)-N-methoxy-N-methyltetrahydrofuran-2-carboxamide (20.15 g, 1 equiv) in THF (250 ml) was added ethyl magnesium bromide (44.3 ml of a 3M solution in THF, 1.05 equiv) The reaction was stirred at -78°C for 1h and then quenched with saturated NH₄Cl solution. EtOAc was added and the organic portion was separated and washed further with saturated NH₄Cl solution, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound; NMR (CDCl₃) 1.05 (3H, t, CH₃), 1.9 (3H, m), 2.2 (1H, m, CH), 2.6 (2H, m, CH₂), 3.95 (2H, CH₂O), 4.3 (1H, m, CHO).

Step 3: (R)-1-(tetrahydrofuran-2-yl)propan-1-ol

To a cooled (0°C) solution of (R)-1-(tetrahydrofuran-2-yl)propan-1-one (16.16 g, 1 equiv) in MeOH was added portionwise sodium tetrahydroborate (4.77 g, 1 equiv). After stirring at 0°C for 1 hour, the reaction was quenched with 5M HCl and allowed to stir for further for 10 minutes. The mixture was concentrated *in vacuo* to remove MeOH and EtOAc and water were added. The organic portion was separated and the aqueous layer extracted several times with EtOAc. The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound.

Step 4: (2R)-2-(1-azidopropyl)tetrahydrofuran

To a cooled (0°C) solution of (R)-1-(tetrahydrofuran-2-yl)propan-1-ol (13.78 g, 1 equiv) in DCM (250 ml) was added TEA (16.07 g, 1.5 equiv) and methanesulfonyl chloride (18.19 g, 1.5 equiv). The reaction was stirred at 0°C. After 50 min, the reaction was quenched with aq. sat. NaHCO₃. The organic layer was washed with aq. sat NaHCO₃, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The reaction was allowed to cool and partitioned between brine and EtOAc. The aqueous portion was separated and further extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica affords the title compound. 1.05 (3H, m, CH₃ of two diastereomers), 1.6 (3H, m), 1.95 (3H, m), 3.05 (0.5 H, m, CHN₃ of one diastereomer), 3.45 (0.5 H, m, CHN₃ of one diastereomer), 3.8 (1H, m, CHO), 3.9 (2H, m, CH₂O).

Step 5: (R)-1-(tetrahydrofuran-2-yl)propan-1-amine

A solution of (2R)-2-(1-azidopropyl)tetrahydrofuran (1.9 g, 12.24 mmol, 1 equiv) in EtOH/AcOH (105 ml of a 100:5 mixture) and 10 % Pd/C CATCart (12.24 mmol, 1 equiv) was placed under a positive pressure of hydrogen for 8 hours. The product mixture was concentrated *in vacuo* and diluted with DCM. The mixture was passed down a 10 g SCX-2 cartridge (resin loading 0.67 mmol/g), eluting with methanol followed by 2M ammonia in EtOH. The appropriate fractions were concentrated *in vacuo* to afford the title compound. 1.0 (3H, t, CH₃), 1.3 (1H, m), 1.6 (2H, m), 1.9 (3H, m), 2.6 (0.5H, m, CHNH₂ of one diastereomer), 2.8 (0.5H, m, CHNH₂ of one diastereomer), 3.6 (1H, m, CHO), 3.75 (1H, m, CHO), 3.85 (1H, m, CHO).

Intermediate DB

(R)-1-(Tetrahydro-furan-2-yl)-propylamine

Step 1: (R)-2-((R)-1-Azidopropyl)tetrahydrofuran

This compound was prepared from (S)-(R)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)-propan-1-ol analogously to (2R)-2-(1-azidopropyl)tetrahydrofuran (Intermediate DA step 4).

Step 2: tert-Butyl (R)-1-((R)-tetrahydrofuran-2-yl)propylcarbamate

To a solution of (R)-2-((R)-1-azidopropyl)tetrahydrofuran (step 1) (2.11 g, 13.6 mmol) in THF (60 ml) and H₂O (10 ml) was added triphenylphosphine (4.28 g, 16.32 mmol). The reaction was heated at 50°C overnight and then allowed to cool to RT. Sodium bicarbonate (11.42 g, 136 mmol) and Boc-anhydride (4.16 g, 19.04 mmol) were added and the reaction mixture

- 72 -

was heated at 40°C. The reaction was allowed to cool to RT and EtOAc was added. The aqueous and organic layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product mixture was purified by flash chromatography on silica gel (40g) eluting with an EtOAc/iso-hexane (gradient 0-40 %) to afford the title product; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.98 (3H, t, CH₃), 1.45 (9H, s, (CH₃)₃), 1.6 (3H, m), 1.9 (3H, m), 3.5 (1H, m), 3.7 (1H, m), 3.85 (2H, m), 4.6 (1H, m).

Step 3: (R)-1-((R)-tetrahydrofuran-2-yl)propan-1-amine

To a solution of tert-butyl (R)-1-((R)-tetrahydrofuran-2-yl)propylcarbamate (2.67 g, 11.64 mmol) in 1,4-dioxane (80 ml) was added 5M HCl (5 ml). The reaction was then heated at 70°C for 5.5 hours and after cooling to RT, the mixture was concentrated in vacuo to afford the title compound; ¹H NMR (MeOD) δ 1.09 (3H, t, CH₃), 1.7 (3H, m), 2.0 (2H, m), 2.15 (1H, m), 3.0 (1H, m), 3.88 (3H, m).

Intermediate DC

1-(6-methylpyridin-2-yl)propan-1-amine

This compound was prepared from 1-(6-methyl-pyridin-2-yl)-propan-1-ol analogously to (R)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)-propylamine (Intermediate DB). The final deprotection step was carried out using 5% TFA in DCM; [M+H]⁺ 151.

Intermediate DD

1-(pyridin-3-yl)propan-1-amine

This compound was prepared from 1-pyridin-3-yl-propan-1-ol analogously to (R)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)-propylamine (Intermediate DB). The final deprotection step was carried out using 5% TFA in DCM; [M+H]⁺ 136.

Intermediate E

((R)-1-((2R,5R)-5-methyl-tetrahydro-furan-2-yl)-propylamine para-toluenesulfonate salt

Step 1: [(R)-1-(5-Methyl-furan-2-yl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester

An ice-cooled solution of (R)-1-(5-methyl-furan-2-yl)-propylamine PTSA salt (591 mg, 1.90 mmol) (prepared according to the procedure described in US 2004/0209946 (page 19) and Et₃N (0.264 ml, 1.90 mmol) in dry MeCN (4 ml) was treated with BOC anhydride (456 mg, 2.09 mmol) at room temperature under an inert atmosphere of nitrogen. The reaction mixture
5 was stirred at 0 °C for 30 minutes and allowed to warm to room temperature. The solvent was evaporated *in vacuo* and the resulting oil was dissolved in EtOAc (20 ml) and washed with 1M HCl (10 ml), Na₂SO₄ (10 ml), brine (10 ml), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was dissolved in a minimal volume of EtOH and triturated with EtOAc/Et₂O to afford the title compound; [M+H]⁺ 332

10 Step 2: [(R)-1-(2R,5R)-(5-Methyl-tetrahydro-furan-2-yl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester 10% Pd/C (55 mg) was added to a solution of [(R)-1-(2R,5R)-(5-methyl-furan-2-yl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (453 mg, 1.89 mmol) in dry MeOH (20 ml) at room temperature under an inert atmosphere of nitrogen. The resulting mixture was placed under a positive
15 atmosphere of hydrogen and stirred vigorously. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was reduced *in vacuo* to afford the title compound as a mixture of two diastereomers.

Step 3: ((R)-1-((2R,5R)-5-methyl-tetrahydro-furan-2-yl)-propylamine para-toluenesulfonate salt To an ice-cooled solution of [(R)-1-(2R,5R)-(5-methyl-tetrahydro-furan-2-yl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (416 mg, 1.71 mmol) in dry DCM (4 ml) was added TFA (200
20 µl, 1.41 mmol) under an inert atmosphere of nitrogen. After stirring at room temperature for 3 h, the mixture was diluted with EtOAc (15 ml) and washed with saturated aqueous Na₂CO₃. The organic portion was dried (Na₂SO₄) and then para-toluenesulfonic acid (147 mg, 0.77
25 mmol) was added. After stirring, the solvent was removed *in vacuo* and recrystallisation from MeCN affords the title compound as a white solid. ¹H NMR (DMSO) 0.90 (3H, t, CH₃), 1.20 (3H, d, CH₃), 1.45 (2H, m, 2xCH), 1.59 (1H, m, CH), 1.65 (1H, m, CH), 1.95 (2H, m, CH₂), 2.30 (3H, s, CH₃), 2.93 (1H, m, CH), 3.75 (1H, dd, CH), 3.95 (1H, m, CH), 7.10 (2H, d, 2xCH), 7.48 (2H, d, 2xCH), 7.75 (3H, s, NH₃⁺).

30 Intermediate FA

6-Chloro-3-(2-ethoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-ethyl-benzenesulfonamide

35 Step 1: 2-tert-Butyl-6-chloro-benzooxazole-7-sulfonic acid ethyl-methoxy-amide

AB

- 74 -

N-Ethyl-O-methylhydroxylamine hydrochloride (Intermediate G) (3.39 g, 30.4 mmol) was suspended in dry THF (20 ml) and cooled to 0°C in an ice bath while stirring. TEA (4.24 ml, 30.4 mmol) was added followed by dropwise addition of 2-tert-butyl-6-chloro-benzooxazole-7-sulfonyl chloride (US 2007/0249672 page 9) (4.68 g, 15.19 mmol) in THF (10ml) over 2.5 hours. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with H₂O, brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography, eluting with 0-10% EtOAc in iso-hexane, to yield a white solid [M+H]⁺ 347.2

10 Step 2: 3-Amino-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-ethyl-benzenesulfonamide

2-tert-Butyl-6-chloro-benzooxazole-7-sulfonic acid ethyl-methoxy-amide (2.7 g, 7.78 mmol) in dioxane (15 ml) was treated with a mixture of concentrated sulphuric acid (3.5 ml) and water (3.5 ml). The reaction mixture was heated at 80°C for a total of 8 h and then allowed to cool to RT. Dioxane was removed *in vacuo* and the resulting aqueous mixture was treated with 1M NaOH (aq) until pH7 was attained. The reaction mixture was extracted with EtOAc, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a brown solid; [M+H]⁺ 281.1.

20 Step 3: 6-Chloro-3-(2-ethoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-ethyl-benzenesulfonamide

A solution of 3,4-diethoxy-3-cyclobutene-1,2-dione (0.30 g, 1.76 mmol) in ethanol (5 ml) was treated with TEA (250 µl, 1.80 mmol) and the reaction mixture was heated to 45°C. A solution of 3-amino-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-ethyl-benzenesulfonamide (0.58 g, 2.07 mmol) in EtOH (5 ml) was added dropwise to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at 45°C for 1 hour and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified using flash chromatography (50% EtOAc in iso-hexane) to furnish a solid [M+H]⁺ 405.2.

Intermediate FB

30 **3-(4-Chloro-2-hydroxy-3-(isoxazolidin-2-ylsulfonyl)phenylamino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione**

This compound was prepared analogously to 6-chloro-3-(2-ethoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-ethyl-benzenesulfonamide (Intermediate FA) by

replacing N-ethyl-O-methylhydroxylamine hydrochloride (Intermediate G) with isoxazolidine hydrochloride. $[M+H]^+$ 402.9

Intermediate FC and FD

5

These compounds namely, 3-[4-chloro-2-hydroxy-3-((S)-4-hydroxy-isoxazolidine-2-sulfonyl)-phenylamino]-4-ethoxy-cyclobut-3-ene-1,2-dione (Intermediate FC) and 3-[4-chloro-2-hydroxy-3-((R)-4-hydroxy-isoxazolidine-2-sulfonyl)-phenylamino]-4-ethoxy-cyclobut-3-ene-1,2-dione (Intermediate FD) are prepared analogously to 6-chloro-3-(2-ethoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-ethyl-benzenesulfonamide (Intermediate FA) by replacing N-ethyl-O-methylhydroxylamine hydrochloride (Intermediate G) with hydrochloride salts of either (S)-isoxazolidin-4-ol (Intermediate I) or (R)-Isioxazolidin-4-ol (Intermediate J). $[M+H]^+$ 418.9 and $[M+H]^+$ 418.9.

10

15

Intermediate FE

6-Chloro-3-(2-ethoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-(2-methoxy-ethoxy)-N-methyl-benzenesulfonamide

This compound was prepared analogously to 6-chloro-3-(2-ethoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-ethyl-benzenesulfonamide (Intermediate FA) by replacing N-ethyl-O-methylhydroxylamine hydrochloride (Intermediate G) with O-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-hydroxylamine (Intermediate K). $[M+H]^+$ 435

20

Intermediate G

25

N-Ethyl-O-methylhydroxylamine hydrochloride

Step 1: N-methoxy carbamic acid ethyl ester

A stirred mixture of ethyl chloroformate (10.78 g, 99 mmol) and O-methylhydroxylamine hydrochloride (12.4 g, 148 mmol) in DCM (400 ml) was cooled using an acetonitrile-cardice bath. TEA (25.05 g, 248 mmol) was added dropwise over 10 minutes, and cooling was maintained for a further 10 minutes. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, washed with 1M HCl (aq), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*, to give a mixture of oil and solid. The oil was isolated, and NMR was consistent with proposed product; ^1H NMR ($CDCl_3$) 1.3 (3H, t, CH_3), 3.7 (3H, s, CH_3), 4.2 (2H, q, CH_2), 7.3 (1H, s)

30

**Step 2: N-Ethyl-O-methyl-hydroxylamine hydrochloride**

A stirred mixture of N-methoxy carbamic acid ethyl ester (10.45 g, 88 mmol) in DMF (50 ml) was cooled using an ice-bath. Sodium hydride (60% dispersion in oil) (3.65 g, 91 mmol) was added portionwise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Bromoethane (9.56 g, 88 mmol) was added portionwise, and reaction mixture was heated at 80°C for 4 hours. The mixture was partitioned between H₂O and 1:1 EtOAc/Et₂O. The organic layer was washed with further H₂O, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*, to give an oil. The oil was heated at 65°C for 5 hours in a mixture of KOH (12.4 g, 221 mmol), H₂O (15 ml) and EtOH (15 ml). The resulting solution was distilled into 2M HCl (aq), and concentrated *in vacuo*, to furnish an oil. ¹H NMR (CDCl₃) 1.2 (3H, t, CH₃), 3.2 (2H, q, CH₂), 3.9 (3H, s, CH₃), 12.1 (2H, s)

Intermediate H**(R)-2-Amino-3-methyl-butan-1-ol**

This compound was prepared according to the procedure described in WO 957257, Example 7.

Intermediate I and J**(S)-Isoxazolidin-4-ol and (R)-Isoxazolidin-4-ol**

These compounds namely (S)-isoxazolidin-4-ol (Intermediate I) and (R)-Isoxazolidin-4-ol (Intermediate J) are prepared according to the procedure of Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic (2001), 11(4-6), 255-263.

Intermediate K**O-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-hydroxylamine**

This compound is prepared according to the procedure described in 'Preparation of 7-aminopyrazolo[1,5-a]pyrimidines as agricultural fungicides and pesticides. Ger. Offen. (2003), 50 pp. DE 10223917 page 42.

Intermediate L

3-(2-Ethoxy-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxy benzenesulfonamide

Step 1: 3-Amino-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxybenzenesulfonamide:

- 5 A dispersion of 10% Pd/C (200 mg) in a solution of 3-amino-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-ethyl-benzenesulfonamide(Int. FA step 2) (400 mg, 1.425 mmol) in EtOH (50 ml) was placed under a positive pressure of hydrogen at 0.5 bar above atmospheric pressure. After 5 hours, the catalyst was removed by filtration through Celite® (filter material), and the filtrate was reduced *in vacuo*. The resulting solid was used in the next step, without further purification.

10

Step 2: 3-(2-Ethoxy-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxy benzenesulfonamide

This compound was prepared analogously to 6-Chloro-3-(2-ethoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide (Intermediate A step 3) by replacing 3-amino-6-chloro-2-hydroxy-N-methoxy-N-methyl-benzenesulfonamide with 3-amino-N-ethyl-2-hydroxy-N-methoxybenzenesulfonamide (step 1). [M+H]⁺ 371

15

Intermediate M

1-(Pyrazin-2-yl)propan-1-amine

20

Step 1: 2-(1-Azidopropyl)pyrazine

The title compound is prepared from 1-(pyrazin-2-yl)propan-1-ol (prepared according to the procedure of 'Some reactions of mono substituted pyrazine monoxides' Journal of Heterocyclic Chemistry (1982), 19(5), 1061-7, Compound 18) analogously to (2R)-2-(1-azidopropyl)tetrahydrofuran (Intermediate DA, step 4).

25

Step 2: 1-(Pyrazin-2-yl)propan-1-amine

The 2-(1-azidopropyl)pyrazine (56 mg) was dissolved in the THF (5 ml) and water (1 ml) and the PS-PPh₃ (225 mg) added. The reaction mixture was heated to 50°C and left to stir for approx. 20 hours. The mixture was filtered under vacuum and rinsed with DCM (a precipitate formed and re-dissolved with MeOH) then MeOH. The filtrate was evaporated to yield the title compound as a yellow oil which was used without further purification. [M+H]⁺ 138.

30

Intermediate N

N6

- 78 -

(S)-1-methoxy-4-methylpentan-2-amine

(S)-2-amino-4-methylpentan-1-ol (0.276ml, 2.133mmol) was added to a stirred, ice-bath cooled suspension of KH (267mg, 2.327mmol) in THF (10ml) under nitrogen. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for ~10 minutes and then treated with MeI (0.121ml, 1.939mmol). After stirring for 30 minutes the reaction mixture was quenched by addition of saturated NH₄Cl(aq) (~20 ml) and extracted with EtOAc (25ml x2). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered under vacuum and the filtrate was evaporated to afford an orange oil. The oil was purified by chromatography on silica eluting with 10% (2M NH₃ in MeOH)/DCM to afford the title compound which was used without further purification.

Intermediate O**(R)-1-(pyridin-2-yl)propan-1-amine**

15

Step 1: (S,E)-3-Methyl-N-(pyridin-2-ylmethylene)-1-(trimethylsilyloxy)butan-2-amine

To a solution of pyridyl-2-carboxaldehyde (14.22 g, 133 mmol) and (R)-Valinol (13.7 g, 133 mmol) in DCM (150 ml) was added MgSO₄ (63.9 g, 531 mmol). The reaction was allowed to stir at room temperature overnight and then filtered to remove MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM (150 ml) and cooled on an ice bath. TEA (14.78 g, 146 mmol) and TMSCl (15.87 g, 146 mmol) were added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was taken up in 1:1 Et₂O:cyclohexane. The solid was filtered off and the filtrates concentrated to afford the title compound as an orange/brown oil.

25

Step 2: (S)-3-methyl-2-((R)-1-(pyridin-2-yl)propylamino)butan-1-ol

To a solution of imine (10.78 g, 40.8 mmol) in THF (100 ml) cooled to -78°C was added a solution of ethyl lithium (26.4 ml, 1.7 M in dibutyl ether). The mixture was stirred at -78°C and after 1 h, 5M HCl was added and stirring continued at RT overnight. The reaction mixture was diluted with EtOAc and H₂O. The aqueous and organic layers were separated and the aqueous layer was further extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound which was used without further purification. [M+H]⁺ 223.1.

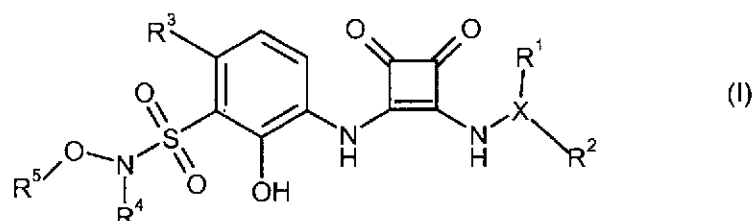
35 Step 3: (R)-1-(pyridin-2-yl)propan-1-amine

To a solution of (S)-3-methyl-2-((R)-1-(pyridin-2-yl)propylamino)butan-1-ol (step 2, crude product) (40.8 mmol) in MeOH (250 ml) was added methylamine (60 ml of a 40 % aqueous solution) followed by a solution of periodic acid (37.2 g, 163 mmol) in water (70 ml). The mixture was stirred at RT overnight and the resulting white solid precipitate was filtered off.

- 5 The filtrate was concentrated *in vacuo* to remove the MeOH. The residual aqueous layer was then extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with a 0-20 % MeOH/ DCM gradient affords the title product; [M+H]⁺ 137.

Claims:

1. A compound of formula I



5 or solvates, hydrates or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein
 R¹ is H, a 3 to 10 membered carbocyclic group optionally substituted by one or more Z
 groups, a 3 to 10 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z
 groups, (C₁-C₄ alkyl)- 3 to 10 membered carbocyclic group optionally substituted by one or
 more Z groups, (C₁-C₄ alkyl)- 3 to 10 membered heterocyclic group optionally substituted by
 10 one or more Z groups, C₁-C₆ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, CN
 or OH groups, C₁-C₆ alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms or OH
 groups, or an ether group containing 2 to 10 carbon atoms and 1 to 3 oxygen atoms, wherein
 the ether group is optionally substituted by one or more substituents each independently
 selected from OH, halogen, a 3 to 10 membered carbocyclic group optionally substituted by
 15 one or more Z groups and a 3 to 10 membered heterocyclic group optionally substituted by
 one or more Z groups;

R² is a 3 to 10 membered carbocyclic group optionally substituted by one or more Z groups,
 a 3 to 10 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z groups, (C₁-
 20 C₄ alkyl)- 3 to 10 membered carbocyclic group optionally substituted by one or more Z
 groups, (C₁-C₄ alkyl)- 3 to 10 membered heterocyclic group optionally substituted by one or
 more Z groups, C₁-C₆ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, CN or OH
 groups, C₁-C₆ alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms or OH groups, or
 an ether group containing 2 to 10 carbon atoms and 1 to 3 oxygen atoms, wherein the ether
 25 group is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from
 OH, halogen, a 3 to 10 membered carbocyclic group optionally substituted by one or more Z
 groups and a 3 to 10 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z
 groups; or

R^1 and R^2 together with the carbon atom to which they are attached form 3 to 10 membered carbocyclic group optionally substituted by one or more Z groups, or a 3 to 10 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z groups;

5 R^3 is hydrogen, halogen or cyano;

R^4 is H, C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_5 - C_8 cycloalkenyl or $(C_1$ - C_4 alkyl)- R^6 , wherein the alkyl groups are each optionally substituted by one or more halogen atoms;

10 R^5 is C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_5 - C_8 cycloalkenyl, $(C_1$ - C_4 alkyl)- C_3 - C_8 cycloalkyl or $(C_1$ - C_4 alkyl)- C_5 - C_8 cycloalkenyl, wherein the alkyl groups are each optionally substituted by one or more halogen atoms; or

15 R^4 and R^5 , together with the nitrogen and oxygen atoms to which they are attached, form a 5 to 10 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z groups;

R^6 is selected from a 3 to 10 membered carbocyclic group optionally substituted by one or more Z groups, a 3 to 10 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z groups, NR^7R^9 , $NR^7(SO_2)R^9$, $(SO_2)NR^7R^8$, $(SO_2)R^9$, $NR^7C(O)R^9$, $C(O)NR^7R^9$,

20 $NR^7C(O)NR^8R^9$, $NR^7C(O)OR^9$, $C(O)OR^7$, $OC(O)R^9$, $OC(O)NR^7$, $C(O)R^9$, SR^7 , CN and NO_2 ;

R^7 and R^8 are each independently selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl, C_5 - C_{10} cycloalkenyl and $-(C_1$ - C_3 alkylene)- C_3 - C_{10} cycloalkyl;

25 R^9 is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, $-(C_1$ - C_3 alkylene)- C_3 - C_{10} cycloalkyl, a 3 to 10 membered carbocyclic group and a 3 to 10 membered heterocyclic group, wherein each of the alkyl groups and ring systems is optionally substituted by OH, halo, C_1 - C_3 alkyl and C_1 - C_3 alkoxy;

X is CR^{14} or N;

30

Z is independently selected from OH; a 3 to 10 membered carbocyclic group; a 3 to 10 membered heterocyclic group; benzyl; C_1 - C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, CN or OH groups; C_1 - C_6 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms, CN or OH groups; -Oaryl; -Obenzyl; $-O(CH_2)_aC(O)E$; $NR^{10}(SO_2)R^{12}$;



- 82 -

(SO₂)NR¹⁰R¹¹; (SO₂)R¹²; NR¹⁰C(O)R¹²; C(O)NR¹⁰R¹²; NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹²; NR¹⁰C(O)OR¹²; NR¹⁰R¹²; C(O)OR¹⁰; OC(O)R¹²; OC(O)NR¹⁰; C(O)R¹²; SR¹²; CN; NO₂; and halogen; or

where there are two or more Z substituents, two Z substituents together with the atoms to which they are attached optionally form a 5- to 7-membered carbocyclic or a 4- to 7-membered heterocyclic substituent fused to the ring system;

a is 0, 1, 2, 3 or 4, wherein the alkylene group is optionally substituted by OH or NH₂ when a is 1, 2, 3 or 4;

E is NR¹⁰R¹² or OR¹²;

each R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from H, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, C₅-C₁₀ cycloalkenyl and -(C₁-C₃ alkylene)-C₃-C₁₀ cycloalkyl;

each R¹² is selected from H, C₁-C₆ alkyl, -(C₁-C₃ alkylene)-C₃-C₁₀ cycloalkyl, a 3 to 10 membered carbocyclic group and a 3 to 10 membered heterocyclic group, wherein each of the ring systems is optionally substituted by OH, halo, C₁-C₃ alkyl and C₁-C₃ alkoxy; and

R¹⁴ is H or C₁-C₆ alkyl.

2. A compound according to Claim 1, wherein R¹ is H or C₁-C₄ alkyl.

3. A compound according to Claim 1 or Claim 2, wherein

R¹ is H or C₁-C₄ alkyl;

R² is C₁-C₆ alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, CN or OH groups, an ether group containing 2 to 10 carbon atoms and 1 to 3 oxygen atoms, a 4 to 6 membered carbocyclic group optionally substituted by one or more Z groups, or a 4 to 6 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z groups; or

R¹ and R², together with the carbon atom to which they are attached form a 4 to 6 membered carbocyclic group optionally substituted by one or more Z groups or a 4 to 6 membered heterocyclic group optionally substituted by one or more Z groups.

4. A compound according to any preceding claim, wherein R³ is halogen.

5. A compound according to any preceding claim, wherein R^4 is H, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl or $(C_1$ - C_3 alkyl)- C_3 - C_6 cycloalkyl.

6. A compound according to any preceding claim, wherein R^5 is C_1 - C_6 alkyl.

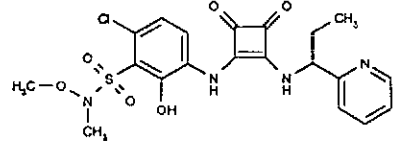
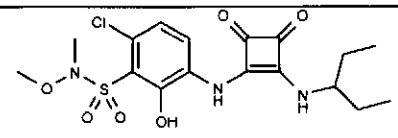
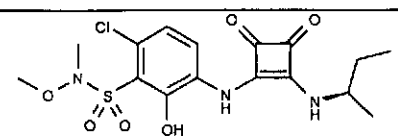
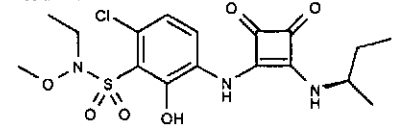
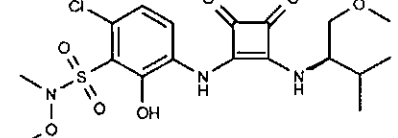
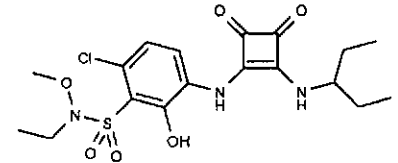
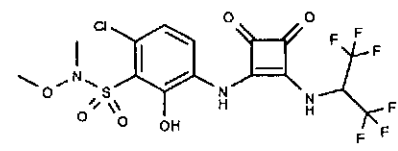
5

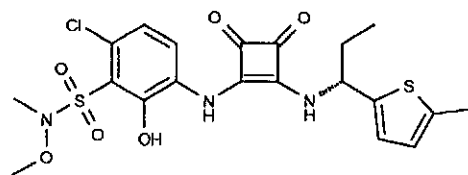
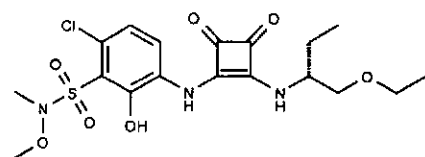
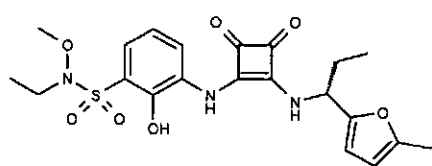
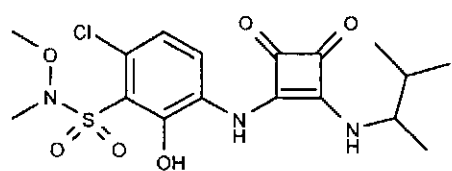
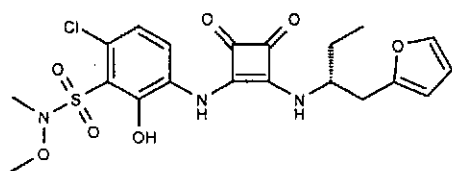
7. A compound according to any preceding claim, wherein X is CH.

8. A compound according to Claim 1 which is selected from:

Structure

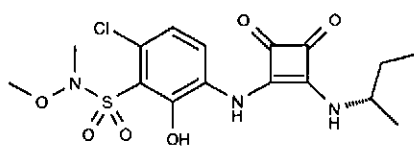
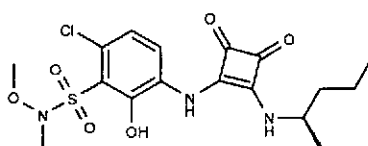
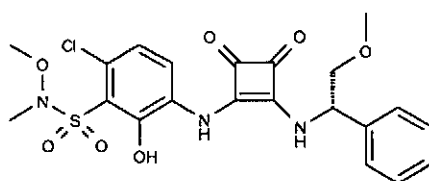
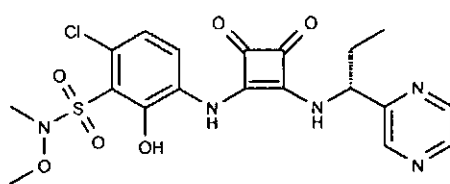
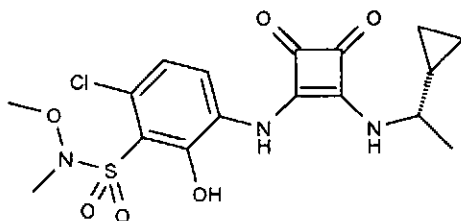
61

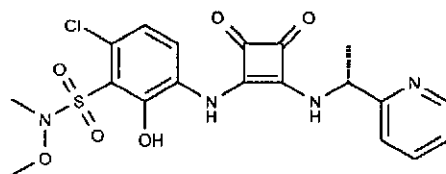
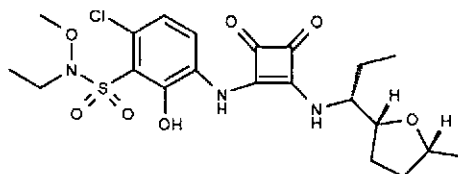
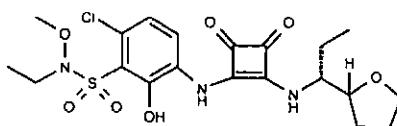
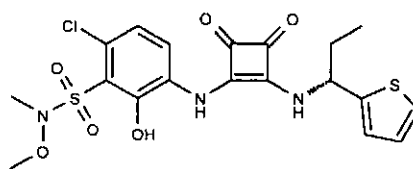
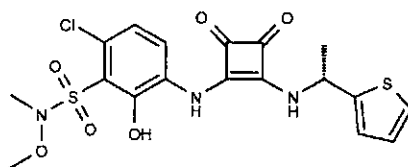










52

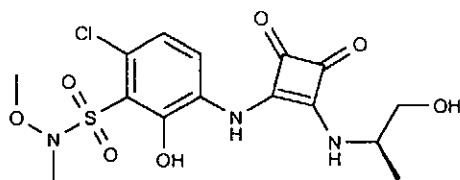
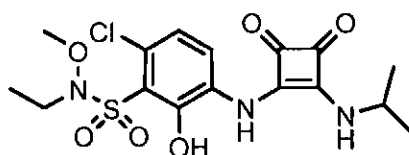
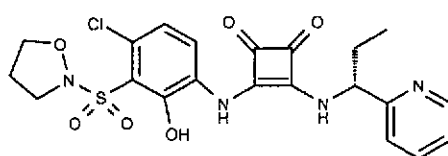
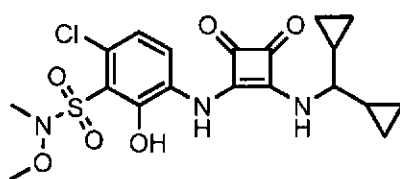
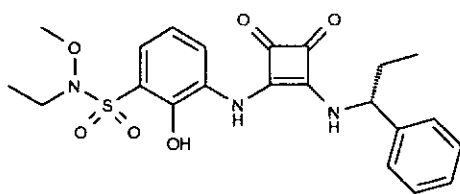
- 86 -

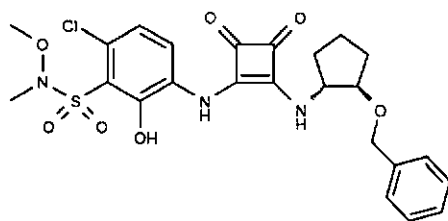
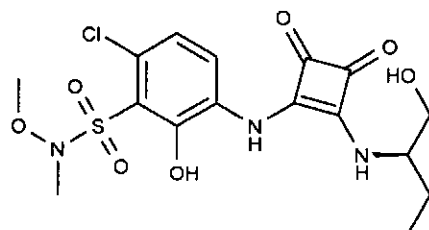
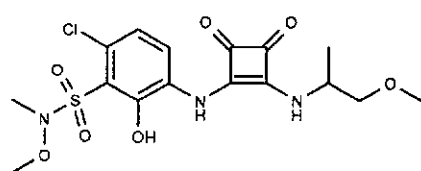
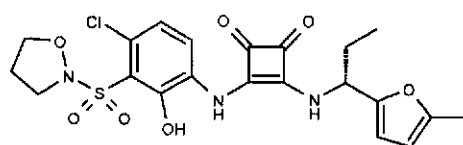
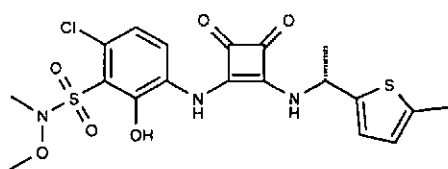




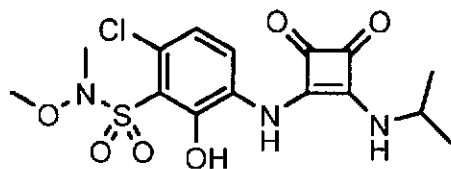
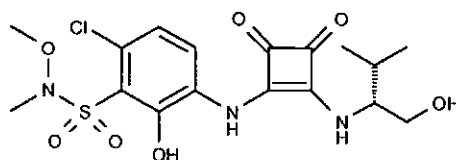
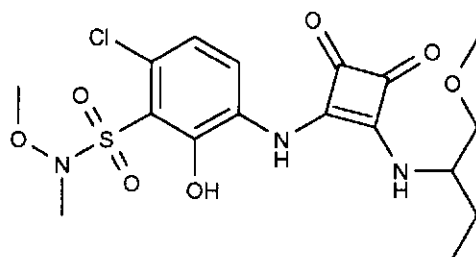
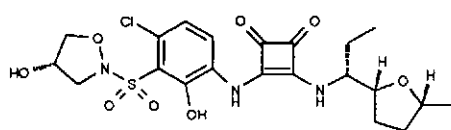
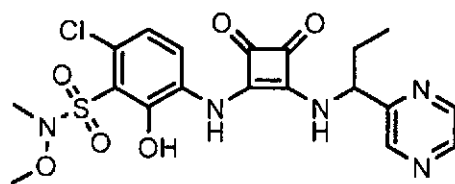
53

- 88 -



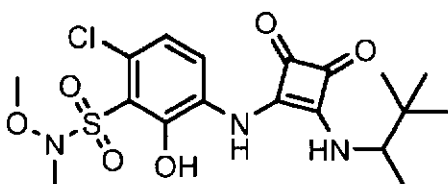
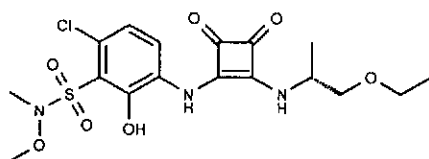
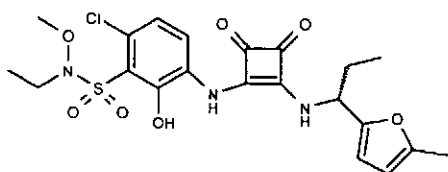
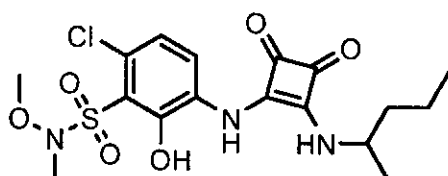
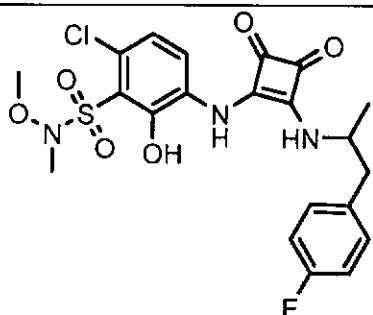


<chem>CCOC(CC)Nc1c(=O)c(=O)[nH]c1Nc2cc(Cl)c(S(=O)(=O)N(C)C)c(O)c2</chem>
<chem>CCc1cc(C)nc(C)c1Nc2c(=O)c(=O)[nH]c2Nc3cc(Cl)c(S(=O)(=O)N(C)C)c(O)c3</chem>
<chem>C1CCN(C1)c2c(=O)c(=O)[nH]c2Nc3cc(Cl)c(S(=O)(=O)N(C)C)c(O)c3</chem>
<chem>CC1=CN=C[NH+]1Nc2c(=O)c(=O)[nH]c2Nc3cc(Cl)c(S(=O)(=O)N(C)C)c(O)c3</chem>
<chem>CC(Fc1ccccc1)Nc2c(=O)c(=O)[nH]c2Nc3cc(Cl)c(S(=O)(=O)N(C)C)c(O)c3</chem>

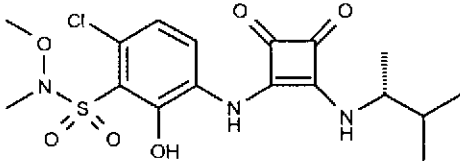
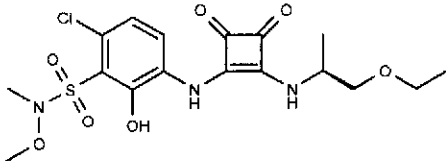
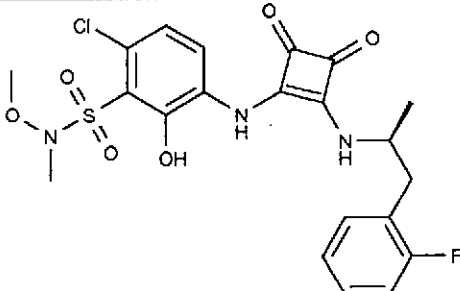
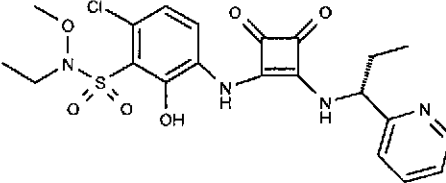
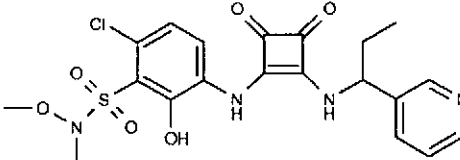


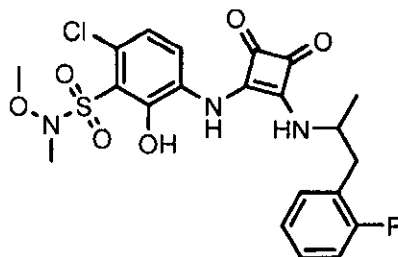
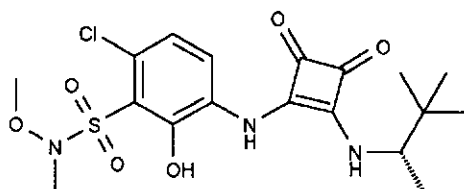
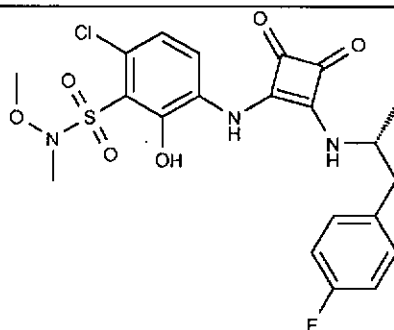
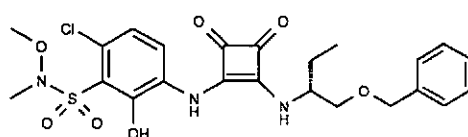
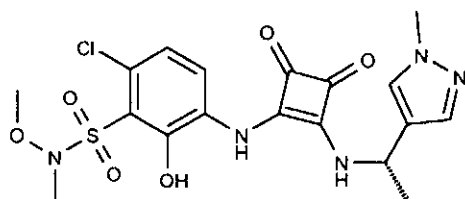


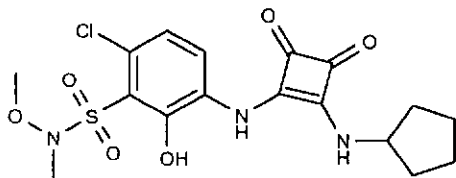
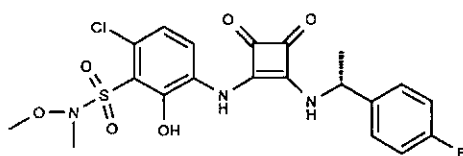
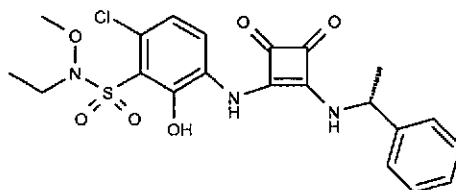
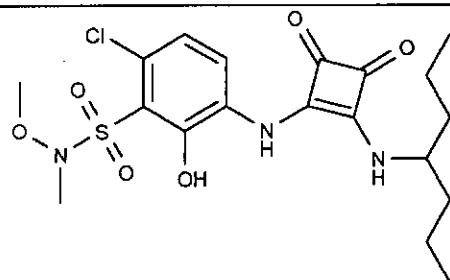
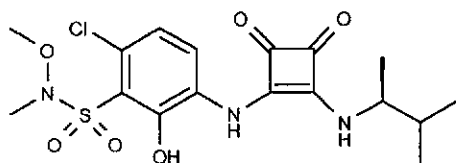
- 92 -

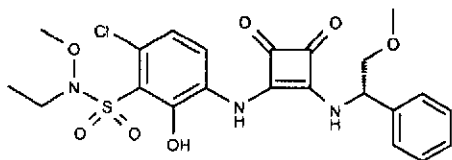
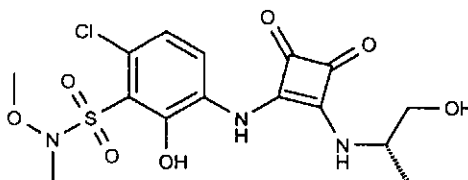
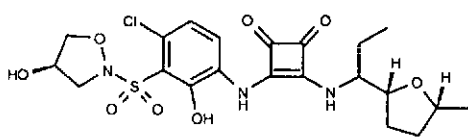
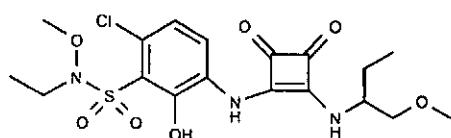
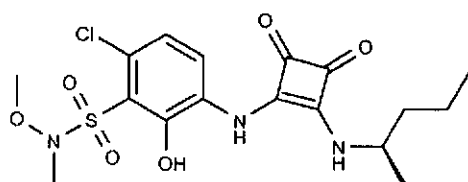


Handwritten signature or mark.

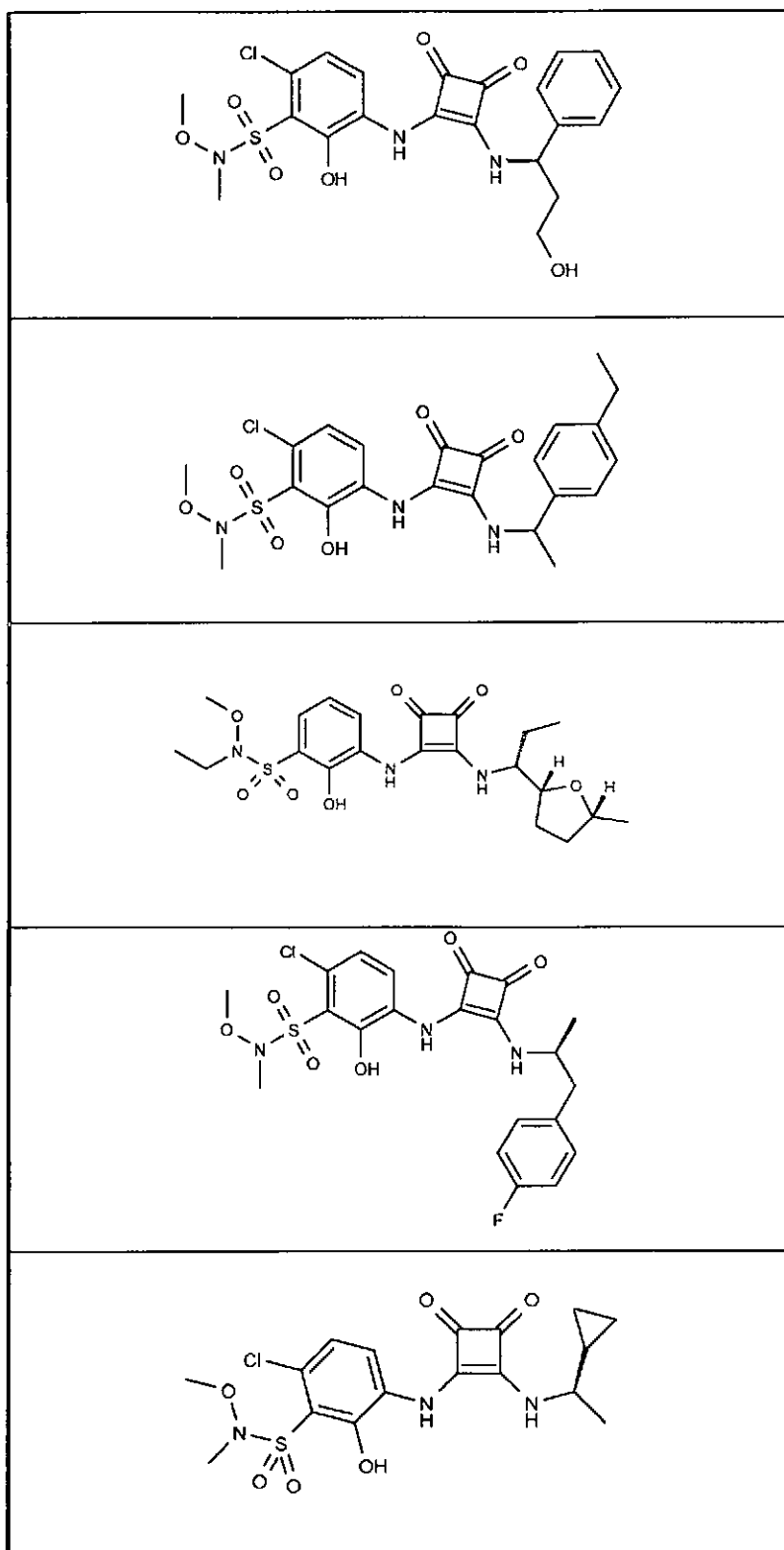






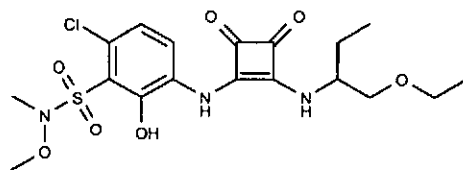
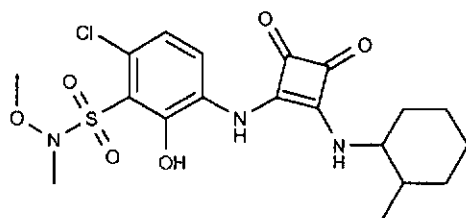
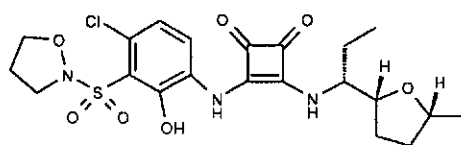
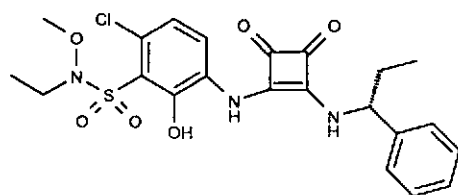
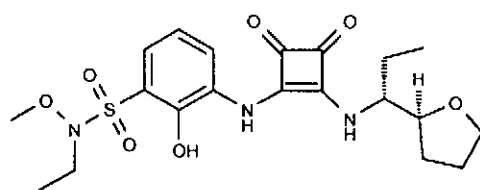




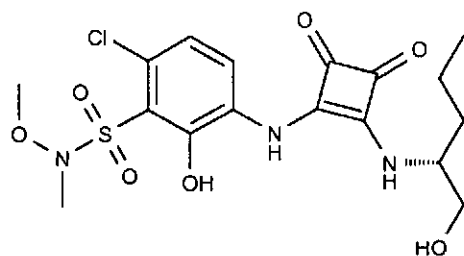
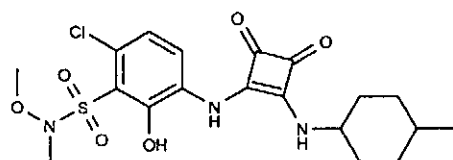
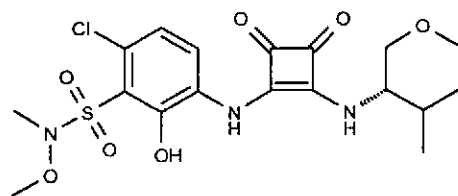
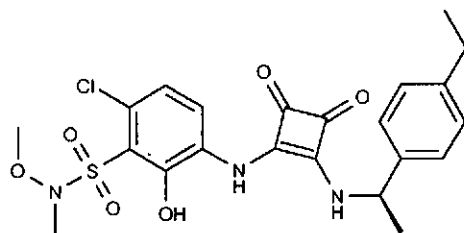
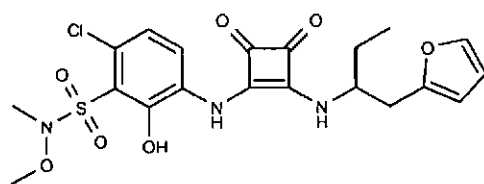


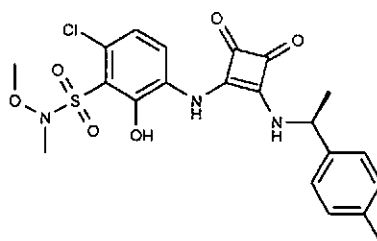
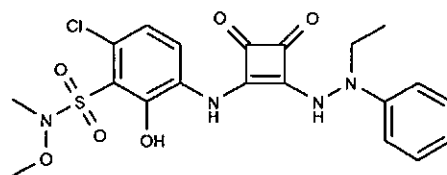
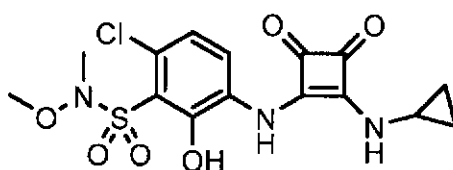
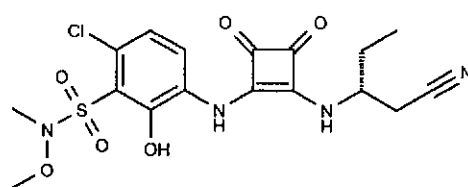
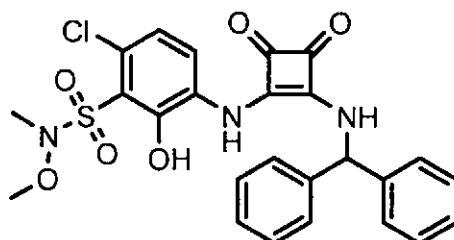
58

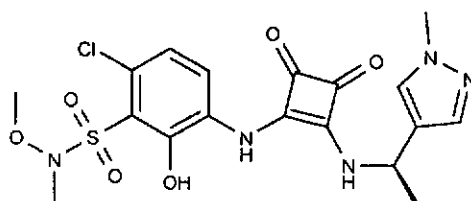
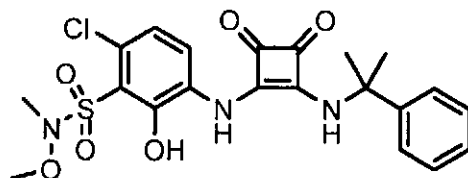
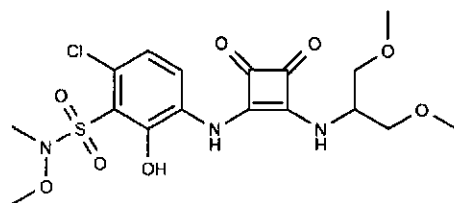
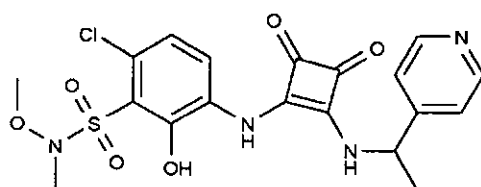
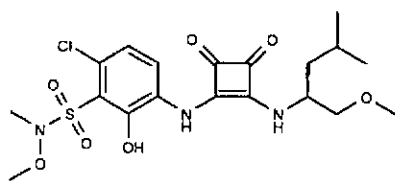


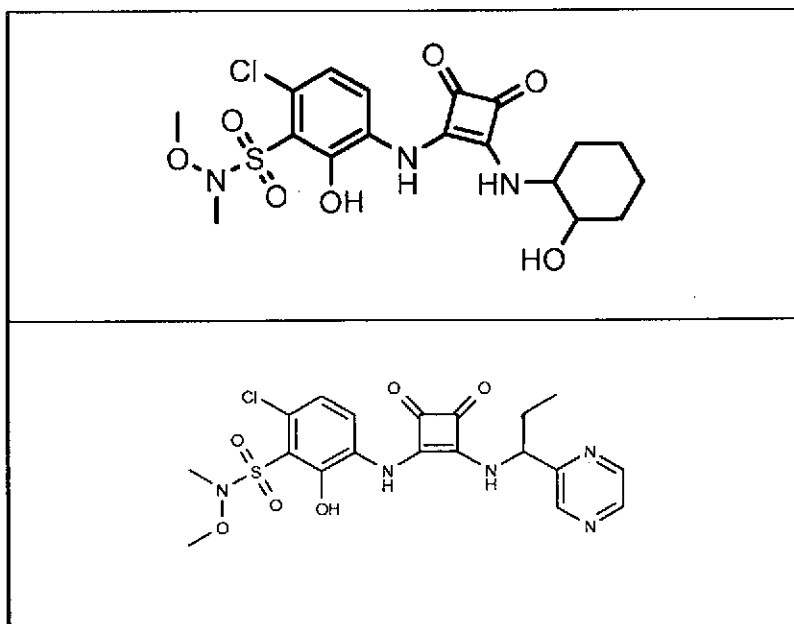


- 100 -

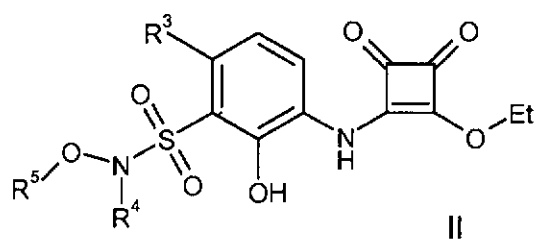




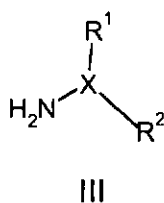




9. A compound according to any one of claims 1 to 8 for use as a pharmaceutical.
10. Use of a compound according to any of Claims 1 to 8 in the manufacture of a medicament for the treatment of inflammatory or allergic conditions or diseases.
11. Use according to Claim 10, wherein the condition is COPD.
12. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of Claims 1 to 8 together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.
13. A method for the prevention or treatment of a CXCR2 receptor mediated condition or disease comprising administering an effective amount of at least one compound according to any of claims 1 to 8 to a subject in need of such treatment.
14. A process for the preparation of a compound according to any of Claims 1 to 8, the process comprising reacting a compound of formula II



wherein R³, R⁴ and R⁵ are as defined in Claim 1, with a compound of formula III



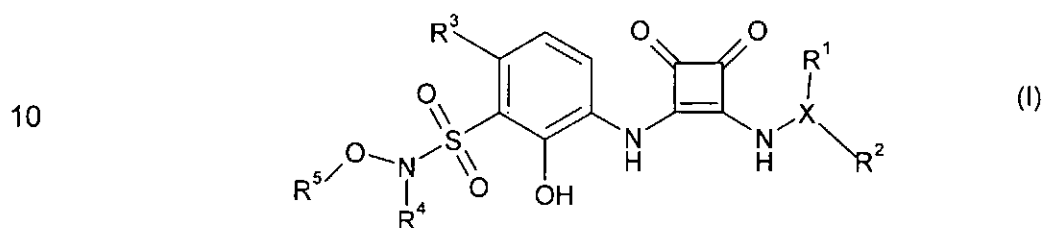
Wherein X, R¹ and R² are as defined in Claim 1; and isolating the product.

COMPUESTOS ORGÁNICOS

62

La presente La presente invención se refiere a compuestos orgánicos, por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I), y al uso de los mismos.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



o solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

15 R^1 es H, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos CN u OH, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos OH, o un grupo éter que

20

25

contiene de 2 a 10 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos de oxígeno, en donde el grupo éter está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de OH, halógeno, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros
5 opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, y un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;

R^2 es un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, un grupo heterocíclico de 3 a 10
10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros
15 opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos CN u OH, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o
20 grupos OH, o un grupo éter que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos de oxígeno, en donde el grupo éter está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de OH, halógeno, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, y un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros
opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z; o

25 R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono con el que están unidos,

63

forman un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, o un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;

R^3 es hidrógeno, halógeno o ciano;

5 R^4 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 8 átomos de carbono o (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)- R^6 , en donde los grupos alquilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno;

10 R^5 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 8 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-cicloalquenilo de 5 a 8 átomos de carbono, en donde los grupos alquilo están cada uno
15 opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno; o

R^4 y R^5 , junto con los átomos de nitrógeno y oxígeno con los que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;

R^6 se selecciona a partir de un grupo carbocíclico de 3 a 10
20 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, NR^7R^9 , $NR^7(SO_2)R^9$, $(SO_2)NR^7R^9$, $(SO_2)R^9$, $NR^7C(O)R^9$, $C(O)NR^7R^9$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $NR^7C(O)OR^9$, $C(O)OR^7$, $OC(O)R^9$, $OC(O)NR^7$, $C(O)R^9$, SR^7 , CN y NO_2 ;

25 R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente a partir

de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono y -(alquileno de 1 a 3 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono;

5 R^9 se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(alquileno de 1 a 3 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, y un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, en donde cada uno de los grupos alquilo y sistemas de anillos está opcionalmente
10 sustituido por OH, halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono;

X es CR^{14} o N;

Z se selecciona independientemente a partir de OH; un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros; un grupo heterocíclico de 3 a 10
15 miembros; bencilo; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos CN u OH; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos CN u OH;
20 -Oarilo; -Obencilo; $-O(CH_2)_aC(O)E$; $NR^{10}(SO_2)R^{12}$; $(SO_2)NR^{10}R^{11}$; $(SO_2)R^{12}$; $NR^{10}C(O)R^{12}$; $C(O)NR^{10}R^{12}$; $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$; $NR^{10}C(O)OR^{12}$; $NR^{10}R^{12}$; $C(O)OR^{10}$; $OC(O)R^{12}$; $OC(O)NR^{10}$; $C(O)R^{12}$; SR^{12} ; CN; NO_2 ; y halógeno; o

en donde hay dos o más sustituyentes Z, dos sustituyentes Z junto con los átomos con los que están unidos opcionalmente forman
25 un sustituyente carbocíclico de 5 a 7 miembros o heterocíclico de 4

CA

a 7 miembros fusionado con el sistema de anillos;

a es 0, 1, 2, 3 ó 4, en donde el grupo alquileo está opcionalmente sustituido por OH o NH₂ cuando a es 1, 2, 3 ó 4;

E es NR¹⁰R¹² u OR¹²;

5 cada R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 10 átomos de carbono y -(alquileo de 1 a 3 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono;

10 cada R¹² se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(alquileo de 1 a 3 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, y un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, en donde cada uno de los sistemas de anillos está opcionalmente sustituido
15 por OH, halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono; y

R¹⁴ es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

En una modalidad de la invención, R¹ es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y las otras variables son como se definen en
20 cualquier parte de la presente.

En una modalidad adicional de la invención, R² es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos CN u OH, un grupo éter que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos de oxígeno, un
25 grupo carbocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por

uno o más grupos Z, o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z; y las otras variables son como se definen en cualquier parte de la presente.

5 En una modalidad adicional de la invención, R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono con el que están unidos, forman un grupo carbocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z; y las otras variables son como se definen en cualquier parte de la presente.

10 En una modalidad adicional de la invención, R^3 es halógeno, de una manera adecuada cloro; y las otras variables son como se definen en cualquier parte de la presente.

15 En una modalidad adicional de la invención, R^4 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; y las otras variables son como se definen en cualquier parte de la presente.

20 En una modalidad adicional de la invención, R^5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, de una manera adecuada alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, de una manera más adecuada alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; y las otras variables son como se definen en cualquier parte de la presente.

25 En una modalidad adicional, R^4 y R^5 , junto con los átomos de nitrógeno y oxígeno con los que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros. De una manera adecuada, R^4 y R^5 ,

69

junto con los átomos de nitrógeno y oxígeno con los que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 miembros.

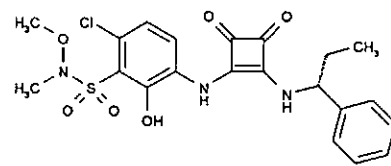
En una modalidad adicional, X es CR^{14} , en donde R^{14} es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Opcionalmente, R^{14} es H o metilo. De una manera adecuada X es CH.

En una modalidad adicional de la invención, Z se selecciona a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos OH, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos OH, halógeno, OH y $NR^{10}R^{12}$, en donde R^{10} , R^{12} y las otras variables son todas como se definen en cualquier parte de la presente.

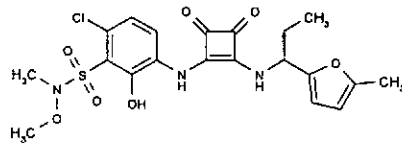
La referencia a "las otras variables son todas como se definen en cualquier parte de la presente" se entenderá para significar que todas las otras variables utilizadas en la definición de los compuestos de la fórmula I pueden tener cualquiera de las definiciones aplicadas a ellas anteriormente en la presente o en las reivindicaciones. Por consiguiente, se considera que las combinaciones de las sub-definiciones de las variables están dentro del alcance de la invención. En particular, la definición de una variable en una modalidad de la invención se puede combinar con la definición de una segunda variable de una modalidad separada de la invención.

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

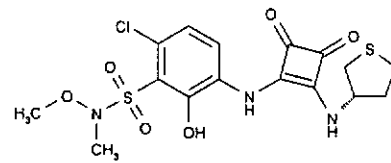
5



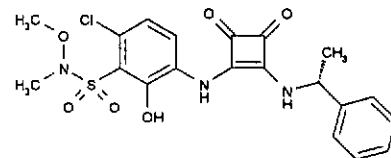
10



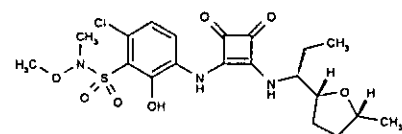
15



20

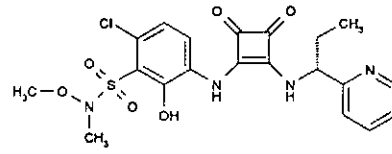


25

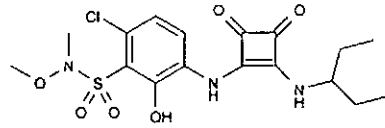


66

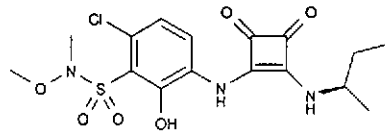
5



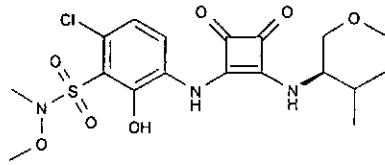
10



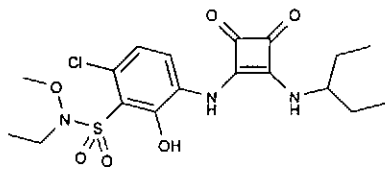
15



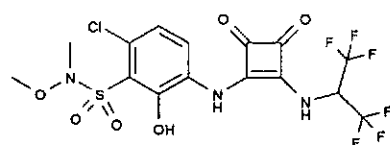
20



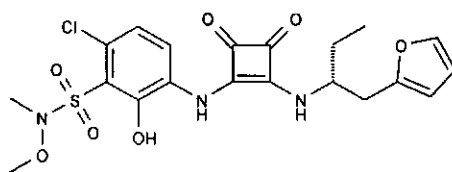
25



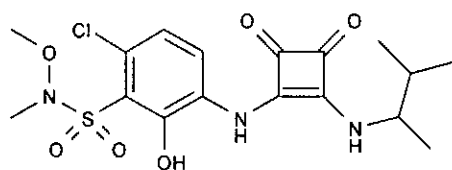
5



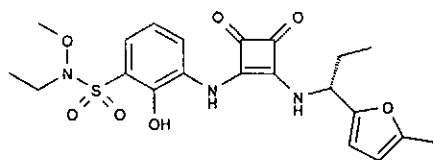
10



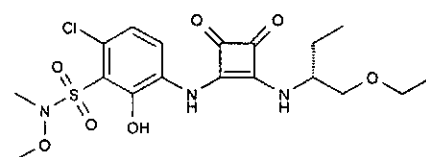
15



20



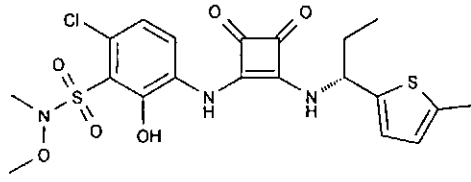
25



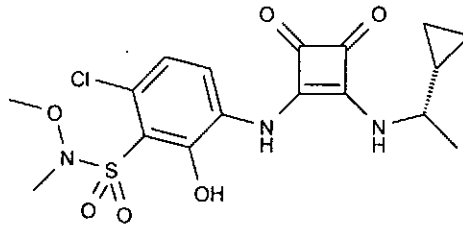
62

Estructura

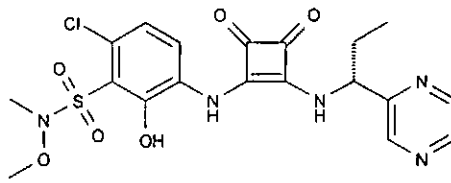
5



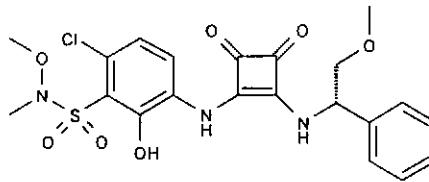
10



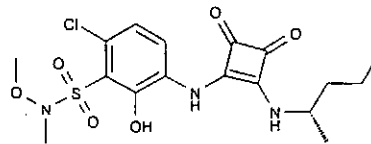
15

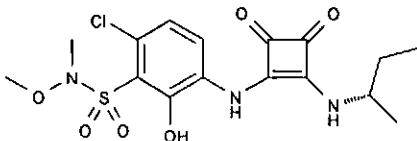
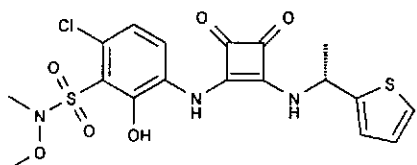
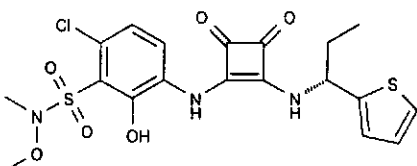
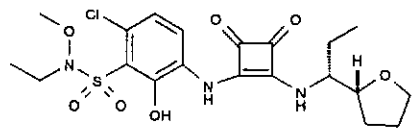
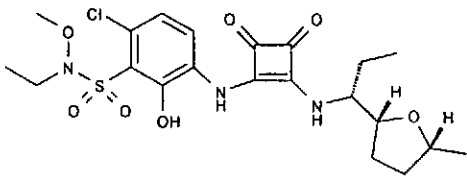


20



25

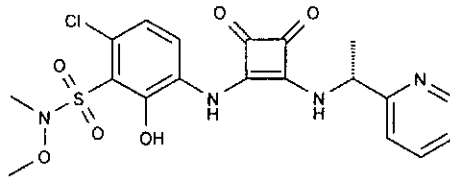


	Estructura
5	
10	
15	
20	
25	

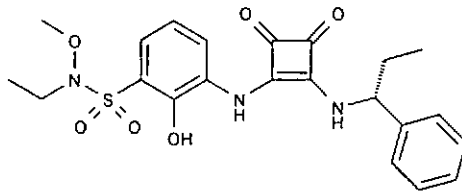
68

Estructura

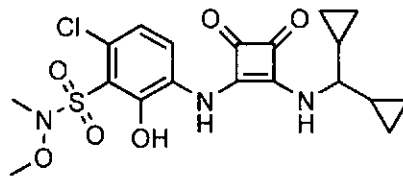
5



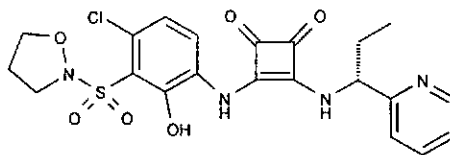
10



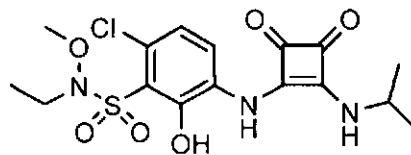
15



20

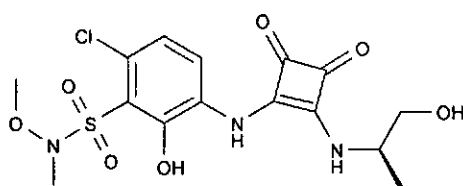


25

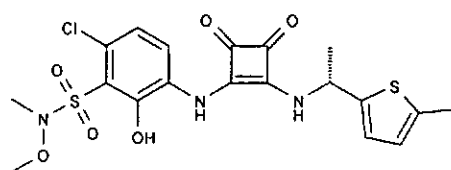


5

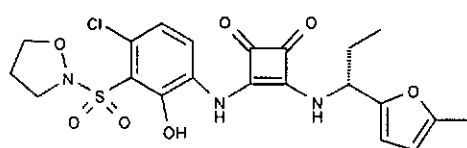
Estructura



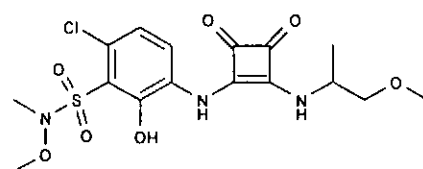
10



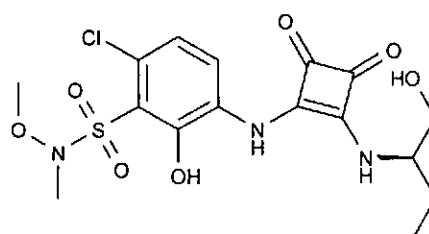
15



20



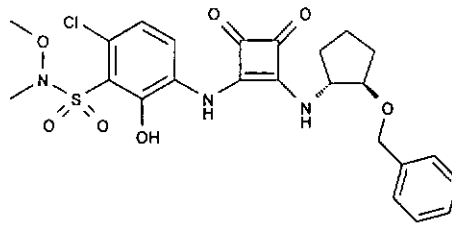
25



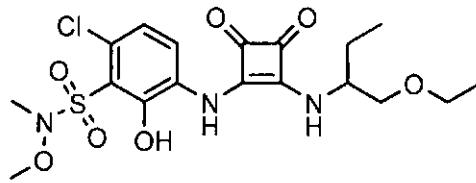
69

Estructura

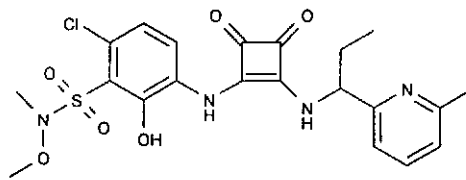
5



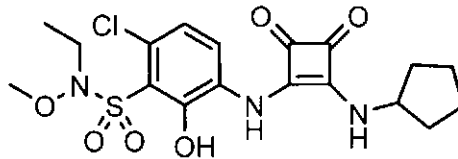
10



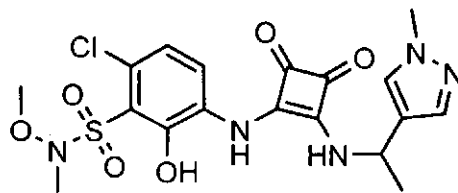
15



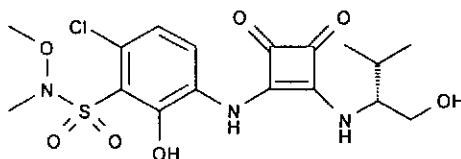
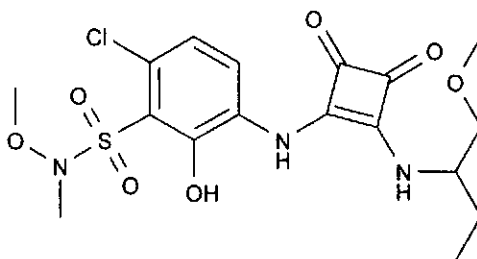
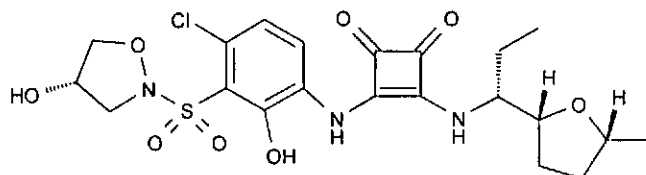
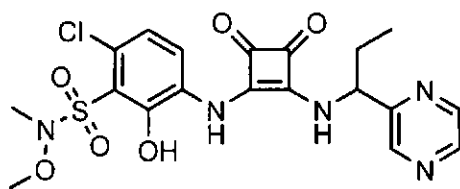
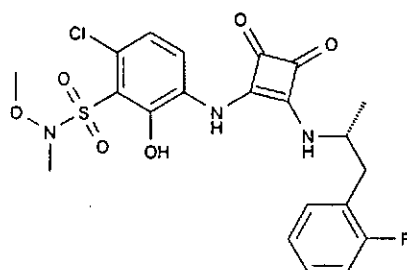
20



25



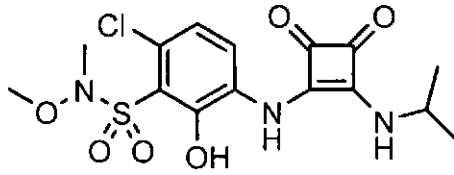
Estructura



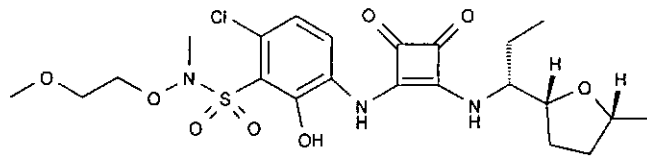


Estructura

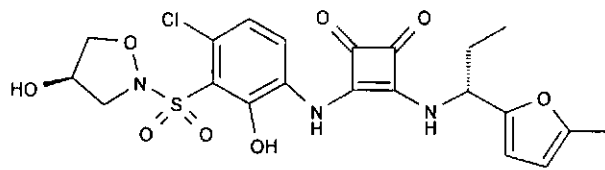
5



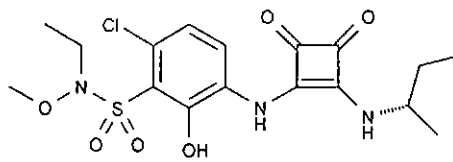
10



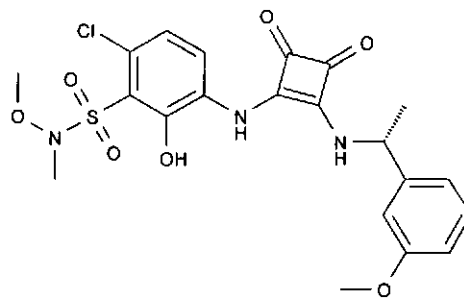
15



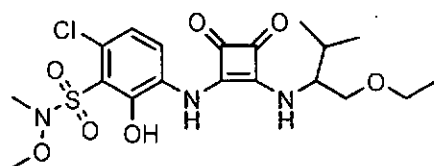
20



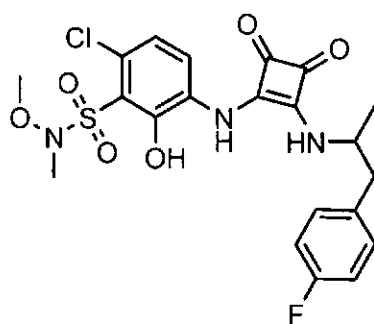
25



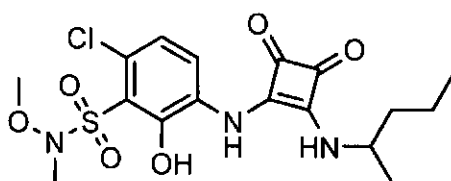
5



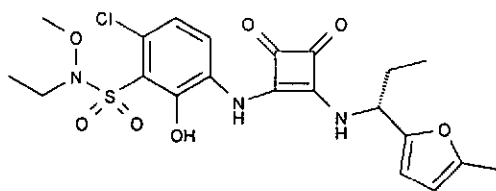
10



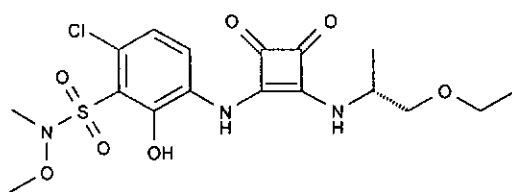
15



20



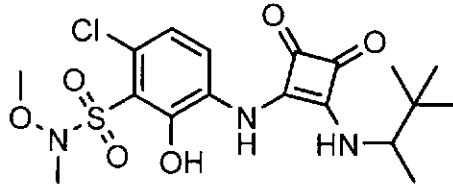
25



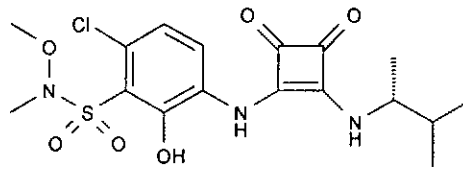
A

Estructura

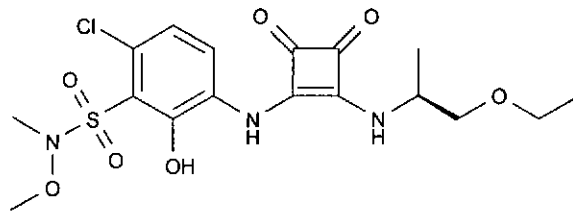
5



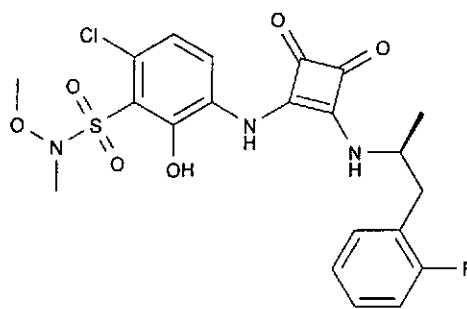
10



15



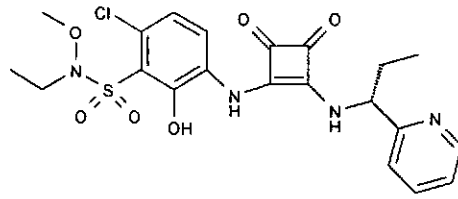
20



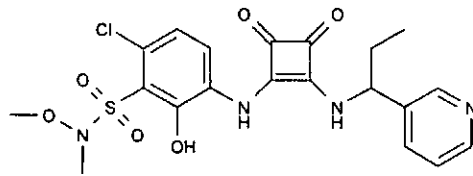
25

Estructura

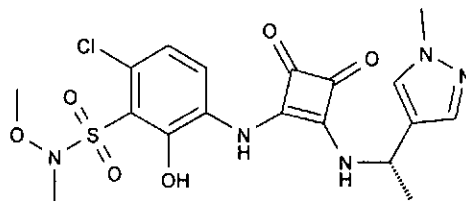
5



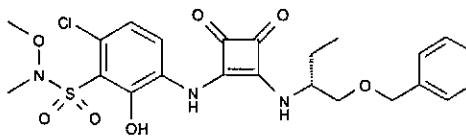
10



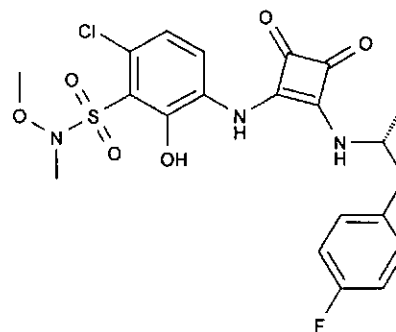
15



20



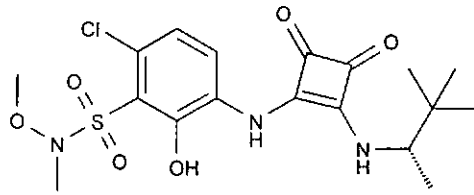
25



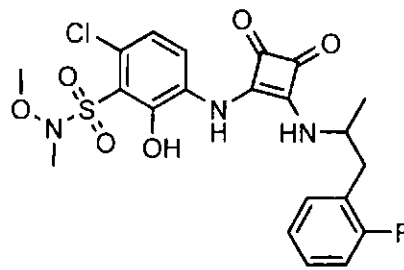
22

Estructura

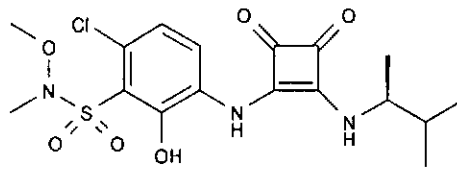
5



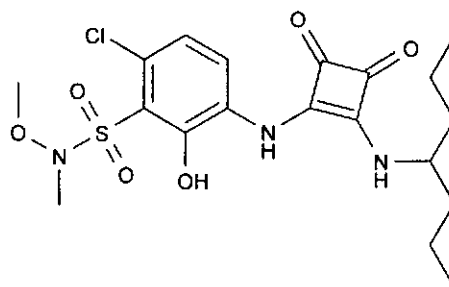
10



15



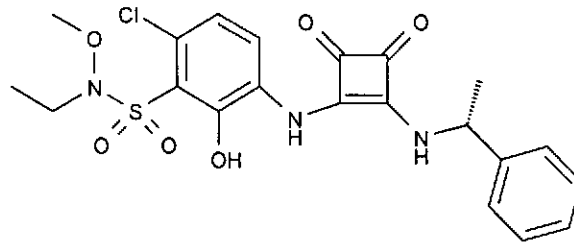
20



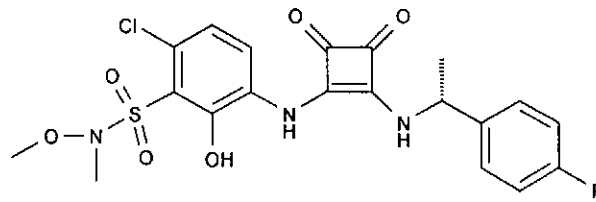
25

5

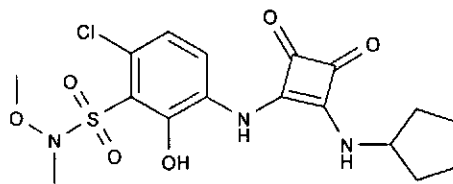
Estructura



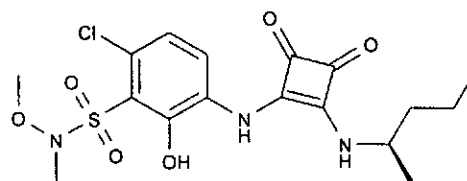
10



15



20

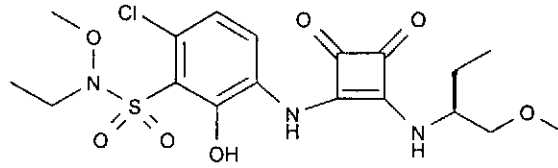


25

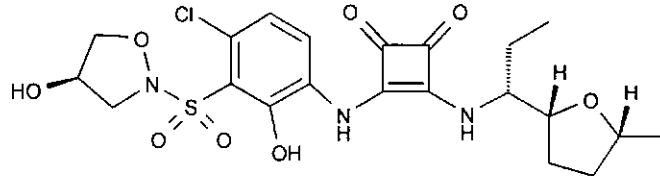
23

Estructura

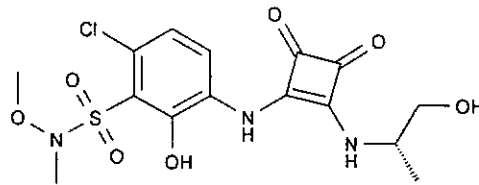
5



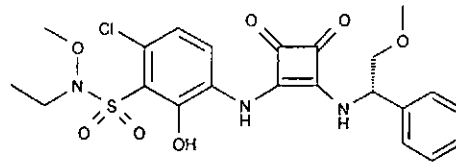
10



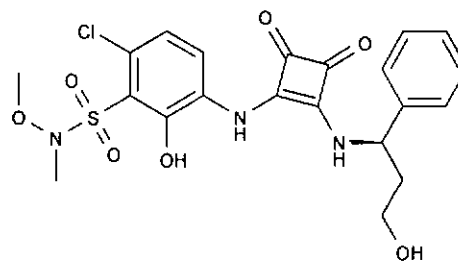
15



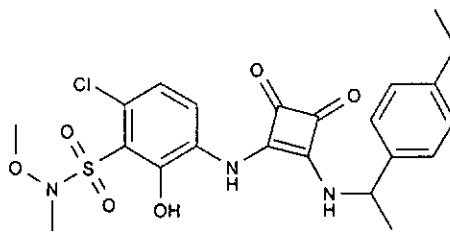
20



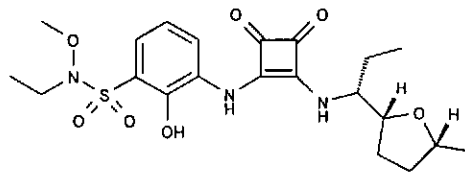
25



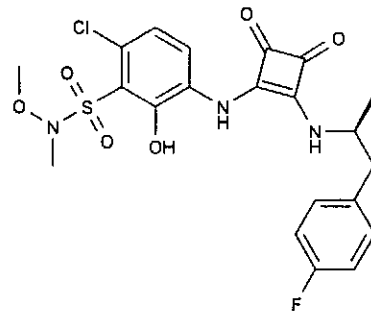
5



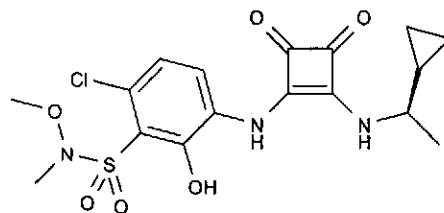
10



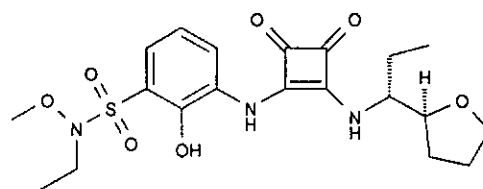
15



20

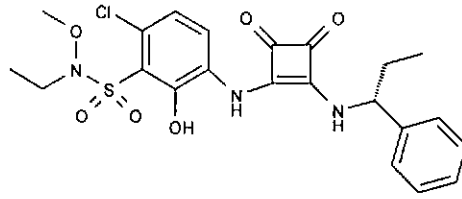


25

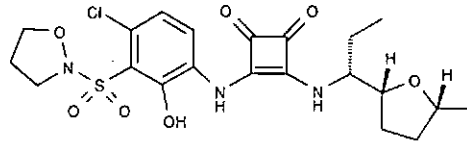


Estructura

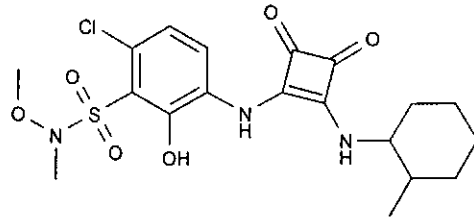
5



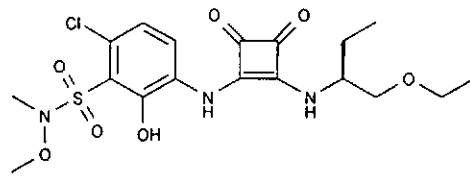
10



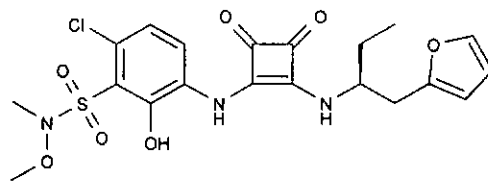
15



20

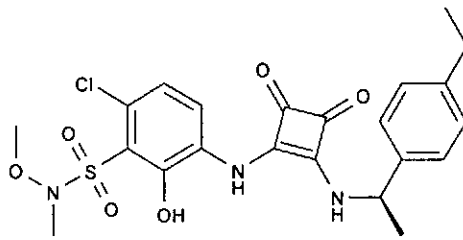


25

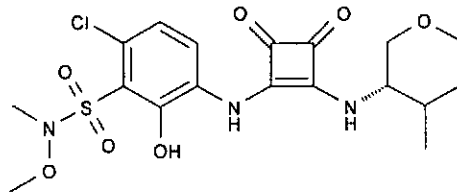


5

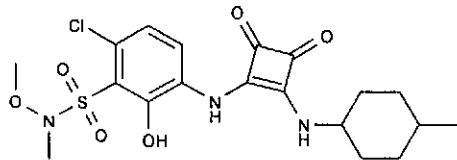
Estructura



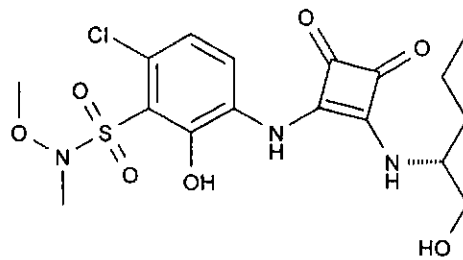
10



15



20

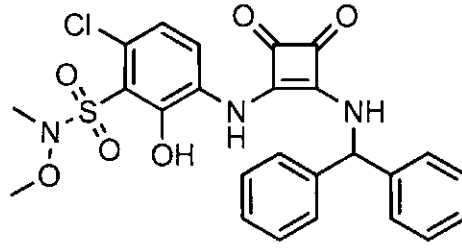


25

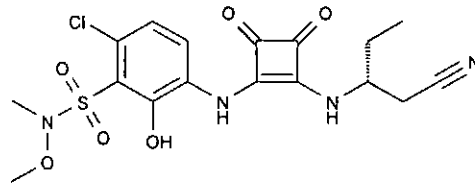
25

Estructura

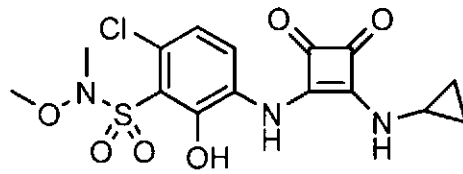
5



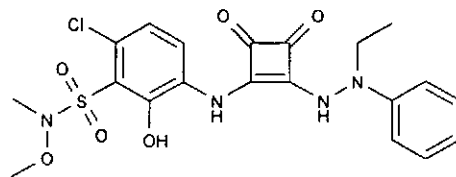
10



15



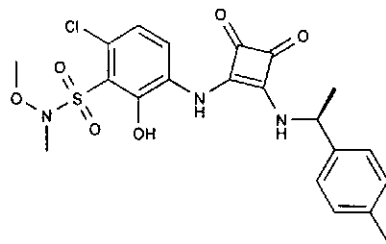
20



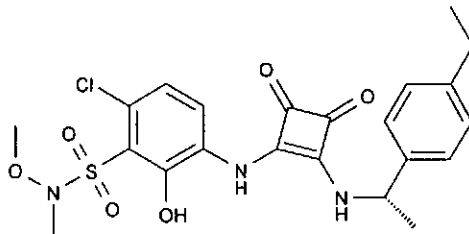
25

5

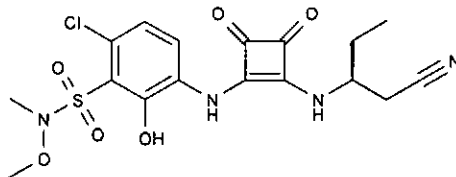
Estructura



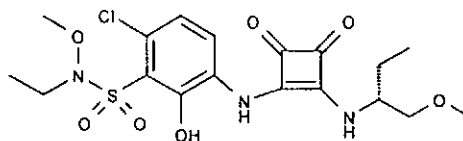
10



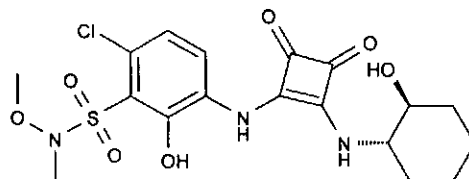
15



20



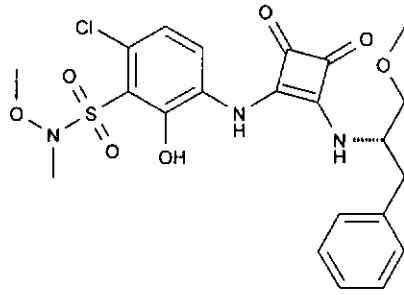
25



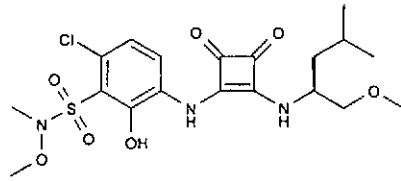
26

5

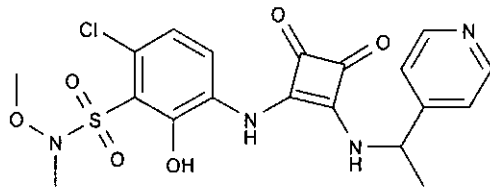
Estructura



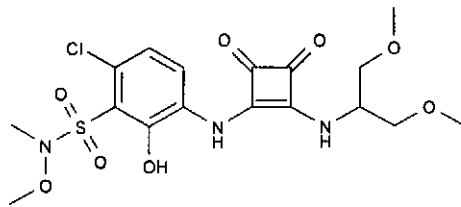
10



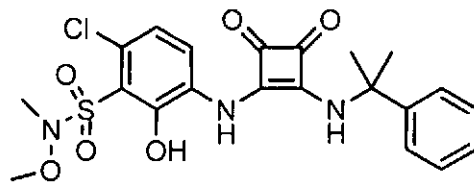
15

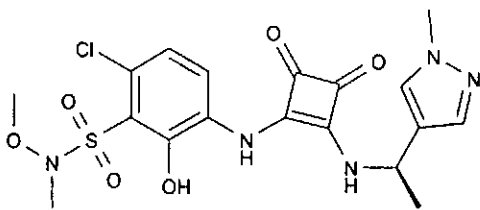
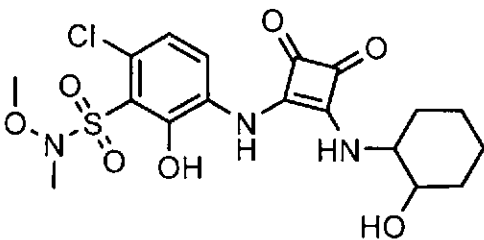
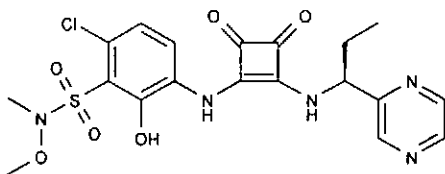


20



25



	Estructura
5	
10	
15	

Si no se definen de otra manera en la presente:

- "Alquilo" incluye alquilo de 1 a 8 átomos de carbono lineal o ramificado, tal como alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, incluyendo alquilo insustituido o sustituido, por ejemplo, alquilo sustituido por grupos que son convencionales en la química orgánica, por ejemplo, halógeno, OH, NH₂ o halo-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono),
- "Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, yodo, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, de una manera adecuada cloro,

- "Grupo carbocíclico" denota un sistema de anillos que consiste en el número relevante de átomos de carbono, por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10. El sistema de anillos puede ser un solo anillo, un sistema de anillos fusionados o un sistema de anillo espirocíclico. Adicionalmente, el grupo carbocíclico puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático. En particular, puede incluir un anillo saturado o parcialmente insaturado fusionado con un anillo aromático o con un segundo anillo saturado o parcialmente insaturado; o puede incluir dos anillos aromáticos fusionados entre sí. Por consiguiente, "grupo carbocíclico" incluye, por ejemplo, cicloalqueno, cicloalquilo, fenilo, indano, indeno, naftaleno, tetralina y azuleno.

- "Ariolo" denota un sistema de anillo carbocíclico aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono del anillo, el cual puede estar insustituido o sustituido como se define.

- "Grupo heterocíclico" denota un sistema de anillos que consiste en el número relevante de átomos miembros, por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10, incluyendo cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S. El sistema de anillos puede ser un solo anillo, un sistema de anillos fusionados o un sistema de anillo espirocíclico. Adicionalmente, el grupo heterocíclico puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático (es decir, heterocíclico incluye hetero-cicloalquilo, hetero-cicloalqueno y hetero-arilo). En particular, puede incluir un anillo saturado o parcialmente insaturado fusionado con un anillo aromático o con un

segundo anillo saturado o parcialmente insaturado; o puede incluir dos anillos aromáticos fusionados entre sí. En adición, el grupo heterocíclico incluye un anillo heterocíclico fusionado con un anillo carbocíclico, por ejemplo, grupos heterocíclicos benzo-fusionados.

5 De una manera adecuada, el grupo heterocíclico incluye 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S.

- "Opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z" denota que el grupo relevante puede incluir uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de los grupos
10 incluidos dentro de la definición de Z. Por consiguiente, cuando hay dos o más sustituyentes del grupo Z, éstos pueden ser iguales o diferentes.

- "-(alquileo de 1 a 4 átomos de carbono)-" o "-(alquileo de 1 a 3 átomos de carbono)-" denotan un grupo de enlace de
15 hidrocarburo que tiene el número relevante de átomos de carbono.

A través de toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra "comprenden", o variaciones, tales como "comprende" o "comprendiendo", se entenderán para implicar la
20 inclusión de un entero o paso o grupo de enteros o pasos mencionado, pero no la exclusión de cualquier otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.

Los compuestos de la fórmula (I) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable son referidos posteriormente en la
25 presente de una manera alternativa como los compuestos de la

invención.

Los compuestos de la fórmula I que contienen un centro básico son capaces de formar sales de adición de ácido, en particular sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de la

5 fórmula I incluyen aquéllas de los ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos halohídricos, tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y de los ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos

10 monocarboxílicos alifáticos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoro-acético, ácido propiónico y ácido butírico, ácido caprílico, ácido dicloro-acético, ácido hipúrico, de los hidroxí-ácidos alifáticos, tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácido glucónico, ácido mandélico, de los ácidos

15 dicarboxílicos, tales como ácido maleico o ácido succínico, ácido adípico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido malónico, ácido sebácico, de los ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido p-cloro-benzoico, ácido nicotínico, ácido difenil-acético o ácido trifenil-acético, de los hidroxí-ácidos

20 aromáticos, tales como ácido o-hidroxí-benzoico, ácido p-hidroxí-benzoico, ácido 1-hidroxí-naftalen-2-carboxílico ó ácido 3-hidroxí-naftalen-2-carboxílico, y de los ácidos sulfónicos, tales como ácido metan-sulfónico o ácido bencen-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido 2-hidroxí-etan-sulfónico, (+)-ácido

25 canfor-10-sulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-

disulfónico o ácido p-toluen-sulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula I mediante los procedimientos de formación de sales conocidos. Los solvatos farmacéuticamente aceptables son en términos generales los
5 hidratos.

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

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona o
25 d₆-DMSO.



Los compuestos de la fórmula I en forma libre se pueden convertir hasta la forma de sal, y *viceversa*, de una manera convencional. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos conteniendo un solvente
5 utilizado para la cristalización. Los compuestos de la fórmula I se pueden recuperar a partir de las mezclas de reacción y se pueden purificar de una manera convencional. Los isómeros, tales como enantiómeros, se pueden obtener de una manera convencional, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria o síntesis asimétrica a
10 partir de los materiales de partida correspondientemente sustituidos asimétricamente, por ejemplo, ópticamente activos.

Algunos compuestos de la invención contienen cuando menos un átomo de carbono asimétrico y, por consiguiente, existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales, o como mezclas
15 de las mismas, por ejemplo, como mezclas racémicas. En los casos en donde existen centros asimétricos adicionales, la presente invención también abarca tanto los isómeros ópticamente activos individuales así como las mezclas, por ejemplo, las mezclas diaestereoméricas de los mismos.

20 La invención incluye todas estas formas, en particular las formas isoméricas puras. Las diferentes formas isoméricas se pueden separar o resolver unas de otras mediante métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante métodos sintéticos convencionales o mediante síntesis
25 estereoespecíficas o asimétricas. Debido a que se pretende que los

compuestos de la invención se utilicen en composiciones farmacéuticas, será fácilmente entendido que cada uno se proporciona de preferencia en una forma sustancialmente pura, por ejemplo cuando menos el 60 por ciento pura, de una manera más adecuada cuando menos el 75 por ciento pura, y de preferencia cuando menos el 85 por ciento, en especial cuando menos el 98 por ciento pura (los porcentajes son sobre una base de peso por peso). Se pueden utilizar preparaciones impuras de los compuestos para la preparación de las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener cuando menos el 1 por ciento, de una manera más adecuada cuando menos el 5 por ciento, y de preferencia del 10 al 59 por ciento de un compuesto de la invención.

La invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de la fórmula I, en donde uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos adecuados para incluirse en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, por ejemplo, ^2H y ^3H , carbono, por ejemplo, ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, por ejemplo, ^{36}Cl , flúor, por ejemplo, ^{18}F , yodo, por ejemplo, ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, por ejemplo, ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, por ejemplo, ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , y azufre, por ejemplo, ^{35}S .

Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la fórmula I,



por ejemplo aquéllos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o de sustratos en el tejido. Los isótopos radioactivos de tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C) son particularmente útiles para este propósito en vista de su
5 facilidad de incorporación y fáciles medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida, y por
10 consiguiente, se puede preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , y ^{13}N puede ser útil en los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del sustrato por el receptor.

15 Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula I se pueden preparar en términos generales mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos
acompañantes utilizando un reactivo isotópicamente marcado
20 apropiado en lugar del reactivo no marcado anteriormente utilizado.

Algunos de los compuestos de la fórmula I pueden existir en diferentes formas tautoméricas. El tautomerismo es bien conocido para los expertos en este campo, y la persona experta apreciará fácilmente cuáles grupos son capaces de tautomerizarse para formar
25 las diferentes formas tautoméricas. La invención incluye todas las

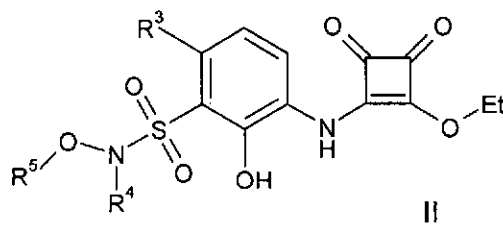
formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I.

Cualquier compuesto descrito en la presente como un compuesto de la presente invención se puede preparar de acuerdo con, o de una manera análoga a, un método convencional, o como se especifica en la presente. Los materiales de partida son conocidos o se pueden preparar de acuerdo con, o de una manera análoga a, un método convencional, o como se especifica en la presente.

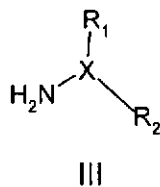
Un compuesto de la fórmula I obtenido de esta manera se puede convertir en otro compuesto de la fórmula I, o un compuesto de la fórmula I obtenido en forma libre se puede convertir en una sal de un compuesto de la fórmula I, y *viceversa*.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la presente invención, el cual comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



en donde R^3 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, con un compuesto de la fórmula III:



01

en donde X , R_1 y R_2 son como se definen anteriormente, bajo condiciones apropiadas, por ejemplo, en la presencia de trietilamina, acetonitrilo, metanol, durante un tiempo apropiado, por ejemplo, de 2 a 24 horas, a las temperaturas apropiadas, por ejemplo, a temperatura ambiente, para obtener un compuesto de la fórmula (I) de la invención.

Los compuestos de la invención, son útiles como productos farmacéuticos. De conformidad con lo anterior, la invención también proporciona un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable para utilizarse como un producto farmacéutico.

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

Los compuestos de la invención actúan como antagonistas del receptor CXCR2, inhibiendo de esta manera la infiltración y activación de las células inflamatorias, en particular neutrófilos, monocitos y células-T CD8+, y los mediadores involucrados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Los compuestos de la invención, por consiguiente, proporcionan alivio sintomático y reducen el progreso de la enfermedad.

Las vías respiratorias de un sujeto con enfermedad pulmonar obstructiva crónica exhiben una respuesta inflamatoria, la cual es predominantemente neutrofílica. Cuando las vías respiratorias se exponen a los macrófagos del humo del cigarrillo, se activan las

células-T CD8+ y las células epiteliales, y liberan mediadores pro-inflamatorios, oxidantes, citoquinas, y factores quimiotácticos neutrofílicos, IL-8, GRO α , ENA-78 y leucotrienos. IL-8, GRO α y ENA-78 son quimioatrayentes selectivos para los neutrófilos. En el ser humano, los neutrófilos IL-8 se enlazan a dos receptores distintos con una afinidad similar, CXCR¹ y CXCR2. Las quimiocinas estrechamente relacionadas, incluyendo GRO α , β , γ , NAP-2 y ENA-78 se enlazan solamente a CXCR2. Por consiguiente, la inhibición del reclutamiento de neutrófilos es una estrategia terapéutica reconocida para el tratamiento de varias enfermedades pulmonares. El bloqueo del enlace de IL-8, GRO α y ENA-78 al receptor de quimiocina CXCR2 puede proporcionar efectos benéficos en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica mediante la supresión de la infiltración y activación de las células inflamatorias clave, reduciendo de esta manera el subsiguiente daño del tejido, la secreción de moco, la obstrucción del flujo de aire, y el progreso de la enfermedad.

Las propiedades inhibitoras de las quimiocinas IL-8 y GRO α de los compuestos de la invención se pueden demostrar en los siguientes ensayos:

Ensayo de Enlace del Receptor

La [¹²⁵I] IL-8 (humana recombinante) se obtiene en Amersham Pharmacia Biotech, con una actividad específica de 2000 Ci/milimol. Todos los demás productos químicos son de grado analítico. El receptor CXCR2 humano recombinante expresado en células de



ovario de hámster chino (CHO-K1) se adquiere en Euroscreen. Las membranas de ovario de hámster chino se preparan de acuerdo con el protocolo proporcionado por Euroscreen. La concentración de proteína de membrana se determina utilizando un ensayo de proteína Bio-Rad. Los ensayos se llevan a cabo en un formato de micro-placa de 96 pozos de acuerdo con el método descrito en White y colaboradores, J Biol Chem., 1998, 273, 10095. Cada mezcla de reacción contiene 0.05 miligramos/mililitro de proteína de membrana de CXCR2 en Bis-Tris-propano 20 mM, pH de 8.0, que contiene MgSO₄ 1.2 mM, EDTA 0.1 mM, NaCl 25 mM, y CHAPS al 0.03 por ciento. En adición, se agrega el compuesto de interés previamente disuelto en sulfóxido de dimetilo (DMSO) para alcanzar una concentración final de entre 10 µM y 0.0005 µM (concentración final de sulfóxido de dimetilo al 2 por ciento (volumen/volumen). El enlace se inicia mediante la adición de ¹²⁵I-IL-8 0.02 nM. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la placa se cosecha utilizando un cosechador Brandell^{MR} de 96 pozos sobre una placa de filtro de fibra de vidrio (GF/c) bloqueada con polietilen-imina al 1 por ciento + albúmina de suero bovino al 0.5 por ciento, y se lava 3 veces con NaCl 25 mM, Tris-HCl 10 mM, MgSO₄ 1 mM, EDTA 0.5 mM, CHAPS al 0.03 por ciento, pH de 7.4. El filtro se seca a 50°C durante la noche. Se aplica un sello posterior a la placa, y se agregan 50 microlitros de fluido de cintilación líquido. Los conteos se miden sobre el contador de cintilación Packard Topcount^{MR}.

Ensayo de enlace de [³⁵S]-GTPyS para el receptor CXCR2

humano utilizando tecnología SPA

La [³⁵S]-GTPγS (con una actividad específica de 1082 Ci/milimol), y las perlas de proximidad de cintilación de aglutinina de germen de trigo / poli-vinil-tolueno, se adquieren en Amersham Pharmacia Biotech. Las membranas de células de ovario de hámster chino (CHO-K1) que expresan los receptores CXCR2 humanos, se adquieren en Biosignal Packard Inc. Todos los demás productos químicos son de grado analítico. Las microplacas Optiplate^{MR} blancas de 96 pozos, de superficie no enlazante, se obtienen en Packard. La IL-8 humana recombinante se sintetiza, se clona, y se expresa en *Escherichia coli* como se describe anteriormente (Lindley I y colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci., 1988, 85(23): 9199).

El ensayo se lleva a cabo por duplicado en la microplaca Optiplate^{MR} de 96 pozos en un volumen final de 250 microlitros por pozo. Los compuestos se diluyen en sulfóxido de dimetilo (concentración final del 0.5 por ciento), y se incuban en regulador HEPES 20 mM, pH de 7.4, que contiene MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, más IL-8 100 nM, GDP 50 μM, y [³⁵S]GTPγS 500 pM por pozo. Las perlas SPA (concentración final de 1 miligramo/ pozo) se mezclaron previamente con las membranas (concentración final de 10 microgramos/pozo) en regulador de ensayo: regulador HEPES 20 mM, pH de 7.4, que contiene MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM. La mezcla de perlas/membrana se agrega a cada pozo, las placas se sellan y se incuban a temperatura ambiente durante 60 minutos. La placa se centrifuga y se lee en un contador de



cintilación Packard TopCount^{MR}, programa de [³⁵S dpm] durante 1 minuto/pozo. Los datos se expresan como el porcentaje de respuesta a la IL-8 100nM menos el basal.

Ensayo de Quimiotaxis

5 Se determinan las propiedades inhibitoras *in vitro* de estos compuestos en el ensayo de quimiotaxis de neutrófilos. Los ensayos se llevan a cabo en un formato de placa de 96 pozos de acuerdo con el método anteriormente publicado (Frevert C W y colaboradores, *J Immunolog. Methods*, 1998, 213, 41). Las cámaras de quimiotaxis de 10 96 pozos de 5 micras se obtienen en Neuro Probe, todos los reguladores de células se obtienen en Invitrogen Paisley, Reino Unido, el dextrano -T500 y el medio de centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-Paque Plus^{MR} se adquieren en Pharmacia Biotech Buckinghamshire, Reino Unido. El tinte de calceína-AM se obtiene 15 en Molecular Probes. Los neutrófilos se aíslan como se describió anteriormente (Haslett, C. y colaboradores, *Am J Path.*, 1985, 119:101). La sangre entera citratada se mezcla con dextrano-T500 al 4 por ciento (peso/volumen), y se deja reposar sobre hielo durante 30 minutos para remover los eritrocitos. Los granulocitos (PMN) se 20 separan de las células nononucleares de sangre periférica poniendo en capas 15 mililitros de suspensión celular sobre 15 mililitros de Ficoll-Paque más un gradiente de densidad, y se centrifugan a 250 xg durante 25 minutos. En seguida de la centrifugación, se remueve cualquier contaminación del gránulo de PMN mediante lisis con 25 choque hipotónico utilizando 10 mililitros de agua estéril helada sin

endotoxina durante 50 segundos, y se neutraliza con 10 mililitros de suero regulado con fosfato frío 2 veces. Los neutrófilos aislados (1×10^7) se marcan con el fluorocromo de calceína-AM (5 microgramos) en un volumen total de 1 mililitro, y se incuba durante 30 minutos a 37°C. Las células marcadas se lavan con RPMI sin rojo de fenol + albúmina de suero bovino al 0.1 por ciento; antes de usarse, las células se cuentan y se ajustan hasta una concentración final de 5×10^6 células / mililitro. Los neutrófilos marcados se mezclan entonces con los compuestos de prueba (de 0.001 a 1000 nM) diluidos en sulfóxido de dimetilo (concentración final del 0.1 por ciento), y se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente. Los quimioatrayentes (29 microlitros) se colocan en la cámara del fondo de una cámara de quimiotaxis de 96 pozos, en una concentración de entre 0.1 y 5 nM. El filtro de policarbonato (5 micras) se sobrepone en la placa, y las células (25 microlitros) se cargan sobre el filtro superior. Las células se dejan migrar durante 90 minutos a 37°C en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 por ciento. Al final del período de incubación, las células que migran se cuantifican utilizando un lector de placas fluorescente de múltiples pozos (Fluoroskan II^{MR}, Labsystems) a una excitación de 485 nanómetros, y a una emisión de 538 nanómetros. Cada compuesto se prueba por cuadruplicado utilizando 4 donadores diferentes. Las células de control positivo, es decir, las células que no se han tratado con el compuesto, se agregan al pozo inferior. Éstas representan la máxima respuesta quimiotáctica de las células. Las células de

OK

control negativo, es decir, aquéllas que no se han estimulado mediante un quimioatrayente, se agregan a la cámara del fondo. La diferencia entre el control positivo y el control negativo representa la actividad quimiotáctica de las células.

5 Los compuestos de los Ejemplos que se encuentran más adelante en la presente tienen valores IC₅₀ debajo de 10 µM en el ensayo de enlace de [³⁵S]-GPTyS. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos mostrados en la siguiente tabla tienen los valores IC₅₀ mencionados.

10

Ejemplo	IC ₅₀ (µM)
2	0.002
3	0.026
4	0.013
5	0.033
6	0.028
7	0.004
8	0.005
2.13	0.006
2.17	0.008

15

20

25

Ejemplo	IC ₅₀ (µM)
2.27	0.234
2.32	0.011
2.35	0.014
2.43	0.017
2.47	0.019
2.50	0.093
2.57	0.026
2.58	0.028
2.60	0.030

5

Ejemplo	IC ₅₀ (μM)
2.19	0.009
2.23	0.021

Ejemplo	IC ₅₀ (μM)
2.71	0.056
2.95	0.283

Teniendo consideración de su inhibición del enlace de CXCR2, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de las condiciones o enfermedades mediadas por CXCR2, por ejemplo las condiciones o enfermedades inflamatorias o alérgicas, en particular enfermedad obstructiva crónica pulmonar, de las vías respiratorias, o del pulmón (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, síndrome de bronquiolitis obliterans, y asma severo.

Los compuestos de la presente invención son además útiles en el tratamiento de diferentes enfermedades, tales como cáncer, por ejemplo, cáncer de ovario, cáncer de próstata, melanoma incluyendo melanoma metastásico, cáncer de pulmón, por ejemplo, cáncer pulmonar no microcelular, carcinoma de células renales; angiogénesis tumoral, isquemia/lesión por reperfusión, función retardada de injerto, osteoartritis, metaplasia mieloide con mielofibrosis, adenomiosis, hipersensibilidad al contacto (piel), y en el sanado de heridas. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

La eficacia profiláctica en el tratamiento de bronquitis crónica



o enfermedad pulmonar obstructiva crónica será evidenciada por la frecuencia o gravedad reducida, proporcionará el alivio sintomático, y reducirá el progreso de la enfermedad, mejorando la función pulmonar. Además puede ser evidenciada por un requerimiento
5 reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para, o pretendida para, restringir o abortar el ataque sintomático cuando se presente, por ejemplo anti-inflamatoria (por ejemplo, con corticosteroides) o broncodilatadora.

Otras enfermedades y condiciones inflamatorias u obstructivas
10 de las vías respiratorias a las que es aplicable la invención incluyen lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de insuficiencia respiratoria aguda/de adultos (ARDS), fibrosis pulmonar idiopática, pulmón fibroide, hiper-respuesta de las vías respiratorias, disnea, fibrosis pulmonar, inflamación alérgica de las vías respiratorias, enfermedad
15 de las vías respiratorias pequeñas, carcinoma pulmonar, síndrome agudo del pecho en los pacientes con enfermedad drepanocítica e hipertensión pulmonar, así como exacerbación de hiper-reactividad de las vías respiratorias a consecuencia de otra terapia con fármacos, en particular otra terapia con fármacos inhalados. La
20 invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica, o ftinoide. Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la invención incluyen neumooniosis (una
25 enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones,

con frecuencia acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Los compuestos de la invención son también útiles para el tratamiento de infecciones respiratorias virales, las cuales exacerbaban las condiciones crónicas subyacentes, tales como asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otitis media, y sinusitis. La infección respiratoria viral tratada puede estar asociada con infección bacteriana secundaria, tal como otitis media, sinusitis o neumonía.

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

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar para el tratamiento de otras enfermedades o condiciones, en particular enfermedades o condiciones que tengan un componente inflamatorio, por ejemplo, enfermedades que afecten a la nariz, incluyendo rinitis alérgica, por ejemplo, rinitis atrófica, crónica, o de temporada, condiciones inflamatorias del tracto gastrointestinal, por ejemplo enfermedad inflamatoria del intestino tal como colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, enfermedades de los huesos y articulaciones, incluyendo artritis reumatoide, artritis soriática, y



otras enfermedades, tales como ateroesclerosis, esclerosis múltiple, y rechazo de aloinjerto agudo y crónico, por ejemplo, en seguida de trasplante de corazón, riñón, hígado, pulmón, o médula ósea.

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

Los compuestos de la invención son también útiles para el tratamiento de los síntomas causados por infección viral en un ser humano, la cual es provocada por el rinovirus humano, otros enterovirus, coronavirus, virus de herpes, virus de influenza, virus
15 de parainfluenza, virus sincicial respiratorio, o un adenovirus.

Los compuestos de la invención son también útiles para el tratamiento de pancreatitis .

La efectividad de un compuesto de la invención en la inhibición de las condiciones inflamatorias, por ejemplo en las enfermedades
20 inflamatorias de las vías respiratorias, se puede demostrar en un modelo animal, por ejemplo, en un modelo de ratón, de rata, o de conejo, de inflamación de las vías respiratorias u otras condiciones inflamatorias, por ejemplo como es descrito por Wada y colaboradores, *J. Exp. Med* (1994) 180: 1135-40; Sekido y
25 colaboradores, *Nature* (1993) 365: 654-57; Modelska y

colaboradores, *Am. J. Respir. Crit. Care. Med* (1999) 160: 1450-56; y Laffon y colaboradores (1999) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160: 1443-49.

Los compuestos de la invención también son útiles como
5 compuestos co-terapéuticos para utilizarse en combinación con otras sustancias de fármaco, tales como sustancias de fármaco anti-inflamatorias, broncodilatadoras, anti-histamínicas, o anti-tusivas, en particular en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, tales como aquéllas
10 mencionadas anteriormente en la presente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos, o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de estos fármacos. Un compuesto de la invención se puede mezclar con la otra sustancia de fármaco en una
15 composición farmacéutica, o se puede administrar por separado, antes, de una manera simultánea con, o después de la otra sustancia de fármaco. De conformidad con lo anterior, la invención incluye una combinación de un compuesto de la invención como se describe anteriormente en la presente, con una sustancia de
20 fármaco anti-inflamatoria, broncodilatadora, anti-histamínica, o anti-tusiva, estando el compuesto mencionado de la invención y la sustancia de fármaco mencionada en la misma o diferente composición farmacéutica.

Los fármacos anti-inflamatorios adecuados incluyen
25 esteroides, en particular glucocorticosteroides, tales como

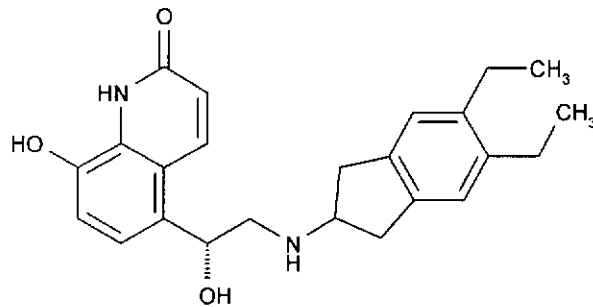
budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida, o furoato de mometasona, o los esteroides descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (en especial
5 aquéllos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas del receptor glucocorticoide no esteroideos, tales como aquéllos descritos en las Patentes Números DE
10 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 y WO 04/26248; los antagonistas de LTD4, tales como montelukast y zafirlukast; los inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo®
15 GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490
20 (Kyowa Hakko Kogyo), y los que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO
25 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO

04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO
04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO
04/037805; agonistas de A_{2A} tales como aquéllos descritos en las
Patentes Números EP 1052264, EP 1241176, EP 409595A2, WO
5 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO
99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO
99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO
99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO
01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO
10 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, y WO
03/086408; y los antagonistas de A_{2b} , tales como aquéllos descritos
en la Publicación Internacional Número WO 02/42298.

Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen los
compuestos anti-colinérgicos o anti-muscarínicos, en particular
15 bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF
4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también aquéllos descritos en
las Patentes Números EP 424021, US 3714357, US 5171744, WO
01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO
03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO
20 04/018422, WO 04/05285, WO2004096800, WO2006048225 y
WO2008025541; y los agonistas del adreno-receptor beta-2, tales
como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol,
fenoterol, procaterol, y en especial, formoterol, carmoterol y las
sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y los compuestos
25 (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de la



Publicación Internacional Número WO 00/75114, cuyo documento se incorpora a la presente como referencia, de preferencia, los compuestos de los Ejemplos del mismo, en especial un compuesto de la fórmula:



10

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de la Publicación Internacional Número WO 04/16601, y también los compuestos de las Patentes Números EP 1440966, JP 05025045, 15 WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/ 70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 20 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 WO 04/46083 y WO 04/80964.

Las sustancias de fármaco antihistamínicas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato 25 de fexofenadina.

También se pueden utilizar combinaciones de los compuestos de la invención y compuestos anticolinérgicos o antimuscarínicos, esteroides, agonistas de beta-2, inhibidores de PDE4, agonistas de los receptores de dopamina, antagonistas de LTD4, o antagonistas de LTB4. Otras combinaciones útiles de los compuestos de la invención con fármacos anti-inflamatorios son aquéllas con otros antagonistas de los receptores de quimiocina, por ejemplo, CCR-1, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, en particular los antagonistas de CCR-5, tales como los antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D, los antagonistas Takeda, tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5H-benzociclohepten-8-il]-carbonil]-amino]-fenil]-metil]-tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminio (TAK-770), los antagonistas de CCR-5 descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 6166037 (en particular en las reivindicaciones 18 y 19), y en las Publicaciones Internacionales Números WO 0066558 (en particular en la reivindicación 8), y WO 0066559 (en particular en la reivindicación 9).

De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona un método para el tratamiento de una condición o enfermedad mediada por CXCR2, por ejemplo una condición inflamatoria o alérgica, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, el cual comprende administrar a un sujeto, en particular a un sujeto humano, que lo necesite, una cantidad efectiva

de un compuesto de la fórmula I en una forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente en la presente. En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente en la presente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición o enfermedad mediada por CXCR2, por ejemplo una condición o enfermedad inflamatoria o alérgica, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

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

En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende, como ingrediente activo, un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición puede contener un compuesto co-terapéutico, tal como un fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador, o antihistamínico,

como se describe anteriormente en la presente. Estas composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el campo galénico. Por consiguiente, las formas de dosificación oral pueden
5 incluir tabletas y cápsulas. Las formulaciones para su administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles, o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras formulaciones atomizables, o formulaciones en polvo
10 seco.

Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, de preferencia contiene, por ejemplo, un propelente de hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227, o una mezcla de los mismos, y puede contener uno o más co-solventes conocidos en la
15 técnica, tales como etanol (hasta el 20 por ciento en peso), y/o uno o más tensoactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de volumen, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco, de preferencia contiene, por ejemplo, al compuesto de la fórmula I con
20 un diámetro de partículas de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo, tal como lactosa, de la distribución de tamaños de partículas deseada, y un compuesto que ayude a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a la humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Cuando la
25 composición comprende una formulación nebulizada, de preferencia

contiene, por ejemplo, al compuesto de la fórmula I ya sea disuelto o suspendido en un vehículo que contenga agua, un co-solvente tal como etanol o propilenglicol, y un estabilizante, el cual puede ser un tensoactivo.

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

Las dosificaciones de los compuestos de la invención

15 empleadas en la práctica de la presente invención desde luego variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se vaya a tratar, del efecto deseado, y del modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para la administración mediante inhalación son del orden de 0.01 a 1 miligramo/kilogramo

20 al día, mientras que para su administración oral, las dosis diarias adecuadas son del orden de 0.005 a 100 miligramos/kilogramo de peso corporal total. El régimen de dosificación parenteral diaria es de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 80 miligramos/kilogramo de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica

25 diaria de preferencia será de 0.1 miligramos a 150 miligramos,

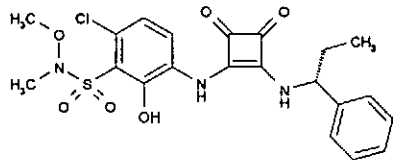
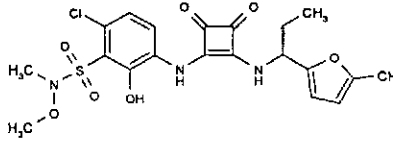
administrados de una a cuatro, de preferencia dos o tres veces al día.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

5 Los compuestos de ejemplo de la presente invención incluyen los compuestos de la fórmula I, como se muestran en la siguiente Tabla 1, describiéndose el método de preparación posteriormente en la presente.

TABLA 1

10	Ejem plo	Estructura	Nombre	[M+H]⁺
15	1		6-cloro-3-[3,4-dioxo-2- ((R)-1-fenil-propil- amino)-ciclobut-1-enil- amino]-2-hidroxi-N- metoxi-N-metil-bencen- sulfonamida	480
20	2		6-cloro-2-hidroxi-N- metoxi-N-metil-3-{2-[(R)- 1-(5-metil-furan-2-il)- propil-amino]-3,4-dioxo- ciclobut-1-enil-amino}- bencen-sulfonamida	484
25				

al

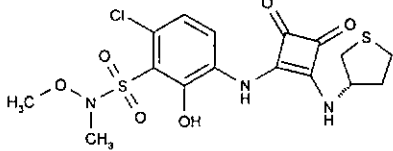
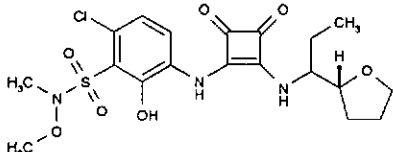
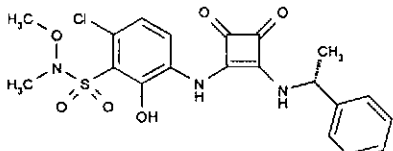
5

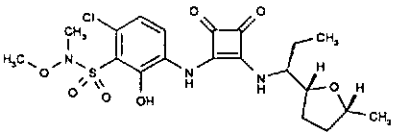
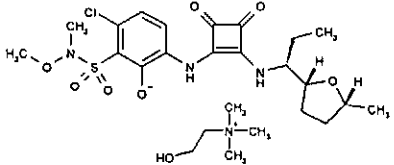
10

15

20

25

Ejem plo	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
3		6-cloro-3-{3,4-dioxo-2- [(S)-(tetrahidro-tiofen-3- il)-amino]-ciclobut-1-enil- amino}-2-hidroxi-N- metoxi-N-metil-bencen- sulfonamida	448
4		6-cloro-3-{3,4-dioxo-2- [(R)-1-(tetrahidrofuran-2- il)-propil-amino]-ciclobut- 1-enil-amino}-2-hidroxi- N-metoxi-N-metil-bencen- sulfonamida	474
5		6-cloro-3-[3,4-dioxo-2- ((R)-1-fenil-etil-amino)- ciclobut-1-enil-amino]-2- hidroxi-N-metoxi-N-metil- bencen-sulfonamida	466

Ejem plo	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
6		6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il)-propil-amino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino}-bencen-sulfonamida	488
6a		3-cloro-2-(metoxi-metil-sulfamoil)-6-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il)-propil-amino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino}-fenolato-(2-hidroxi-etil)-trimetil-amonio	488

92

Ejem plo	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
7		6-cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-piridin-2-il-propil-amino)-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	481
8		6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	432
9		3-[2-((R)-sec-butil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	418
10		3-[2-((R)-sec-butil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-6-	432

Ejem plo	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺
5		cloro-N-etil-2-hidroxi-N- metoxi-bencen- sulfonamida	
10	11	6-cloro-2-hidroxi-N- metoxi-3-[2-((R)-1- metoxi-metil-2-metil- propil-amino)-3,4-dioxo- ciclobut-1-enil-amino]-N- metil-bencen-sulfonamida	462
15	12	6-cloro-N-etil-3-[2-(1-etil- propil-amino)-3,4-dioxo- ciclobut-1-enil-amino]-2- hidroxi-N-metoxi-bencen- sulfonamida	446
20	13	6-cloro-3-(2-(1,1,1,3,3,3- hexafluoro-propan-2-il- amino)-3,4-dioxo- ciclobut-1-enil-amino)-2- hidroxi-N-metoxi-N-metil- bencen-sulfonamida	512
25			

Haciendo referencia a los Ejemplos en la Tabla 1 y de la Tabla 2, los compuestos se sintetizaron utilizando los métodos descritos en la presente, u otros métodos, que son conocidos en la materia.

5 Se debe entender que los compuestos orgánicos de acuerdo con las modalidades preferidas pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo. Debido a que las estructuras químicas dentro de esta memoria descriptiva solamente pueden representar una de las posibles formas tautoméricas, se debe entender que las modalidades preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura
10 ilustrada.

Se entiende que la invención no está limitada a las modalidades estipuladas en la presente para ilustración, sino que abarca todas las formas de las mismas que entren en el alcance de la divulgación anterior.

Condiciones Generales:

Los espectros de masas se ejecutaron en sistemas de LCMS utilizando ionización por electroaspersión. $[M+H]^+$ se refiere a los pesos moleculares mono-isotópicos. Si no se indica de otra manera, las condiciones analíticas fueron como sigue:

Método A

Instrumento: Waters Acquity

Columna: Waters BEH C18 100 x 2.1 milímetros,
1.7 micras

Temperatura de la columna: 50°C

Eluyentes: A: H₂O, B: acetonitrilo, ambos
conteniendo ácido trifluoro-acético al
0.1 por ciento

5 Velocidad de flujo: 0.7 mililitros/minuto

Gradiente: 0.25 minutos con el 5 por ciento de B;
del 5 por ciento al 95 por ciento de B en
1.00 minutos, 0.25 minutos con el 95
por

10 ciento de B

Método B

Instrumento: Waters Acquity

Columna: Waters BEH C18 100 x 2.1 milímetros,
1.7 micras

15 Temperatura de la columna: 50°C

Eluyentes: A: H₂O, B: acetonitrilo, ambos
conteniendo ácido trifluoro-acético al
0.1 por ciento

Velocidad de flujo: 0.7 mililitros/minuto

20 Gradiente: 0.25 minutos con el 30 por ciento de B;
del 30 por ciento al 95 por ciento de B
en 1.00 minutos, 0.25 minutos con el 95
por ciento de B

Método C

25 Instrumento: Waters Acquity

Columna: Waters BEH C18 100 x 2.1 milímetros,
1.7 micras

Temperatura de la columna: 50°C

Eluyentes: A: H₂O, B: acetonitrilo, ambos
5 conteniendo ácido trifluoro-acético al
0.1 por ciento

Velocidad de flujo: 0.7 mililitros/minuto

Gradiente: 0.25 minutos con el 5 por ciento de B;
del 5 por ciento al 95 por ciento de B en
10 7.75 minutos, 1.00 minutos con el 95
por
ciento de B

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se
15 ejecutaron en espectrómetros Bruker AVANCE 400 NMR de acceso
abierto utilizando ICON-NMR. Los espectros se midieron a 298°K y
se referenciaron utilizando el pico de solvente.

Los diferentes materiales de partida, intermediarios, y los
compuestos de las modalidades preferidas se pueden aislar y
20 purificar, donde sea apropiado, utilizando técnicas convencionales,
tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación,
destilación, y cromatografía. A menos que se informe de otra
manera, todos los materiales de partida se obtuvieron con los
proveedores comerciales, y se utilizaron sin mayor purificación. Las
25 sales se pueden preparar a partir de los compuestos mediante los

procedimientos de formación de sales conocidos.

En adición, se han utilizado diferentes reactivos y materiales comerciales disponibles. Estos reactivos y materiales se pueden obtener fácilmente con los proveedores indicados.

- 5 Para los Ejemplos que se encuentran más adelante, así como a través de toda la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

Abreviaturas:

10	RT	temperatura ambiente
	DMF	N,N-dimetil-formamida
	DIPEA	N,N-di-isopropil-etil-amina
	NMP	N-metil-pirrolidina
	THF	tetrahidrofurano
15	MeOH	metanol
	DCM	dicloro-metano
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	LCMS	espectroscopía de masas cromatográfica de
20		líquidos
	TEA	tri-etil-amina
	TFA	ácido trifluoro-acético
	HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	CDI	carbonil-di-imidazol
25	IPA	alcohol isopropílico



Preparación de los Compuestos finales

Ejemplo 1

6-cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-fenil-propil-amino)-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida

- 5 A una suspensión agitada de 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida (Intermediario A) (100 miligramos, 0.256 milimoles) en MeCN (2 mililitros), y EtOH (1 mililitro) bajo N₂ a temperatura ambiente, se le agregaron (R)-(+)-alfa-etil-bencil-amina (58.8
- 10 miligramos, 0.435 milimoles), y trietil-amina (0.142 mililitros, 1.02 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, para dar un sólido amarillo, el cual se cargó sobre una columna de sílice previamente empacada de 1 gramo, disolviéndose en la cantidad
- 15 mínima del 5 por ciento de metanol en dicloro-metano. La purificación se llevó a cabo eluyendo con del 10 al 40 por ciento de EtOAc en isohexano, y las fracciones apropiadas se concentraron al vacío, para dar un sólido amarillo vidriado. El sólido se disolvió en EtOAc y se lavó cuatro veces con HCl 1M (acuoso). La porción
- 20 orgánica se secó (sulfato de sodio), y se concentró al vacío, para proporcionar un sólido gomoso color café. La trituración con isohexano proporcionó el compuesto del título como un sólido color café; [M+H]⁺ 180. ¹H RMN (DMSO) 0.9 (3H, t, CH₃), 1.9 (2H, m, CH₂), 3.0 (3H, s, CH₃), 3.6 (3H, s, CH₃), 5.1 (1H, m, CH), 7.2-7.5
- 25 (6H, m, Ar-H), 8.0 (1H, d, Ar-H).

Ejemplos 2 y 3

Estos ejemplos es decir,

6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-{2-[(R)-1-(5-metil-furan-2-il)-propil-amino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino}-bencen-

5 sulfonamida; $[M+H]^+$ 484 Tiempo de retención: 5.1 minutos (Método C) (Ejemplo 2) y

6-cloro-3-{3,4-dioxo-2-[(S)-(tetrahidro-tiofen-3-il)-amino]-ciclobut-1-enil-amino}-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-

10 sulfonamida; $[M+H]^+$ 448 Tiempo de retención: 1.44 minutos (Método A) (Ejemplo 3),

se preparan de una manera análoga al Ejemplo 1, mediante el reemplazo de la (R)-(+)-alfa-etil-bencil-amina con la amina apropiada.

Ejemplo 4

15 **6-cloro-3-{3,4-dioxo-2-[(R)-1-(tetrahidrofuran-2-il)-propil-amino]-ciclobut-1-enil-amino}-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida**

A una solución agitada de 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida

20 (Intermediario A) (500 miligramos, 1.279 milimoles) en MeCN, se le agregaron trietil-amina (1.783 mililitros, 12.79 milimoles), y (R)-1-(tetrahidrofuran-2-il)-propil-amina (1 gramo, 7.74 milimoles) (Intermediario DA). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo
25 se disolvió en dicloro-metano y se lavó con HCl acuoso 0.1M. La

ab

capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó a sequedad. Los diaestereómeros se separaron mediante cromatografía de fluido súper-crítico de acuerdo con las siguientes condiciones:

- 5 Fase móvil: 30 por ciento de 2-Propanol / 0.1 por ciento de DEA / 70 por ciento de CO_2
- Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 milímetros de diámetro interno, 5 micras
- Detección: UV @ 220 nanómetros
- 10 Velocidad de flujo: 10 mililitros/minuto
- Concentración de muestra: 227 miligramos en 4.5 mililitros de EtOH
- Volumen de inyección: 150 microlitros

Los diaestereómeros separados se disolvieron cada uno en dicloro-metano, y se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado.

- 15 Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se evaporaron a sequedad, para dar:

Diaestereómero 1

SFC Tiempo de retención: 3.02 minutos

$(\text{M}+\text{H})^+ = 474.0$

- 20 ^1H RMN (CD_3OD) 1.02 (3H,t, CH_3), 1.70 (2H,m, CH_2), 1.75 (1H,m,CH), 1.95 (2H,m, CH_2), 2.08 (1H,m,CH), 3.09 (3H,s, CH_3), 3.68 (3H,s, CH_3), 3.78 (1H,dd,CH), 3.90 (1H,dd,CH), 3.95 (1H,m,CH), 4.15 (1H,m,CH), 7.20 (1H,d,CH), 8.29 (1H,d,CH)

Diaestereómero 2

- 25 Tiempo de retención: 4.20 minutos

(M+H)⁺ = 474.0

¹H RMN (CD₃OD) 1.02 (3H,t,CH₃), 1.51 (1H,m,CH), 1.75 (1H,m,CH),
1.95 (4H,m,2xCH₂), 3.09 (3H,s,CH₃), 3.68 (3H,s,CH₃), 3.78
5 (1H,dd,CH), 3.85 (1H,dd,CH), 3.95 (1H,dd,CH), 4.20 (1H,m,CH), 7.20
(1H,d,CH), 8.29 (1H,d,CH).

Ejemplo 5

6-cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-fenil-etil-amino)-ciclobut-1-enil- amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida

Este compuesto se preparó de una manera análoga al Ejemplo
10 1, mediante el reemplazo de la (R)-(+)-alfa-etil-bencil-amina con la
amina apropiada; [M+H]⁺ 466 Tiempo de retención: 5.38 minutos
(Método C).

Ejemplo 6

6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-metil- 15 tetrahidrofuran-2-il)-propil-amino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil- amino}-bencen-sulfonamida

A una suspensión agitada de 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-
ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-
sulfonamida (Intermediario A) (7 gramos, 17.91 milimoles) en MeCN
20 (2 mililitros), y EtOH (1 mililitro) bajo N₂ a temperatura ambiente, se
le agregaron la sal de para-toluen-sulfonato de ((R)-1-((2R,5R)-5-
metil-tetrahidrofuran-2-il)-propil-amina (Intermediario E) (5.67
gramos, 17.91 milimoles), y trietil-amina (0.999 mililitros, 7.16
milimoles), y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 16
25 horas. Se agregó trietil-amina adicional (2.48 mililitros, 17.91

milimoles), y la reacción se calentó a 50°C durante 1 hora, y entonces a 60°C durante 20 horas. Se agregaron trietil-amina adicional (2.48 mililitros, 17.91 milimoles), y el Intermediario E (1.13 gramos, 3.58 milimoles), y la reacción se calentó a 60°C durante 17.5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se dividió entre EtOAc y HCl 1M (acuoso). La capa acuosa se ajustó a un pH de 5 utilizando NaOH 2M (acuoso), y se extrajo utilizando EtOAc. Las capas de EtOAc se combinaron y se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (acuoso), agua, y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío. El residuo resultante se recrystalizó a partir de tolueno, para dar un sólido color café claro; [M+H]⁺ 488.2. ¹H RMN (DMSO) 0.9 (3H, t, CH₃), 1.2 (3H, d, CH₃), 1.3 (1H, m) 1.6 (3H, m) 1.9 (2H, m) 3.6 (3H, s, CH₃), 3.6 (3H, s, CH₃), 3.9 (2H, m) 4.0 (1H, m), 7.2 (1H, d), 8.1 (1H, d), 8.2 (1H, d), 9.5 (1H, s), 10.1 (1H, s).

Ejemplo 6a

3-cloro-2-(metoxi-metil-sulfamoil)-6-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il)-propil-amino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino}-fenolato-(2-hidroxi-etil)-trimetil-amonio

A una solución agitada de la 6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il)-propil-amino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino}-bencen-sulfonamida (2.1 gramos, 4.3 milimoles) en EtOAc (30 mililitros), y alcohol isopropílico (5 mililitros) a reflujo, se le agregó una solución de hidróxido de colina al 45 por ciento en metanol (1.213 mililitros, 4.3 milimoles). Después

de 20 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se continuó la agitación durante 1 hora. El sólido amarillo cristalino se recolectó mediante filtración; $[M+H]^+$ 488.2 ^1H RMN (DMSO) 0.9 (3H, t, CH_3), 1.2 (3H, d, CH_3), 1.3 (1H, m) 1.5 (1H, m), 1.6 (2H, m), 1.9 (2H, m) 3.0 (3H, s), 3.1 (9H, s), 3.4 (2H, t), 3.6 (3H, s, CH_3), 3.9 (4H, m), 4.0 (1H, m), 5.3 (1H, t), 5.9 (1H, d), 7.7 (1H, d), 8.5 (1H, d), 9.6 (1H, s).

Ejemplo 7

6-cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-piridin-2-il-propil-amino)-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida

Este compuesto se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, mediante el reemplazo de la (R)-(+)-alfa-etil-bencil-amina con la amina apropiada; $[M+H]^+$ 481. Tiempo de retención: 1.06 minutos (Método B).

15 Ejemplo 8

6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida

A una solución agitada de la 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida (Intermediario A) (1 gramo, 2.56 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros), se le agregó 3-amino-pentano (0.596 mililitros, 5.12 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con HCl 1M (acuoso), y salmuera. La solución de EtOAc se secó ($MgSO_4$), y se



concentró al vacío. El residuo se cristalizó a partir de tolueno, para dar un sólido; $[M+H]^+$ 432.1. ^1H RMN (DMSO) 0.9 (6H, t, $2 \times CH_3$), 1.5 (2H, m), 1.6 (2H, m), 3.0 (3H, s, CH_3), 3.6 (3H, s, CH_3), 3.9 (1H, m), 7.2 (1H, d), 8.1 (1H, d), 8.2 (1H, d), 9.4 (1H, s), 10.1 (1H, s).

5 Ejemplo 9

3-[2-((R)-sec-butil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida

A una solución agitada de la 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida (Intermediario A) (1 gramo, 2.56 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros), se le agregó (R)-(-)-2-amino-butano (0.52 mililitros, 5.12 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con HCl 1M (acuoso), y salmuera. La solución de EtOAc se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó a partir de tolueno, para dar un sólido; $[M+H]^+$ 418.2. ^1H RMN (DMSO) 0.9 (3H, t, CH_3), 1.2 (3H, d, CH_3), 1.5 (2H, m), 3.0 (3H, s, CH_3), 3.6 (3H, s, CH_3), 4.0 (1H, m), 7.2 (1H, d), 8.1 (1H, d), 8.3 (1H, d), 9.4 (1H, s), 10.1 (1H, s).

20 Ejemplo 10

3-[2-((R)-sec-butil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-6-cloro-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-bencen-sulfonamida

A una solución agitada de la 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-etil-bencen-sulfonamida (Intermediario FA) (100 miligramos, 0.25 milimoles) en MeCN (1

mililitro), y EtOH (1 mililitro), se le agregó (R)-(-)-2-amino-butano (30.7 miligramos, 0.42 milimoles), seguido por trietil-amina (69 microlitros, 0.49 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con HCl 1M (acuoso), y se concentró al vacío. El residuo se trituró con dicloro-
5 metano para dar un sólido blanco; $[M+H]^+$ 432.2. ^1H RMN (DMSO) 0.9 (3H, t, CH_3), 1.2 (6H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 3.3 (2H, m), 3.7 (3H, s, CH_3) 4.1 (1H, m), 7.3 (1H, d), 8.1 (1H, d), 8.3 (1H, d), 9.4 (1H, s),
10 10.1 (1H, s).

Ejemplo 11

6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-3-[2-((R)-1-metoxi-metil-2-metil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-N-metil-bencen-sulfonamida

15 A una solución agitada de trietil-amina (1.192 mililitros, 8.55 milimoles), y (R)-2-amino-3-metil-butan-1-ol (Intermediario H) en EtOH (36 mililitros), se le agregó 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida (Intermediario A) (1.67 gramos, 4.27 milimoles). La
20 mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con HCl 1M (acuoso), y $NaHCO_3$ (acuoso). La capa $NaHCO_3$ (acuoso) se extrajo con EtOAc. Las capas de EtOAc se combinaron y se concentraron al vacío. El
25 residuo se purificó utilizando cromatografía por evaporación

ad

instantánea (del 0 al 10 por ciento de metanol en dicloro-metano), para proporcionar un sólido color café $[M+H]^+$ 462.0.

^1H RMN (DMSO) 0.9 (6H, t, $2 \times CH_3$), 1.9 (1H, m), 3.0 (3H, s, CH_3), 3.3 (3H, s, CH_3), 3.5 (2H, m), 3.6 (3H, s, CH_3), 4.1 (1H, m), 7.3 (1H, s), 8.1 (1H, d), 8.4 (1H, d), 9.5 (1H, s), 10.2 (1H, s).

Ejemplo 12

6-cloro-N-etil-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-bencen-sulfonamida

A una solución agitada de la 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-etil-bencen-sulfonamida (Intermediario FA) (100 miligramos, 0.25 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros), se le agregó 3-amino-pentano (29 miligramos, 0.25 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. Se agregó 3-amino-pentano adicional (29 miligramos, 0.25 milimoles), y la reacción se calentó a 50°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con ácido cítrico al 10 por ciento (acuoso), salmuera, se secó (sulfato de sodio), y se concentró al vacío, para dar un sólido; $[M+H]^+$ 446.1. ^1H RMN (DMSO) 0.9 (6H, t, $2 \times CH_3$), 1.2 (3H, t, CH_3), 1.5 (2H, m), 1.6 (2H, m), 3.3 (2H, m), 3.7 (3H, s, CH_3) 3.9 (1H, m), 7.2 (1H, d), 8.1 (1H, d), 8.3 (1H, d), 9.4 (1H, s), 10.2 (1H, s).

Ejemplo 13

6-cloro-3-(2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-

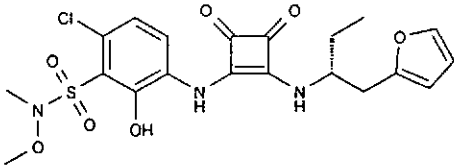
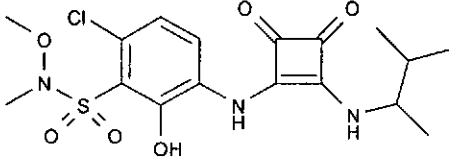
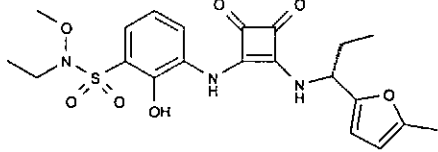
sulfonamida

La 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida (Intermediario A) (50 miligramos, 0.102 milimoles), y 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-isopropil-amina (34.0 miligramos, 0.203 milimoles) se disolvieron en tetrahidrofurano (1 mililitro). A la solución se le agregó ácido metan-sulfónico (7 microlitros, 0.108 milimoles), y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante la noche (durante aproximadamente 18 horas). La solución se concentró al vacío, y el residuo se volvió a disolver en sulfóxido de dimetilo (900 microlitros). La solución se transfirió a un frasco de HPLC, y se purificó utilizando un sistema de preparación dirigido a la masa utilizando del 50 al 98 por ciento de acetonitrilo en agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). El solvente se removió a partir de la fracción purificada al vacío. El residuo se volvió a disolver en metanol, y el solvente se removió al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja; MS m/z 512 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (1H, s), 9.70 (1H, s), 9.43 (1H, d), 8.01 (1H, d), 7.30 (1H, d), 6.05 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.04 (3H, s).

Los compuestos de la siguiente tabulación (Tabla 2) se preparan mediante un método similar a aquél del Ejemplo 1, utilizando los compuestos y aminas de partida apropiados, cuyas preparaciones son cualquiera de las descritas en la presente o están comercialmente disponibles.

100

TABLA 2

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
2.1		6-cloro-3-[2-((R)-1-furan-2-il-metil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	484
2.2		6-cloro-3-[2-(1,2-dimetil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	432
2.3		N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-3-{2-[(R)-1-(5-metil-furan-2-il)-propil-amino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino}-bencen-sulfonamida	464

5

10

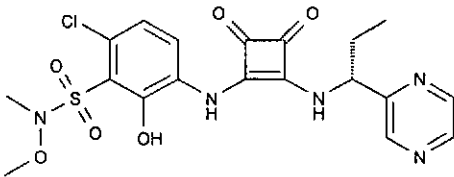
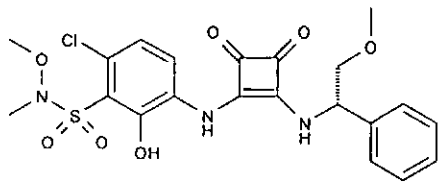
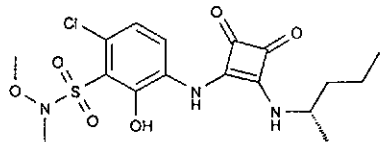
15

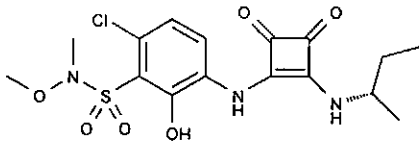
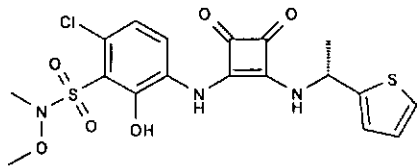
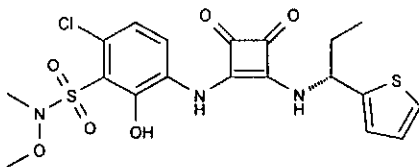
20

25

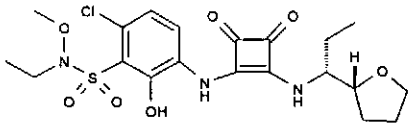
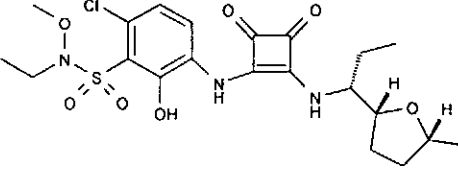
Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
2.4		6-cloro-3-[2-((R)-1- etoxi-metil-propil- amino)-3,4-dioxo- ciclobut-1-enil-amino]- 2-hidroxi-N-metoxi-N- metil-bencen- sulfonamida	462
2.5		6-cloro-2-hidroxi-N- metoxi-N-metil-3-{2- [(R)-1-(5-metil-tiofen- 2-il)-propil-amino]-3,4- dioxo-ciclobut-1-enil- amino}-bencen- sulfonamida	500
2.6		6-cloro-3-[2-((S)-1- ciclopropil-etil-amino)- 3,4-dioxo-ciclobut-1- enil-amino]-2-hidroxi- N-metoxi-N-metil- bencen-sulfonamida	430

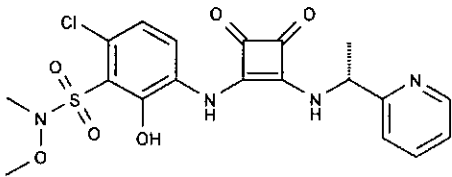
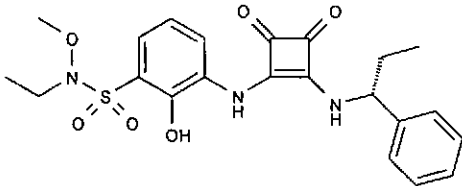
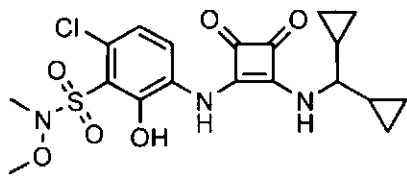
107

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
2.7		6-cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-pirazin-2-il-propil-amino)-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	482
2.8		6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-3-[2-((S)-2-metoxi-1-fenil-etil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-N-metil-bencen-sulfonamida	496
2.9		6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-[2-((S)-1-metil-butil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-bencen-sulfonamida	432

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
2.10		3-[2-((S)-sec-butil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	418
2.11		6-cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-tiofen-2-il-etil-amino)-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	472
2.12		6-cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-tiofen-2-il-propil-amino)-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	486

102

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
2.13		6-cloro-3-{3,4-dioxo-2-[(R)-(R)-1-(tetrahidro-furan-2-il)-propil-amino]-ciclobut-1-enil-amino}-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-bencen-sulfonamida ¹ H RMN (DMSO) 1.05 (3H, t, CH ₃), 1.3 (3H, t, CH ₃), 1.7 (3H, m), 1.95 (2H, m, CH ₂), 2.1 (1H, m, CH ₂), 3.4 (2H, m, CH ₂ O), 3.75 (3H, s, CH ₃ O), 3.8 (1H, m), 3.9 (2H, m), 4.15 (1H, m), 7.15 (1H, d, ArH), 8.25 (1H, d, ArH)	488
2.14		6-cloro-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-3-{2-[(R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-yl)-metil-tetrahidrofuran-2-yl]-metil-tetrahidrofuran-2-yl}-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-bencen-sulfonamida	502

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
5		il)-propil-amino]-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino}-bencen-sulfonamida	
10	2.15 	6-cloro-3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-piridin-2-il-etil-amino)-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	467
15	2.16 	3-[3,4-dioxo-2-((R)-1-fenil-propil-amino)-ciclobut-1-enil-amino]-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-bencen-sulfonamida	460
20			
25	2.17 	6-cloro-3-(2-(dicropropil-metil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-	456

103

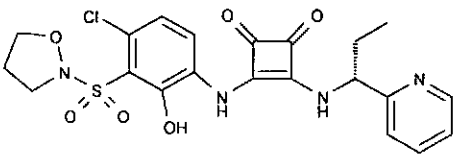
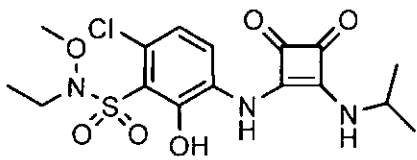
5

10

15

20

25

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
		2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	
2.18		3-[4-cloro-2-hidroxi-3-(isoxazolidin-2-sulfonyl)-fenil-amino]-4-((R)-1-piridin-2-il-propil-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona	493
2.19		6-cloro-N-etil-2-hidroxi-3-(2-(isopropil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-N-metoxi-bencen-sulfonamida ¹ H RMN (DMSO) 1.2 (3H, t, CH ₃), 1.25 (6H, d, 2xCH ₃), 3.30 (2H, q, CH ₂), 3.70 (3H, s, CH ₃), 4.20 (1H, m,	418

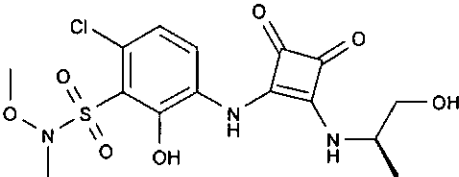
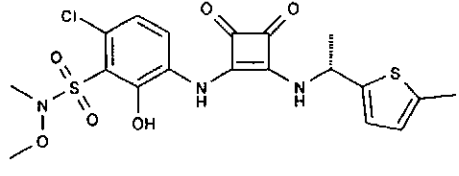
5

10

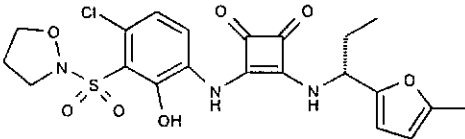
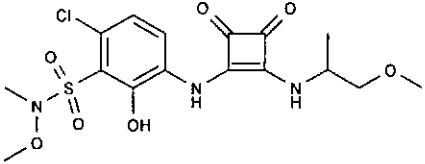
15

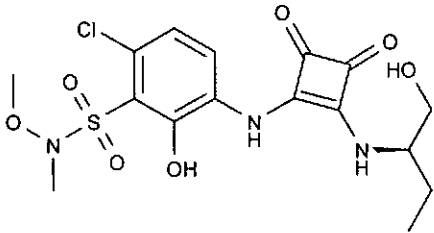
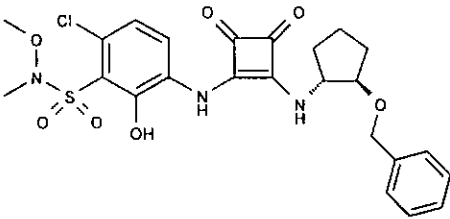
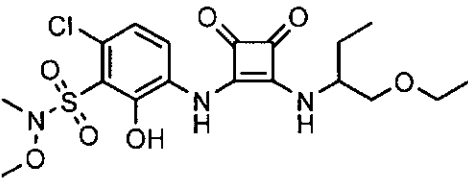
20

25

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
		CH), 7.25 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.40 (1H, d), 9.40 (1H, s), 10.15 (1H, s)	
2.20		(R)-6-cloro-2-hidroxi-3-(2-(1-hidroxi-propan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	420
2.21		(R)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-(2-(1-(5-metil-tiofen-2-il)-etil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-bencen-sulfonamida	486

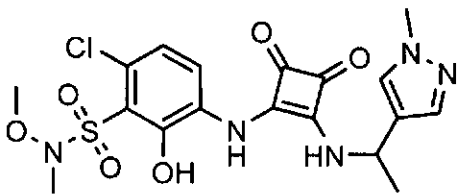
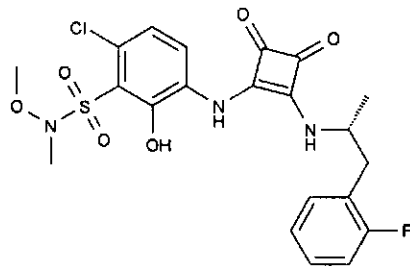
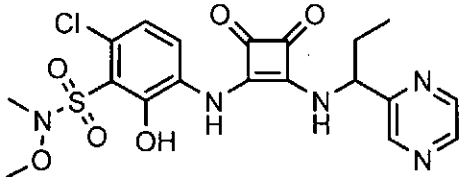
104

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
2.22		(R)-3-(4-cloro-2-hidroxi-3-(isoxazolidin-2-il-sulfonil)-fenil-amino)-4-(1-(5-metil-furan-2-il)-propil-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona	496
2.23		6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-3-(2-(1-metoxi-propan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-N-metil-bencen-sulfonamida 1H RMN (DMSO) 1.2 (3H, d, CH3), 3.0 (3H, s, CH3N), 3.35 (3H, s, CH3O), 3.42 (2H, m, CH2O), 3.62 (3H, s, CH3O), 4.35 (1H, m, CHN), 8.05 (1H, d, ArH), 8.56 (1H, d,	434

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
		ArH),	
5			
2.24		(R)-6-cloro-2-hidroxi-3-(2-(1-hidroxi-butan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	434
10			
2.25		3-(2-((1R,2R)-2-(benciloxi)-ciclopentil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	536
15			
2.26		6-cloro-3-(2-(1-etoxi-butan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	462
20			
25			

105

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
2.27		6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-(2-(1-(6-metil-piridin-2-il)-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-bencen-sulfonamida ¹ H RMN (MeOD) 1.0 (3H, t, CH ₃), 2.05 (2H, m, CH ₂), 2.6 (3H, s, ArCH ₃), 3.1 (3H, s, CH ₃ N), 3.7 (3H, s, CH ₃ O), 5.3 (1H, m, CHN), 7.2 (2H, 2 x ArH), 7.7 (1H, t, ArH), 8.2 (1H, d, ArH)	495
2.28		6-cloro-3-(2-(ciclopentil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-bencen-	444

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
		sulfonamida	
5		6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-(2-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-bencen-sulfonamida	470
10			
15			
20		(R)-6-cloro-3-(2-(1-(2-fluoro-fenil)-propan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	498
25			
		6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(pirazin-2-il)-propil-amino)-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-	482

106

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
		sulfonamida	
2.32		3-(4-cloro-2-hidroxi-3-((S)-4-hidroxi-isoxazolidin-2-il-sulfonil)-fenil-amino)-4-((R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il)-propil-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona	517
2.33		6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-3-(2-(1-metoxibutan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-N-metil-bencen-sulfonamida	448
2.34		(R)-6-cloro-2-hidroxi-3-(2-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-	448

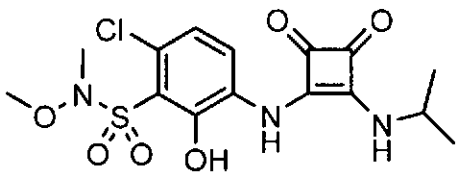
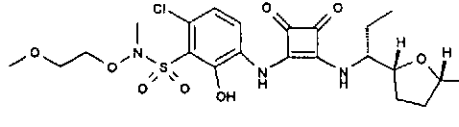
5

10

15

20

25

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
		amino)-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	
2.35		6-cloro-2-hidroxi-3-(2-(isopropil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida ¹ H RMN (DMSO) 1.25 (6H, d, 2xCH ₃), 3.05 (3H, s, CH ₃), 3.65 (3H, s, CH ₃), 4.20 (1H, m, CH), 7.30 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.40 (1H, d), 9.40 (1H, s), 10.15 (1H,s)	404
2.36		6-cloro-2-hidroxi-N-(2-metoxi-etoxi)-N-metil-3-(2-((R)-1-((2R,5R)-5-	532

107

5

10

15

20

25

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
		metil-tetrahidrofuran-2-il)-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-bencen-sulfonamida	
2.37		3-(4-cloro-2-hidroxi-3-((R)-4-hidroxi-isoxazolidin-2-il-sulfonil)-fenil-amino)-4-((R)-1-(5-metil-furan-2-il)-propil-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona	512
2.38		(S)-3-(2-(sec-butil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-6-cloro-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-bencen-sulfonamida	432

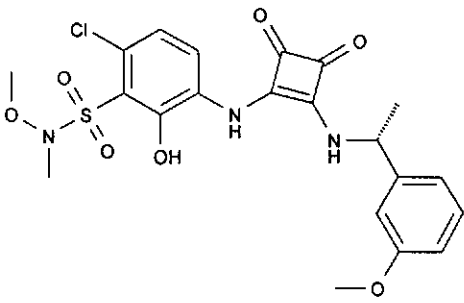
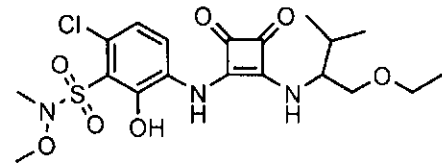
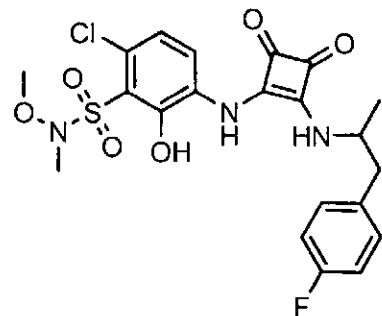
5

10

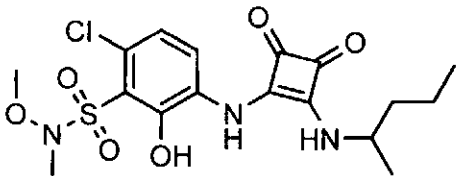
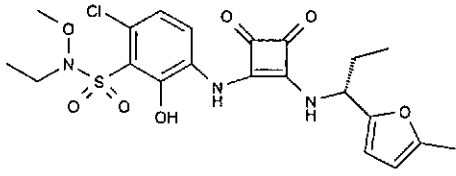
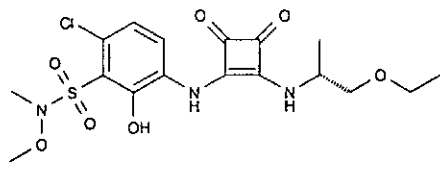
15

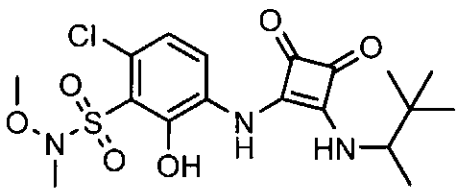
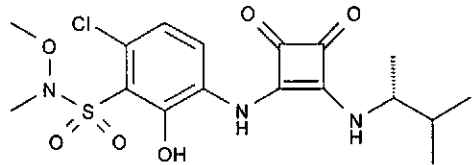
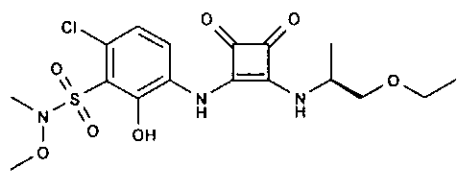
20

25

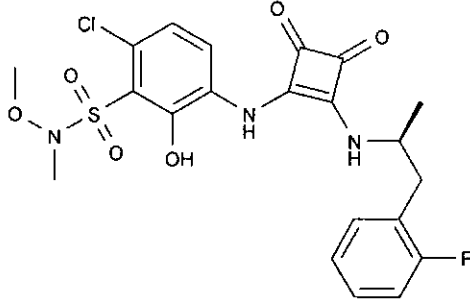
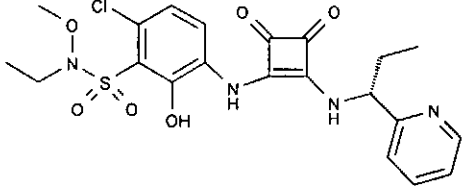
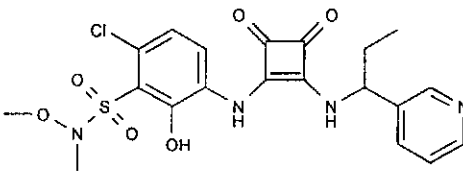
Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
2.39		(R)-6-cloro-2-hidroxi- N-metoxi-3-(2-(1-(3- metoxi-fenil)-etil- amino)-3,4-dioxo- ciclobut-1-enil-amino)- N-metil-bencen- sulfonamida	496
2.40		6-cloro-3-(2-(1-etoxi-3- metil-butan-2-il- amino)-3,4-dioxo- ciclobut-1-enil-amino)- 2-hidroxi-N-metoxi-N- metil-bencen- sulfonamida	476
2.41		6-cloro-3-(2-(1-(4- fluoro-fenil)-propan-2- il-amino)-3,4-dioxo- ciclobut-1-enil-amino)- 2-hidroxi-N-metoxi-N- metil-bencen-	498

108

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
		sulfonamida	
2.42		6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(pentan-2-il-amino)-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	432
2.43		(R)-6-cloro-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-3-(2-(1-(5-metil-furan-2-il)-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-bencen-sulfonamida	498
2.44		(R)-6-cloro-3-(2-(1-etoxi-propan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-	448/ 450

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
		sulfonamida	
5		6-cloro-3-(2-(3,3-dimetil-butan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	446
10			
15			
20			
25		(S)-6-cloro-3-(2-(1-etoxi-propan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-	448/ 450

109

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
		sulfonamida	
5 2.48		(S)-6-cloro-3-(2-(1-(2-fluoro-fenil)-propan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	498
15 2.49		(R)-6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(piridin-2-il)-propil-amino)-ciclobut-1-enil-amino)-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-bencen-sulfonamida	495
20 2.50		6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(piridin-3-il)-propil-amino)-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-	481

25

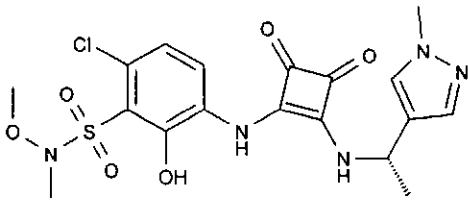
5

10

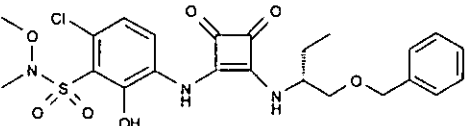
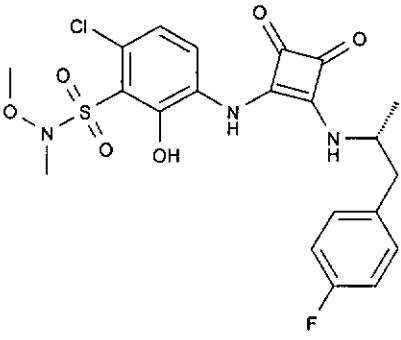
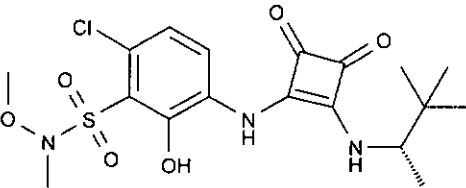
15

20

25

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
		sulfonamida ¹H RMN (MeOD) 1.03 (3H, t, CH₃), 2.05 (2H, m, CH₂), 3.08 (3H, s, CH₃N), 3.68 (3H, s, CH₃O), 5.3 (1H, t, CHN), 7.18 (1H, d, ArH), 7.5 (1H, m, ArH), 7.9 (1H, d, ArH), 8.28 (1H, d, ArH), 8.5 (1H, d, ArH), 8.62 (1H, s, ArH).	
2.51		(S)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-(2-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-bencen-sulfonamida	470

110

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
2.52		(R)-3-(2-(1-(benziloxi)-butan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	524
2.53		(R)-6-cloro-3-(2-(1-(4-fluoro-fenil)-propan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	498
2.54		(S)-6-cloro-3-(2-(3,3-dimetil-butan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	446

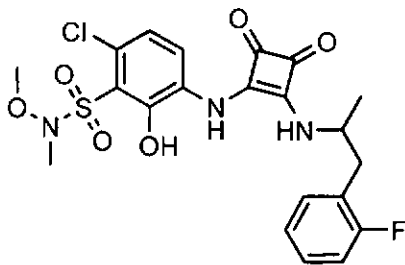
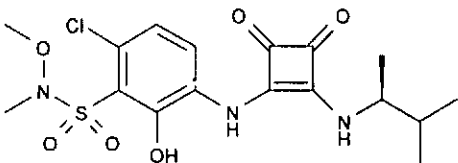
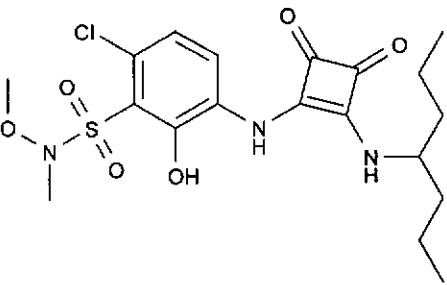
5

10

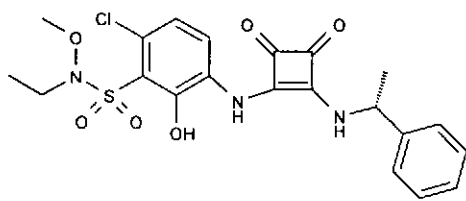
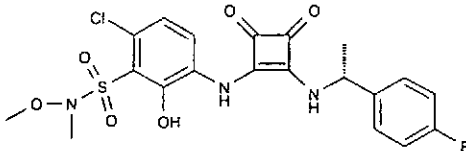
15

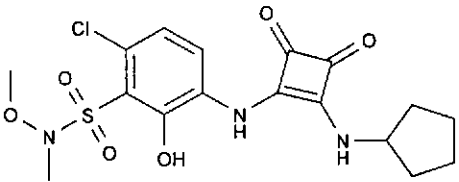
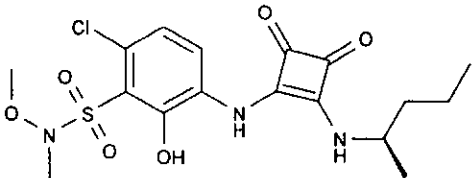
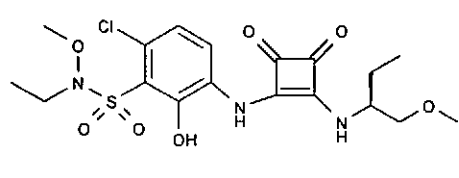
20

25

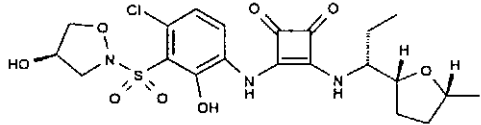
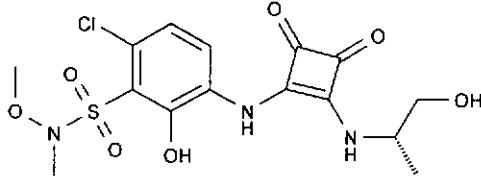
Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
		sulfonamida	
2.55		6-cloro-3-(2-(1-(2-fluoro-fenil)-propan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	498
2.56		(S)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-(2-(3-metil-butan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-bencen-sulfonamida	432
2.57		6-cloro-3-(2-(heptan-4-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-	460

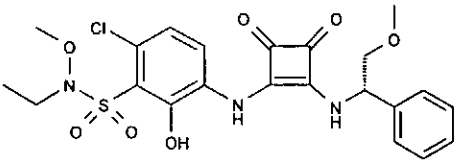
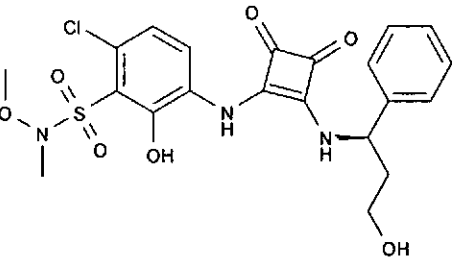
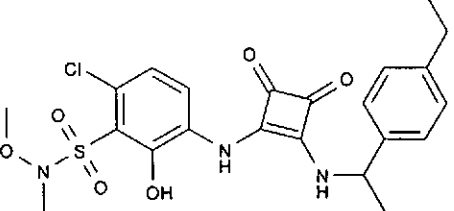
111

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
		sulfonamida	
5 10 15 20 25	2.58 	(R)-6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-fenil-etil-amino)-ciclobut-1-enil-amino)-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-bencen-sulfonamida ¹ H RMN (DMSO) 1.20 (3H, t, CH ₃), 1.60 (3H, d, CH ₃), 3.30 (2H, q, CH ₂), 3.70 (3H, s, CH ₃), 5.35 (1H, m, CH), 7.25 (1H, d), 7.30 (1H, m), 7.40 (4H, m), 8.10 (1H, d), 8.80 (1H, d), 9.40 (1H, s), 10.15 (1H, s)	480
	2.59 	(R)-6-cloro-3-(2-(1-(4-fluoro-fenil)-etil-amino)-3,4-dioxo-)-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-bencen-sulfonamida	484

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
5		ciclobut-1-enil-amino)- 2-hidroxi-N-metoxi-N- metil-bencen- sulfonamida	
10	2.60		430
15	2.61		432
20	2.62		462
25			

112

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
		amino)-3,4-dioxo- ciclobut-1-enil-amino)- bencen-sulfonamida	
2.63		3-(4-cloro-2-hidroxi-3- ((R)-4-hidroxi- isoxazolidin-2-il- sulfonil)-fenil-amino)- 4-((R)-1-((2R,5R)-5- metil-tetrahidrofuran-2- il)-propil-amino)- ciclobut-3-eno-1,2- diona	517
2.64		(S)-6-cloro-2-hidroxi-3- (2-(1-hidroxi-propan-2- il-amino)-3,4-dioxo- ciclobut-1-enil-amino)- N-metoxi-N-metil- bencen-sulfonamida	420

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
5 2.65		(S)-6-cloro-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-3-(2-(2-metoxi-1-fenil-etil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-bencen-sulfonamida	510
10 15 2.66		(R)-6-cloro-2-hidroxi-3-(2-(3-hidroxi-1-fenil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	496
20 25 2.67		6-cloro-3-(2-(1-(4-etil-fenil)-etil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	494

113

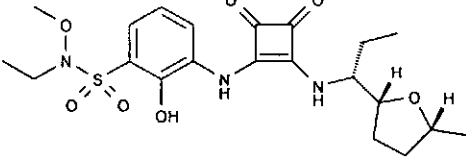
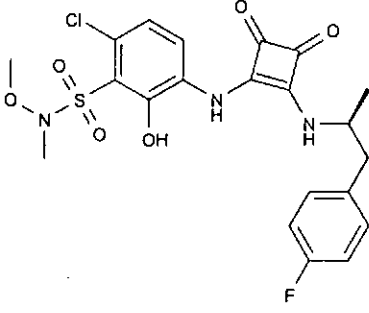
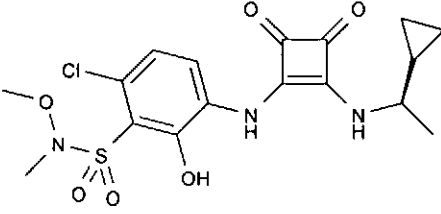
5

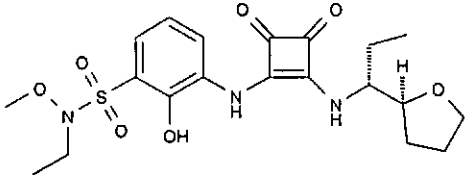
10

15

20

25

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
2.68		N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-3-(2-((R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il)-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-bencen-sulfonamida	468
2.69		(S)-6-cloro-3-(2-(1-(4-fluoro-fenil)-propan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	498
2.70		(R)-6-cloro-3-(2-(1-ciclopropil-etil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	430

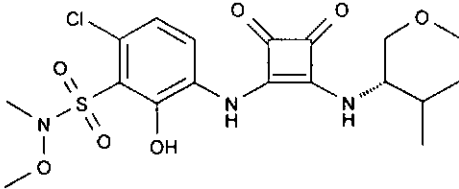
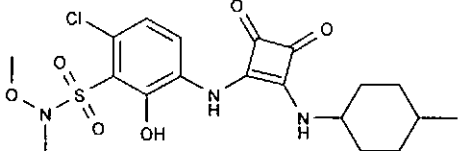
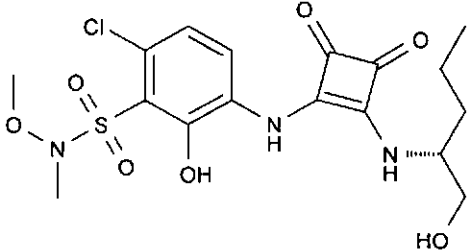
Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
		bencen-sulfonamida	
5		3-(3,4-dioxo-2-((R)-1-((S)-tetrahidrofuran-2-il)-propil-amino)-ciclobut-1-enil-amino)-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-bencen-sulfonamida	
10		¹ H RMN (DMSO) 0.95 (3H, t, CH ₃), 1.2 (3H, t, CH ₃), 1.6 (2H, m), 1.7 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.95 (1H, m), 3.1 (2H, m, CH ₂ N), 3.65 (1H, m, CHN), 3.8 (3H, s, CH ₃ ON), 3.9 (1H, m, CHO), 4.1 (2H, m, CH ₂ O), 7.4 (1H, d, ArH), 8.0 (1H, d, ArH), 8.3 (1H, d, ArH)	
15	2.71		464
20			
25			

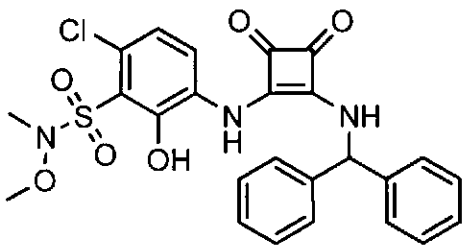
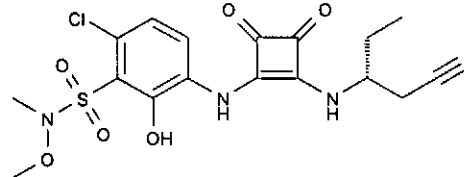
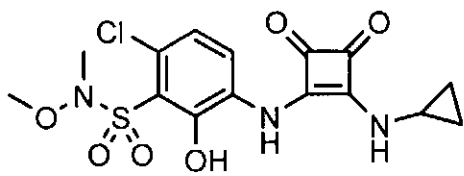
124

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
2.72		(R)-6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-fenil-propil-amino)-ciclobut-1-enil-amino)-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-bencen-sulfonamida	494
2.73		3-(4-cloro-2-hidroxi-3-(isoxazolidin-2-il-sulfonil)-fenil-amino)-4-((R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetrahidrofuran-2-il)-propil-amino)-ciclobut-3-eno-1,2-diona	493
2.74		6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-(2-(2-metil-ciclohexil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-bencen-sulfonamida	458

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
5 2.75		(S)-6-cloro-3-(2-(1- etoxi-butan-2-il- amino)-3,4-dioxo- ciclobut-1-enil-amino)- 2-hidroxi-N-metoxi-N- metil-bencen- sulfonamida	462
10 2.76		(S)-6-cloro-3-(2-(1- (furan-2-il)-butan-2-il- amino)-3,4-dioxo- ciclobut-1-enil-amino)- 2-hidroxi-N-metoxi-N- metil-bencen- sulfonamida	484
15 2.77		(R)-6-cloro-3-(2-(1-(4- etil-fenil)-etil-amino)- 3,4-dioxo-ciclobut-1- enil-amino)-2-hidroxi- N-metoxi-N-metil- bencen-sulfonamida	494

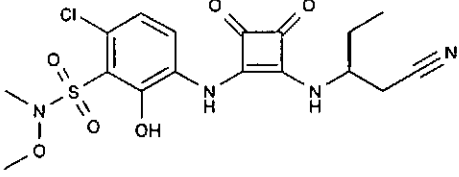
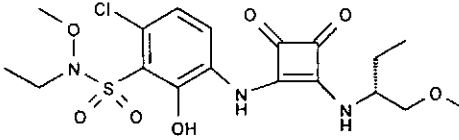
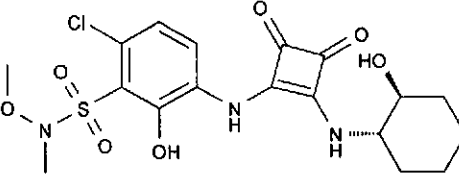
115

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
2.78		(S)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-3-(2-(1-metoxi-3-metil-butan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-N-metil-bencen-sulfonamida	462
2.79		6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-(2-(4-metil-ciclohexil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-bencen-sulfonamida	458
2.80		(R)-6-cloro-2-hidroxi-3-(2-(1-hidroxipentan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	448

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
2.81		3-(2-(benzhidril-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	528
2.82		(R)-6-cloro-3-(2-(1-cianobutan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	443/ 445
2.83		6-cloro-3-(2-(ciclopropil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	402

116

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
2.84		6-cloro-3-(2-(2-etil-2-fenil-hidrazinil)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	481
2.85		(S)-6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-p-tolil-etil-amino)-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	480
2.86		(S)-6-cloro-3-(2-(1-(4-etil-fenil)-etil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	494

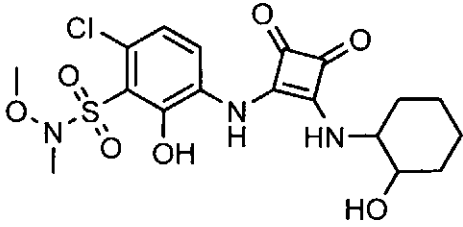
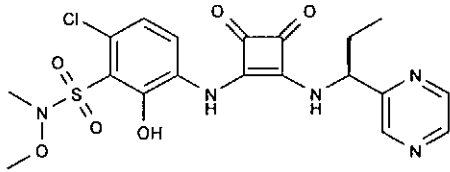
Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
5 2.87		(S)-6-cloro-3-(2-(1-cianobutan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	443/ 445
10 2.88		(R)-6-cloro-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-3-(2-(1-metoxi-butan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-bencen-sulfonamida	462
20 2.89		6-cloro-2-hidroxi-3-(2-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	460

119

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
2.90		(S)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-3-(2-(1-metoxi-3-fenil-propan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-N-metil-bencen-sulfonamida	510
2.91		(S)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-3-(2-(1-metoxi-4-metil-pentan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-N-metil-bencen-sulfonamida	476
2.92		6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(piridin-4-il)-etil-amino)-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	467

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
5 2.93		6-cloro-3-(2-(1,3-dimetoxi-propan-2-il-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	464
15 2.94		6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(2-fenil-propan-2-il-amino)-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	480
20 2.95		(R)-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-(2-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-bencen-	470

118

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC / RMN	[M+H] +
		sulfonamida	
2.96		6-cloro-2-hidroxi-3-(2-(2-hidroxi-ciclohexil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	460
2.97		(S)-6-cloro-3-(3,4-dioxo-2-(1-(pirazin-2-il)-propil-amino)-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	482

Preparación de los Compuestos Intermediarios

Intermediario A

6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida

5 Paso 1: Metoxi-metil-amida del ácido 2-terbutil-6-cloro-benzo-oxazol-7-sulfónico

La N,O-dimetil-hidroxilamina (1.98 gramos, 2 equivalentes) se suspendió en tetrahidrofurano seco (20 mililitros), y se enfrió a 0°C en un baño de hielo mientras se agitaba vigorosamente. Se agregó
10 trietil-amina (4.51 mililitros, 2 equivalentes), manteniendo la temperatura a 0°C, seguido por la adición por goteo de cloruro de 2-terbutil-6-cloro-benzo-oxazol-7-sulfonilo (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2007/0249672, página 9) (5 gramos, 16.22 milimoles, 1 equivalente) en tetrahidrofurano (10
15 mililitros) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, y entonces se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se filtró y se concentró al vacío, y el sólido resultante se disolvió en EtOAc (75 mililitros), se lavó con agua (20 mililitros, 3 veces), salmuera saturada (30
20 mililitros), se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido; [M+H]⁺ 333.

Paso 2: 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida

La metoxi-metil-amida del ácido 2-terbutil-6-cloro-benzo-
25 oxazol-7-sulfónico (4.8 gramos, 14.42 milimoles) en dioxano (55

119

mililitros), y agua (20 mililitros), se trató con ácido sulfúrico concentrado (20 mililitros) agregado por goteo durante 30 minutos, manteniendo la temperatura a $<30^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2.5 horas, y entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente. El dioxano se removió al vacío, y el residuo acuoso resultante se basificó con una solución saturada de NaHCO_3 (250 mililitros) a un pH de 12. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (200 mililitros, 3 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mililitros, 3 veces), salmuera saturada (100 mililitros), se secaron (MgSO_4), y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color café; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.

Paso 3: 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida

Una solución de la 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (2.83 gramos, 1.2 equivalentes) en etanol (30 mililitros) se trató con trietilamina (1.54 gramos, 1.1 equivalentes), y la mezcla de reacción se calentó a 45°C . Se agregó la 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida (3.7 gramos, 1 equivalente) en porciones durante 30 minutos, con agitación vigorosa, manteniendo la mezcla de reacción a 45°C . La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 1 hora, y entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente. El solvente se removió al vacío, y el residuo se dividió entre EtOAc (600 mililitros), y agua (200 mililitros, 2 veces). La porción acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (200 mililitros, 3 veces), y los

extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 mililitros, 3 veces), y se dejaron reposar durante la noche. El sólido resultante se recolectó mediante filtración y se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título. El licor madre se evaporó, para dar un sólido
5 oleoso color amarillo/café, el cual se trituró con etanol (100 mililitros). El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con EtOH y se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título; $[M+H]^+$ 390.

Intermediario B

10 **p-toluen-sulfonato de (R)-1-(5-metil-furan-2-il)-propil-amina**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2004/0209946, página 19.

Intermediario C

15 **(S)-(tetrahydro-tiofen-3-il)-amina**

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

Intermediario DA

(R)-1-(tetrahydrofuran-2-il)-propil-amina

20 **Paso 1: (R)-N-metoxi-N-metil-tetrahydrofuran-2-carboxamida**

A una solución enfriada (0°C) de (R)-ácido tetrahydro-furoico (25 gramos, 215 milimoles, 1 equivalente) en dicloro-metano (600 mililitros), se le agregaron trietil-amina (30 mililitros, 1 equivalente), EDCI (61.9 gramos, 1.5 equivalentes), N,O-dimetil-hidroxilamina (21
25 gramos, 1 equivalente), seguidos por DMAP (0.263 gramos, 0.01

120

equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se lavó con HCl 1M y NaOH 1M. La porción orgánica se secó (MgSO_4), y se concentró al vacío, para proporcionar el producto del título; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 160, RMN (CDCl_3) 1.9 (1H, m), 2.05 (2H, m), 2.2 (1H, m), 3.2 (3H, s, NCH_3), 3.7 (3H, s, OCH_3), 3.9 (1H, m, CHO), 4.05 (1H, m, CHO), 4.8 (1H, m, CHO).

Paso 2: (R)-1-(tetrahydrofuran-2-il)-propan-1-ona

A una solución enfriada (0°C) de la (R)-N-metoxi-N-metil-tetrahydrofuran-2-carboxamida (20.15 gramos, 1 equivalente) en tetrahydrofurano (250 mililitros), se le agregó bromuro de etil-magnesio (44.3 mililitros de una solución 3M en tetrahydrofurano, 1.05 equivalentes). La reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, y entonces se apagó con una solución saturada de NH_4Cl . Se agregó EtOAc, y la porción orgánica se separó y se lavó adicionalmente con una solución saturada de NH_4Cl , se secó (MgSO_4), y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título; RMN (CDCl_3) 1.05 (3H, t, CH_3), 1.9 (3H, m), 2.2 (1H, m, CH), 2.6 (2H, m, CH_2), 3.95 (2H, CH_2O), 4.3 (1H, m, CHO).

Paso 3: (R)-1-(tetrahydrofuran-2-il)-propan-1-ol

A una solución enfriada (0°C) de la (R)-1-(tetrahydrofuran-2-il)-propan-1-ona (16.16 gramos, 1 equivalente) en metanol, se le agregó en porciones tetrahydroborato de sodio (4.77 gramos, 1 equivalente). Después de agitar a 0°C durante 1 hora, la reacción se apagó con HCl 5M, y se dejó agitándose durante 10 minutos adicionales. La mezcla se concentró al vacío para remover el

metanol, y se agregaron EtOAc y agua. La porción orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

5 Paso 4: (2R)-2-(1-azido-propil)-tetrahidrofurano

A una solución enfriada (0°C) del (R)-1-(tetrahidrofuran-2-il)-propan-1-ol (13.78 gramos, 1 equivalente) en dicloro-metano (250 mililitros), se le agregaron trietil-amina (16.07 gramos, 1.5 equivalentes), y cloruro de metan-sulfonilo (18.19 gramos, 1.5 equivalentes). La reacción se agitó a 0°C . Después de 50 minutos, la
10 reacción se apagó con NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío. La reacción se dejó enfriar y se dividió entre salmuera y EtOAc. La porción acuosa se separó y se extrajo
15 adicionalmente con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice proporcionó el compuesto del título. 1.05 (3H, m, CH_3 de dos diaestereómeros), 1.6 (3H, m), 1.95 (3H, m), 3.05 (0.5 H, m, CHN_3
20 de un diaestereómero), 3.45 (0.5 H, m, CHN_3 de un diaestereómero), 3.8 (1H, m, CHO), 3.9 (2H, m, CH_2O).

Paso 5: (R)-1-(tetrahidrofuran-2-il)-propan-1-amina

Una solución del (2R)-2-(1-azido-propil)-tetrahidrofurano (1.9 gramos, 12.24 milimoles, 1 equivalente) en EtOH/AcOH (105
25 mililitros de una mezcla de 100:5), y Pd/C al 10 por ciento CATCart

121

(12.24 milimoles, 1 equivalente), se puso bajo una presión positiva de hidrógeno durante 8 horas. La mezcla del producto se concentró al vacío, y se diluyó con dicloro-metano. La mezcla se pasó bajando por un cartucho SCX-2 de 10 gramos (carga de resina de 0.67 milimoles/gramo), eluyendo con metanol seguido por amoníaco 2M en EtOH. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

1.0 (3H, t, CH₃), 1.3 (1H, m), 1.6 (2H, m), 1.9 (3H, m), 2.6 (0.5H, m, CHNH₂ de un diaestereómero), 2.8 (0.5H, m, CHNH₂ de un diaestereómero), 3.6 (1H, m, CHO), 3.75 (1H, m, CHO), 3.85 (1H, m, CHO).

Intermediario DB

(R)-1-(tetrahidrofuran-2-il)-propil-amina

Paso 1: (R)-2-((R)-1-azido-propil)-tetrahidrofurano

15 Este compuesto se preparó a partir del (S)-(R)-1-(tetrahidrofuran-2-il)-propan-1-ol de una manera análoga al (2R)-2-(1-azido-propil)-tetrahidrofurano (Intermediario DA, paso 4).

Paso 2: (R)-1-((R)-tetrahidrofuran-2-il)-propil-carbamato de terbutilo

20 A una solución del (R)-2-((R)-1-azido-propil)-tetrahidrofurano (paso 1) (2.11 gramos, 13.6 milimoles) en tetrahidrofurano (60 mililitros), y H₂O (10 mililitros), se le agregó trifenil-fosfina (4.28 gramos, 16.32 milimoles). La reacción se calentó a 50°C durante la noche, y entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se
25 agregaron bicarbonato de sodio (11.42 gramos, 136 milimoles), y

anhídrido de Boc (4.16 gramos, 19.04 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó a 40°C. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agregó EtOAc. La capa acuosa y las capas orgánicas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla del producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice (40 gramos), eluyendo con EtOAc/iso-hexano (gradiente del 0 al 40 por ciento), para proporcionar el producto del título; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.98 (3H, t, CH₃), 1.45 (9H, s, (CH₃)₃), 1.6 (3H, m), 1.9 (3H, m), 3.5 (1H, m), 3.7 (1H, m), 3.85 (2H, m), 4.6 (1H, m).

Paso 3: (R)-1-((R)-tetrahydrofuran-2-il)-propan-1-amina

A una solución del (R)-1-((R)-tetrahydrofuran-2-il)-propil-carbamato de terbutilo (2.67 gramos, 11.64 milimoles) en 1,4-dioxano (80 mililitros), se le agregó HCl 5M (5 mililitros). La reacción se calentó entonces a 70°C durante 5.5 horas y, después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título; ¹H RMN (MeOD) δ 1.09 (3H, t, CH₃), 1.7 (3H, m), 2.0 (2H, m), 2.15 (1H, m), 3.0 (1H, m), 3.88 (3H, m).

Intermediario DC

1-(6-metil-piridin-2-il)-propan-1-amina

Este compuesto se preparó a partir del 1-(6-metil-piridin-2-il)-propan-1-ol de una manera análoga a la (R)-1-(tetrahydrofuran-2-il)-

propil-amina (Intermediario DB). El paso de desprotección final se llevó a cabo utilizando ácido trifluoro-acético al 5 por ciento en dicloro-metano; $[M+H]^+$ 151.

Intermediario DD

5 1-(piridin-3-il)-propan-1-amina

Este compuesto se preparó a partir del 1-piridin-3-il-propan-1-ol de una manera análoga a la (R)-1-(tetrahydrofuran-2-il)-propil-amina (Intermediario DB). El paso de desprotección final se llevó a cabo utilizando ácido trifluoro-acético al 5 por ciento en dicloro-
10 metano; $[M+H]^+$ 136.

Intermediario E

Sal de para-toluen-sulfonato de la ((R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetrahydrofuran-2-il)-propil-amina

Paso 1: terbutil-éster del ácido [(R)-1-(5-metil-furan-2-il)-propil]-
15 carbámico

Una solución helada de la sal de (R)-1-(5-metil-furan-2-il)-propil-amina PTSA (591 miligramos, 1.90 milimoles) (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2004/0209946 (página 19), y
20 Et₃N (0.264 mililitros, 1.90 milimoles) en MeCN seco (4 mililitros) se trató con anhídrido de Boc (456 miligramos, 2.09 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, y se dejó calentar a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío, y
25 el aceite resultante se disolvió en EtOAc (20 mililitros), y se lavó con

HCl 1M (10 mililitros), Na₂SO₄ (10 mililitros), salmuera (10 mililitros), se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en un volumen mínimo de EtOH, y se trituró con EtOAc/Et₂O para proporcionar el compuesto del título; [M+H]⁺ 332

5 Paso 2: Terbutil-éster del ácido [(R)-1-(2R,5R)-(5-metil-tetrahydrofuran-2-il)-propil]-carbámico

Se agregó Pd/C al 10 por ciento (55 miligramos), a una solución del terbutil-éster del ácido [(R)-1-(2R,5R)-(5-metil-furan-2-il)-propil]-carbámico (453 miligramos, 1.89 milimoles) en metanol
10 seco (20 mililitros) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla resultante se puso bajo una atmósfera positiva de hidrógeno, y se agitó vigorosamente. El catalizador se removió mediante filtración, y el filtrado se redujo al vacío, para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de
15 dos diaestereómeros.

Paso 3: Sal de para-toluen-sulfonato ((R)-1-((2R,5R)-5-metil-tetrahydrofuran-2-il)-propil-amina

A una solución helada del terbutil-éster del ácido [(R)-1-(2R,5R)-(5-metil-tetrahydrofuran-2-il)-propil]-carbámico (416
20 miligramos, 1.71 milimoles) en dicloro-metano seco (4 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (200 microlitros, 1.41 milimoles), bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla se diluyó con EtOAc (15 mililitros), y se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado. La
25 porción orgánica se secó (Na₂SO₄), y entonces se agregó ácido

123

para-toluen-sulfónico (147 miligramos, 0.77 milimoles). Después de agitarse, el solvente se removió al vacío, y la recristalización a partir de MeCN proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO) 0.90 (3H, t, CH₃), 1.20 (3H, d, CH₃), 1.45 (2H, m, 2xCH), 1.59 (1H, m, CH), 1.65 (1H, m, CH), 1.95 (2H, m, CH₂), 2.30 (3H, s, CH₃), 2.93 (1H, m, CH), 3.75 (1H, dd, CH), 3.95 (1H, m, CH), 7.10 (2H, d, 2xCH), 7.48 (2H, d, 2xCH), 7.75 (3H, s, NH₃⁺).

Intermediario FA

6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-etil-bencen-sulfonamida

Paso 1: Etil-metoxi-amida del ácido 2-terbutil-6-cloro-benzo-oxazol-7-sulfónico

El clorhidrato de N-etil-O-metil-hidroxilamina (Intermediario G) (3.39 gramos, 30.4 milimoles) se suspendió en tetrahidrofurano seco (20 mililitros), y se enfrió a 0°C en un baño de hielo con agitación. Se agregó trietil-amina (4.24 mililitros, 30.4 milimoles), seguida por la adición por goteo de cloruro de 2-terbutil-6-cloro-benzo-oxazol-7-sulfonilo (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2007/0249672, página 9) (4.68 gramos, 15.19 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con H₂O, salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea, eluyendo con del 0 al 10 por ciento de EtOAc en isohexano, para

proporcionar un sólido blanco $[M+H]^+$ 347.2

Paso 2: 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-etil-bencen-sulfonamida

La etil-metoxi-amida del ácido 2-terbutil-6-cloro-benzo-oxazol-
5 7-sulfónico (2.7 gramos, 7.78 milimoles) en dioxano (15 mililitros) se
trató con una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (3.5 mililitros),
y agua (3.5 mililitros). La mezcla de reacción se calentó a 80°C
durante un total de 8 horas, y entonces se dejó enfriar a temperatura
ambiente. El dioxano se removió al vacío, y la mezcla acuosa
10 resultante se trató con NaOH 1M (acuoso) hasta que se obtuvo un
pH de 7. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se secó
(MgSO₄), y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto
del título como un sólido color café; $[M+H]^+$ 281.1.

Paso 3: 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-
15 hidroxi-N-metoxi-N-etil-bencen-sulfonamida

Una solución de la 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (0.30
gramos, 1.76 milimoles) en etanol (5 mililitros) se trató con trietil-
amina (250 microlitros, 1.80 milimoles), y la mezcla de reacción se
calentó a 45°C. A la mezcla de reacción se le agregó por goteo una
20 solución de la 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-etil-bencen-
sulfonamida (0.58 gramos, 2.07 milimoles) en EtOH (5 mililitros). La
mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 1 hora, y entonces se
concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía
por evaporación instantánea (50 por ciento de EtOAc en isohexano),
25 para proporcionar un sólido $[M+H]^+$ 405.2.

Intermediario FB**3-(4-cloro-2-hidroxi-3-(isoxazolidin-2-il-sulfonil)-fenil-amino)-4-etoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona**

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-etil-bencen-sulfonamida (Intermediario FA), mediante el reemplazo del clorhidrato de N-etil-O-metil-hidroxilamina (Intermediario G) con clorhidrato de isoxazolidina. $[M+H]^+$ 402.9

Intermediarios FC y FD

Estos compuestos, es decir, 3-[4-cloro-2-hidroxi-3-((S)-4-hidroxi-isoxazolidin-2-sulfonil)-fenil-amino]-4-etoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona (Intermediario FC), y 3-[4-cloro-2-hidroxi-3-((R)-4-hidroxi-isoxazolidin-2-sulfonil)-fenil-amino]-4-etoxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona (Intermediario FD) se preparan de una manera análoga a la 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-etil-bencen-sulfonamida (Intermediario FA), mediante el reemplazo del clorhidrato de N-etil-O-metil-hidroxilamina (Intermediario G) con sales de clorhidrato de cualquiera de (S)-isoxazolidin-4-ol (Intermediario I) o (R)-isoxazolidin-4-ol (Intermediario J). $[M+H]^+$ 418.9 y $[M+H]^+$ 418.9.

Intermediario FE**6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-(2-metoxi-etoxi)-N-metil-bencen-sulfonamida**

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-

N-etil-bencen-sulfonamida (Intermediario FA), mediante el reemplazo del clorhidrato de N-etil-O-metil-hidroxilamina (Intermediario G) con O-(2-metoxi-etil)-N-metil-hidroxilamina (Intermediario K). $[M+H]^+$ 435

Intermediario G

5 Clorhidrato de N-etil-O-metil-hidroxilamina

Paso 1: Etil-éster del ácido N-metoxi-carbámico

Una mezcla agitada de cloro-formato de etilo (10.78 gramos, 99 milimoles), y clorhidrato de O-metil-hidroxilamina (12.4 gramos, 148 milimoles) en dicloro-metano (400 mililitros) se enfrió utilizando
10 un baño de acetonitrilo-cardice. Se agregó por goteo trietil-amina (25.05 gramos, 248 milimoles) durante 10 minutos, y se mantuvo el enfriamiento durante 10 minutos adicionales. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se lavó con HCl 1M (acuoso), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío, para dar
15 una mezcla de aceite y sólido. El aceite se aisló, y la RMN fue consistente con el producto propuesto; ^1H RMN ($CDCl_3$) 1.3 (3H, t, CH_3), 3.7 (3H, s, CH_3), 4.2 (2H, q, CH_2), 7.3 (1H, s)

Paso 2: Clorhidrato de N-etil-O-metil-hidroxilamina

Una mezcla agitada del etil-éster del ácido N-metoxi-carbámico
20 (10.45 gramos, 88 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (50 mililitros) se enfrió utilizando un baño de hielo. Se agregó en porciones hidruro de sodio (dispersión al 60 por ciento en aceite) (3.65 gramos, 91 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó en porciones
25 bromo-etano (9.56 gramos, 88 milimoles), y la mezcla de reacción se

10

calentó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se dividió entre H₂O y 1:1 de EtOAc/Et₂O. La capa orgánica se lavó con H₂O adicional, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío, para dar un aceite. El aceite se calentó a 65°C durante 5 horas en una mezcla de KOH (12.4
5 gramos, 221 milimoles), H₂O (15 mililitros), y EtOH (15 mililitros). La solución resultante se destiló en HCl 2M (acuoso), y se concentró al vacío, para proporcionar un aceite. ¹H RMN (CDCl₃) 1.2 (3H, t, CH₃), 3.2 (2H, q, CH₂), 3.9 (3H, s, CH₃), 12.1 (2H, s)

Intermediario H

10 (R)-2-amino-3-metil-butan-1-ol

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

Intermediarios I y J

15 (S)-isoxazolidin-4-ol y (R)-isoxazolidin-4-ol

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

20 Intermediario K

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

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

Intermediario L**3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-bencen-sulfonamida**

Paso 1: 3-amino-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-bencen-sulfonamida:

5 Una dispersión de Pd/C al 10 por ciento (200 miligramos) en una solución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-etil-bencen-sulfonamida (Intermediario FA, paso 2) (400 miligramos, 1.425 milimoles) en EtOH (50 mililitros), se puso bajo una presión positiva de hidrógeno a 0.5 bar arriba de la presión atmosférica. Después de
10 5 horas, el catalizador se removió mediante filtración a través de Celite® (material de filtro), y el filtrado se redujo al vacío. El sólido resultante se utilizó en el siguiente paso, sin mayor purificación.

Paso 2: 3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-bencen-sulfonamida

15 Este compuesto se preparó de una manera análoga a la 6-cloro-3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino)-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida (Intermediario A, paso 3), mediante el reemplazo de la 3-amino-6-cloro-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida con la 3-amino-N-etil-2-hidroxi-N-metoxi-bencen-sulfonamida (paso 1). [M+H]⁺ 371.
20

Intermediario M**1-(Pirazin-2-il)-propan-1-amina**

Paso 1: 2-(1-azido-propil)-pirazina

El compuesto del título se prepara a partir del 1-(pirazin-2-il)-
25 propan-1-ol (preparado de acuerdo con el procedimiento de 'Some

76

reactions of mono substituted pyrazine monoxides' Journal of Heterocyclic Chemistry (1982), 19(5), 1061-7, Compuesto 18), de una manera análoga al (2R)-2-(1-azido-propil)-tetrahidrofurano (Intermediario DA, paso 4).

5 Paso 2: 1-(Pirazin-2-il)-propan-1-amina

La 2-(1-azido-propil)-pirazina (56 miligramos) se disolvió en el tetrahidrofurano (5 mililitros), y agua (1 mililitro), y se agregó el PS-PPh₃ (225 miligramos). La mezcla de reacción se calentó a 50°C, y se dejó agitándose durante aproximadamente 20 horas. La mezcla
10 se filtró al vacío y se enjuagó con dicloro-metano (se formó un precipitado, y se volvió a disolver con MeOH), y luego con metanol. El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo, el cual se utilizó sin mayor purificación. [M+H]⁺ 138.

15 **Intermediario N**

(S)-1-metoxi-4-metil-pentan-2-amina

El (S)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol (0.276 mililitros, 2.133 milimoles) se agregó a una suspensión agitada enfriada en un baño de hielo de KH (267 miligramos, 2.327 milimoles) en tetrahidrofurano
20 (10 mililitros) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante aproximadamente 10 minutos, y entonces se trató con MeI (0.121 mililitros, 1.939 milimoles). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se apagó mediante la adición de NH₄Cl (acuoso) saturado
25 (aproximadamente 20 mililitros), y se extrajo con EtOAc (25

mililitros, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron al vacío, y el filtrado se evaporó para proporcionar un aceite color naranja. El aceite se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 10 por ciento (NH_3 2M en MeOH)/DCM, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó sin mayor purificación.

Intermediario O

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

Paso 1: (S,E)-3-metil-N-(piridin-2-il-metilen)-1-(trimetil-sililoxi)-butan-2-amina

A una solución de piridil-2-carboxaldehído (14.22 gramos, 133 milimoles), y (R)-Valinol (13.7 gramos, 133 milimoles) en diclorometano (150 mililitros), se le agregó MgSO_4 (63.9 gramos, 531 milimoles). La reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se filtró para remover el MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dicloro-metano (150 mililitros), y se enfrió sobre un baño de hielo. Se agregaron trietil-amina (14.78 gramos, 146 milimoles), y TMSCl (15.87 gramos, 146 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se absorbió en 1:1 de Et_2O :ciclohexano. El sólido se filtró, y los filtrados se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite color naranja/café.

Paso 2: (S)-3-metil-2-((R)-1-(piridin-2-il)-propil-amino)-butan-1-ol

A una solución de imina (10.78 gramos, 40.8 milimoles) en

127

tetrahidrofurano (100 mililitros) enfriada hasta -78°C , se le agregó una solución de etil-litio (26.4 mililitros, 1.7 M en dibutil-éter). La mezcla se agitó a -78°C y, después de 1 hora, se agregó HCl 5M, y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche.

5 La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H_2O . Las capas acuosa y orgánica se separaron, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó sin mayor purificación.

10 $[\text{M}+\text{H}]^+ 223.1$.

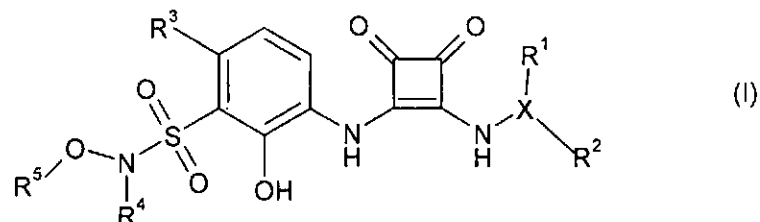
Paso 3: (R)-1-(piridin-2-il)-propan-1-amina

A una solución del (S)-3-metil-2-((R)-1-(piridin-2-il)-propil-amino)-butan-1-ol (paso 2, producto crudo) (40.8 milimoles) en metanol (250 mililitros), se le agregó metil-amina (60 mililitros de
15 una solución acuosa al 40 por ciento), seguida por una solución de ácido peryódico (37.2 gramos, 163 milimoles) en agua (70 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y el precipitado sólido blanco resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío para remover el metanol. La capa acuosa residual se extrajo
20 entonces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente del 0 al 20 por ciento de MeOH / dicloro-metano proporcionó el producto del título; $[\text{M}+\text{H}]^+ 137$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:

5



10

o solvatos, hidratos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

15

20

25

R^1 es H, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos CN u OH, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o grupos OH, o un grupo éter que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos de oxígeno, en donde el grupo éter está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir

128

de OH, halógeno, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, y un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;

- 5 R^2 es un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o
- 10 más grupos Z, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos CN u OH, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por
- 15 uno o más átomos de halógeno o grupos OH, o un grupo éter que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos de oxígeno, en donde el grupo éter está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de OH, halógeno, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros
- 20 opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, y un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z; o

- R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono con el que están unidos, forman un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros
- 25 opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, o un grupo

heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;

R^3 es hidrógeno, halógeno o ciano;

R^4 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 8 átomos de carbono o (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)- R^6 , en donde los grupos alquilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno;

R^5 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 8 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-cicloalqueno de 5 a 8 átomos de carbono, en donde los grupos alquilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno; o

R^4 y R^5 , junto con los átomos de nitrógeno y oxígeno con los que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z;

R^6 se selecciona a partir de un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, NR^7R^9 , $NR^7(SO_2)R^9$, $(SO_2)NR^7R^8$, $(SO_2)R^9$, $NR^7C(O)R^9$, $C(O)NR^7R^9$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $NR^7C(O)OR^9$, $C(O)OR^7$, $OC(O)R^9$, $OC(O)NR^7$, $C(O)R^9$, SR^7 , CN y NO_2 ;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a

129

10 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 10 átomos de carbono y
 -(alquileo de 1 a 3 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 10
 átomos de carbono;

5 R^9 se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos
 de carbono, -(alquileo de 1 a 3 átomos de carbono)-cicloalquilo de
 3 a 10 átomos de carbono, un grupo carbocíclico de 3 a 10
 miembros, y un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, en donde
 cada uno de los grupos alquilo y sistemas de anillos está
 opcionalmente sustituido por OH, halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos
 10 de carbono, y alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono;

X es CR^{14} o N;

Z se selecciona independientemente a partir de OH; un
 grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros; un grupo heterocíclico de 3
 a 10 miembros; bencilo; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono
 15 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos
 CN u OH; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente
 sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos CN u OH;
 -Oarilo; -Obencilo; $-O(CH_2)_aC(O)E$; $NR^{10}(SO_2)R^{12}$; $(SO_2)NR^{10}R^{11}$;
 $(SO_2)R^{12}$; $NR^{10}C(O)R^{12}$; $C(O)NR^{10}R^{12}$; $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$; $NR^{10}C(O)$
 20 OR^{12} ; $NR^{10}R^{12}$; $C(O)OR^{10}$; $OC(O)R^{12}$; $OC(O)NR^{10}$; $C(O)R^{12}$; SR^{12} ; CN;
 NO_2 ; y halógeno; o

en donde hay dos o más sustituyentes Z, dos
 sustituyentes Z junto con los átomos con los que están unidos
 opcionalmente forman un sustituyente carbocíclico de 5 a 7
 25 miembros o heterocíclico de 4 a 7 miembros fusionado con el

sistema de anillos;

a es 0, 1, 2, 3 ó 4, en donde el grupo alquileo está opcionalmente sustituido por OH o NH₂ cuando a es 1, 2, 3 ó 4;

E es NR¹⁰R¹² u OR¹²;

5 cada R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono y -(alquileo de 1 a 3 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono;

10 cada R¹² se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -(alquileo de 1 a 3 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo carbocíclico de 3 a 10 miembros, y un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros, en donde cada uno de los sistemas de anillos está opcionalmente
15 sustituido por OH, halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono; y

R¹⁴ es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

20 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, en donde:

R¹ es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R² es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente
sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos CN u OH, un
25 grupo éter que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y de 1 a 3

13

átomos de oxígeno, un grupo carbocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z; o

- 5 R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono con el que están unidos, forman un grupo carbocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z, o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z.

- 10 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^3 es halógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^4 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o
15 (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

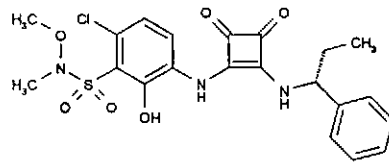
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera, de las reivindicaciones anteriores, en donde R^5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

- 20 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X es CH.

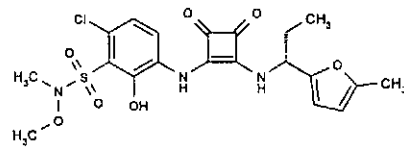
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se selecciona a partir de:

5

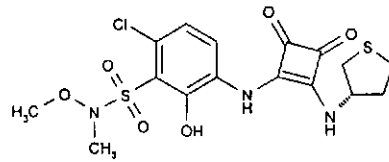
Estructura



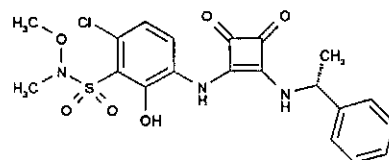
10



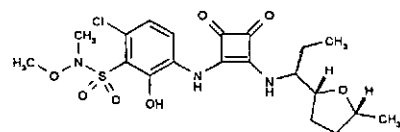
15



20

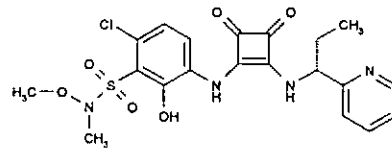


25

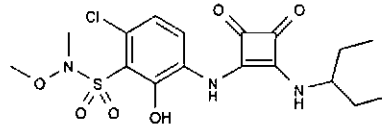


137

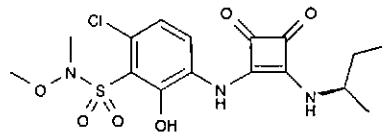
5



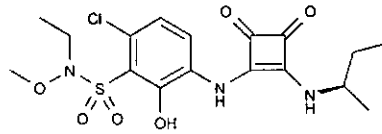
10



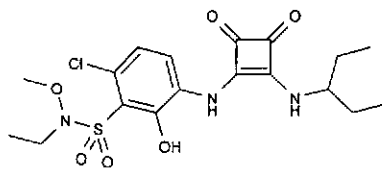
15



20

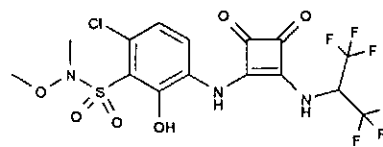


25

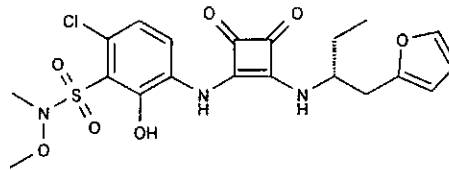


Estructura

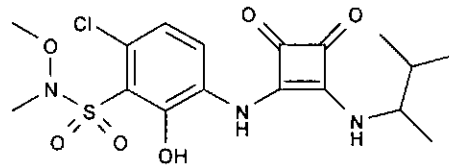
5



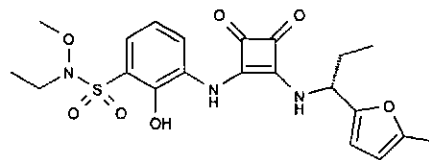
10



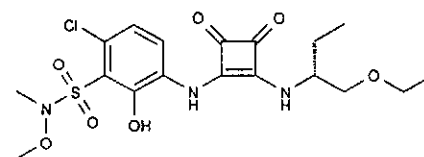
15



20

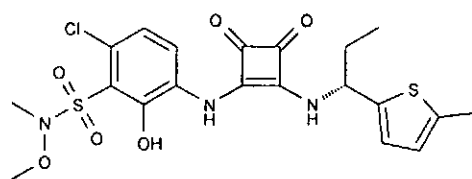


25

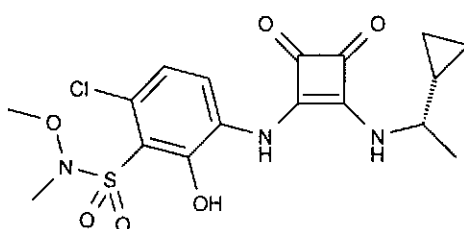


132

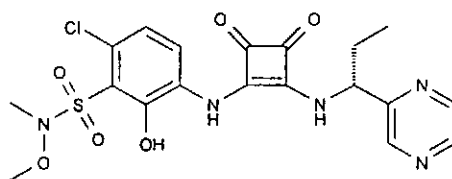
5



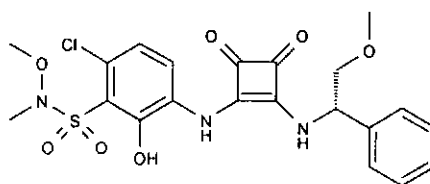
10



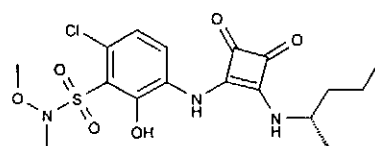
15



20

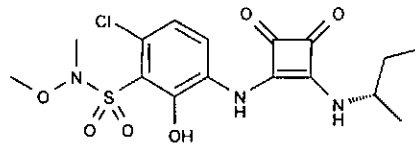


25

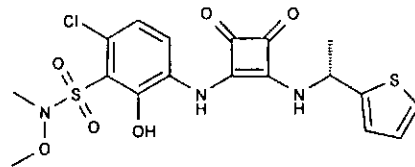


Estructura

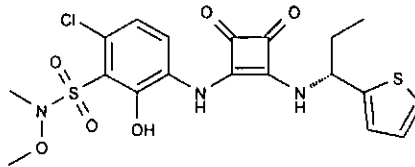
5



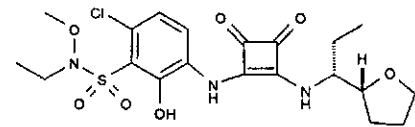
10



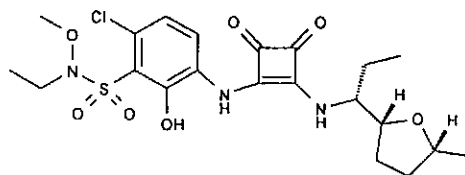
15



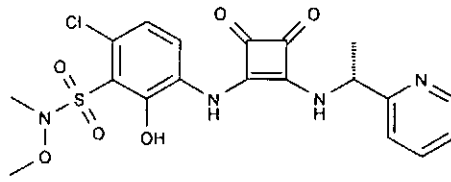
20



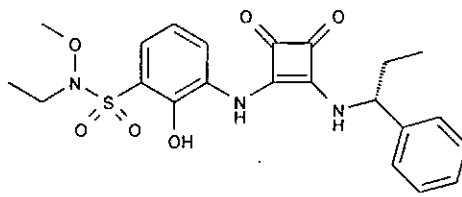
25



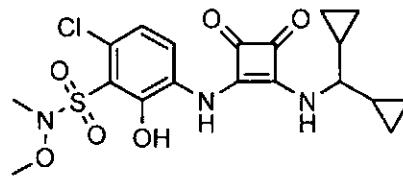
5



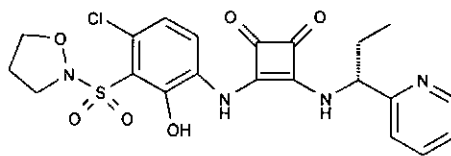
10



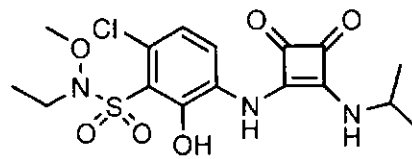
15



20

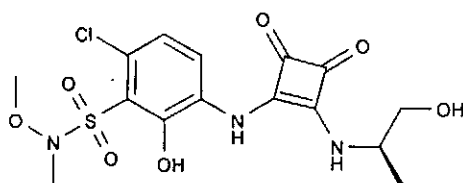


25

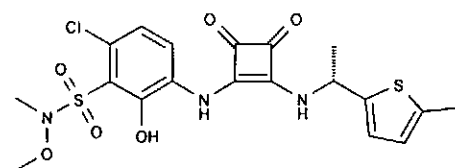


5

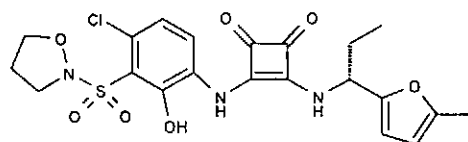
Estructura



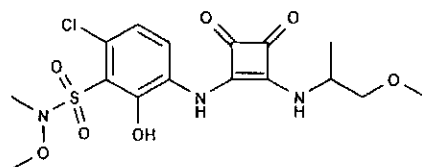
10



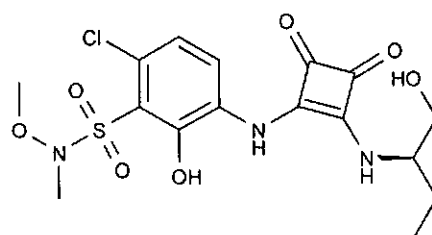
15



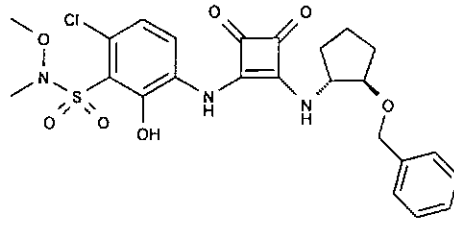
20



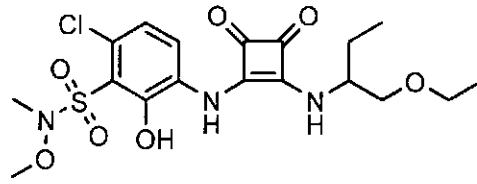
25



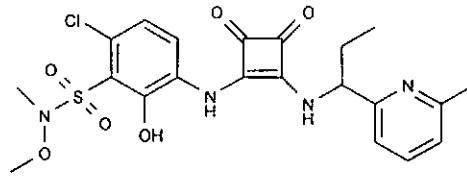
Estructura



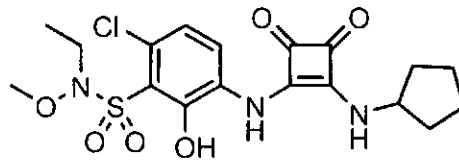
5



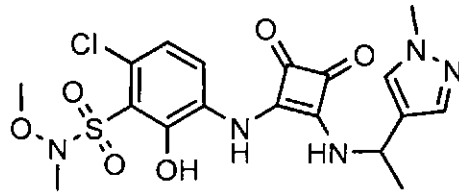
10



15



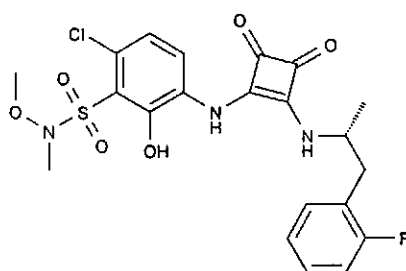
20



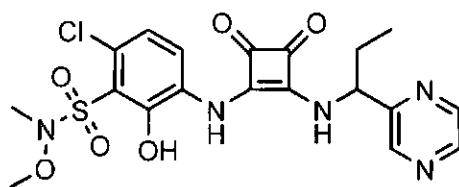
25

5

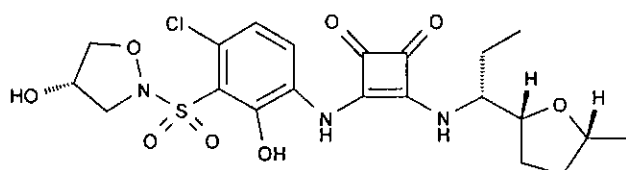
Estructura



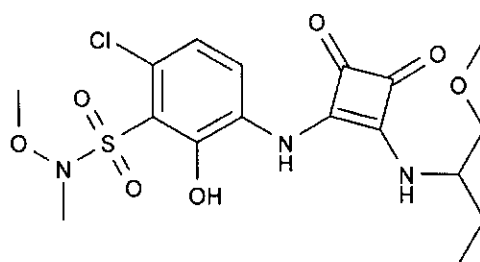
10



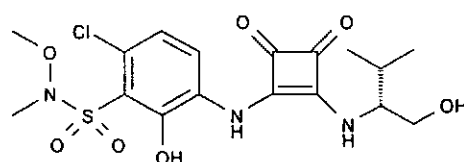
15



20



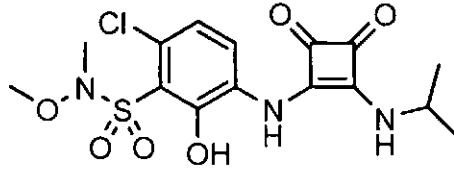
25



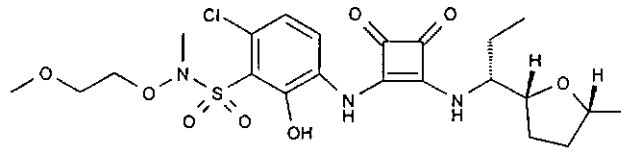
135

Estructura

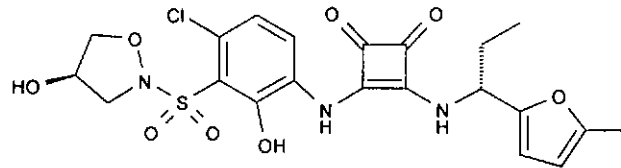
5



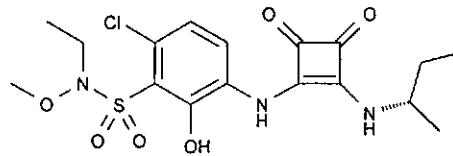
10



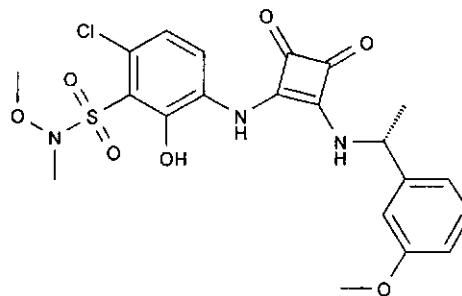
15



20

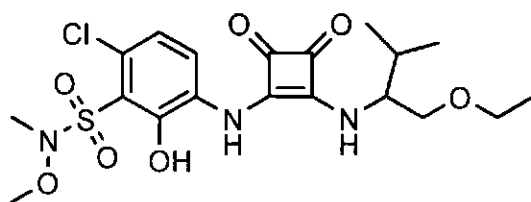


25

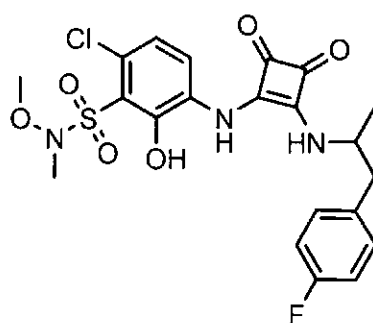


Estructura

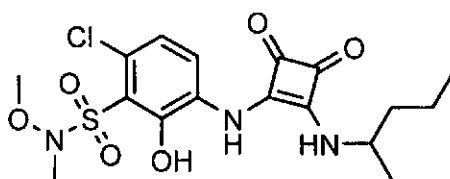
5



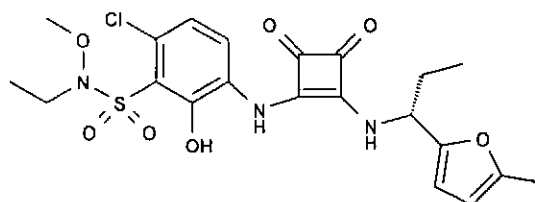
10



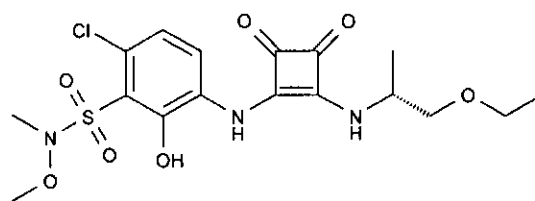
15



20

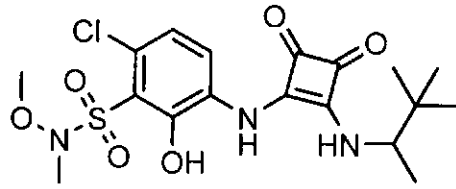


25

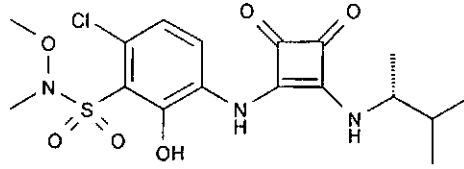


Estructura

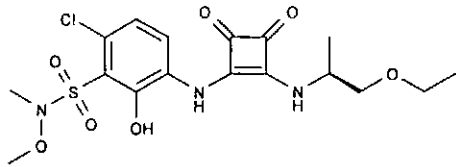
5



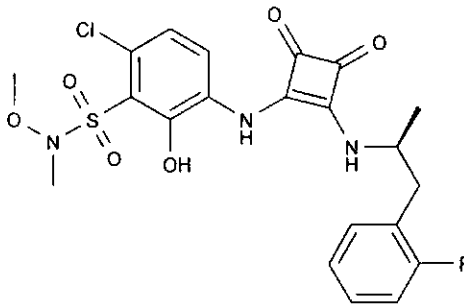
10



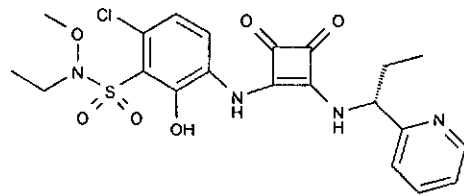
15



20

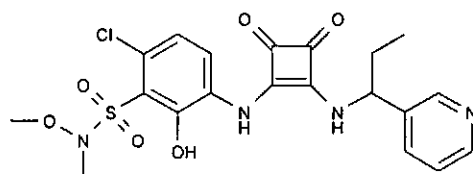


25

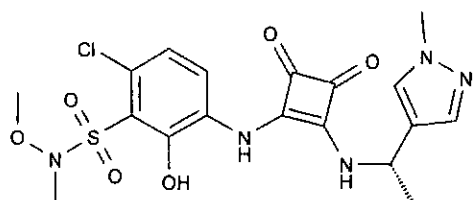


5

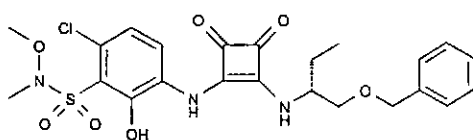
Estructura



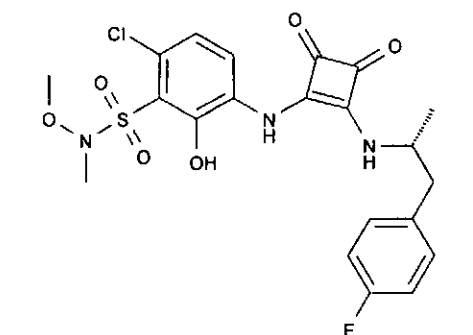
10



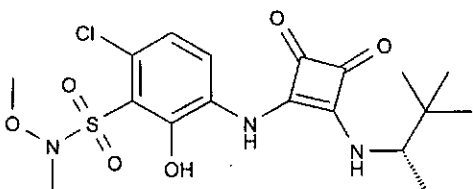
15



20



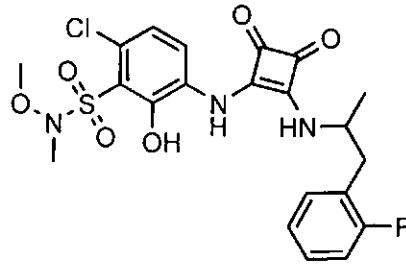
25



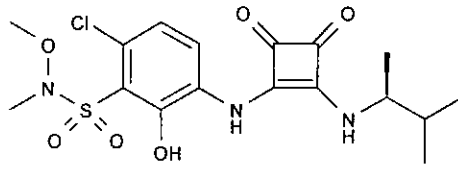
137

Estructura

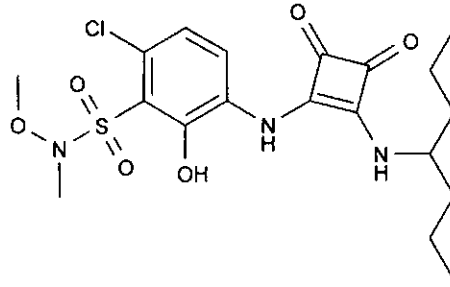
5



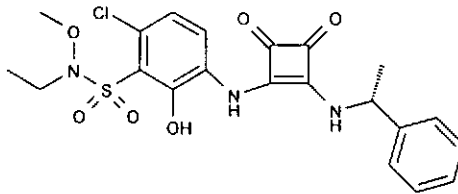
10



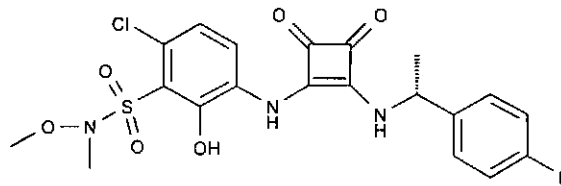
15



20

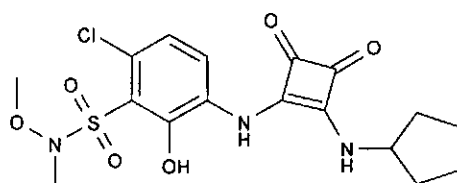


25

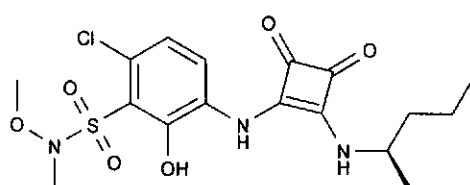


5

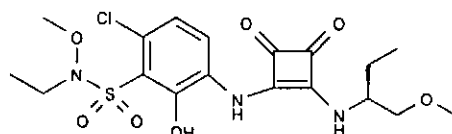
Estructura



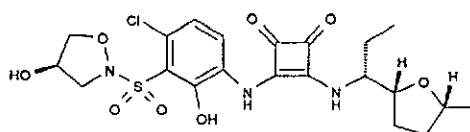
10



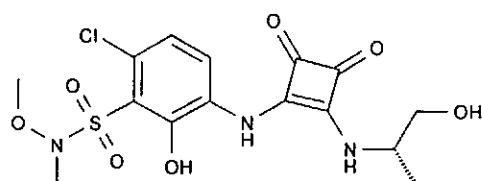
15



20



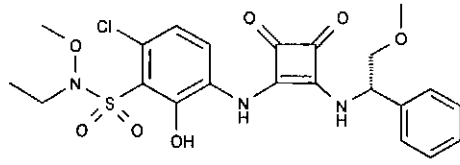
25



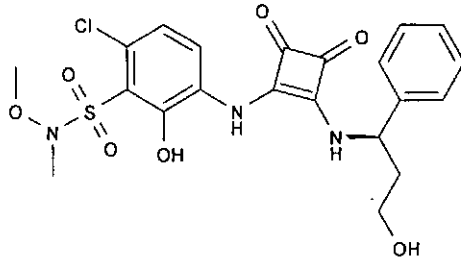
138

Estructura

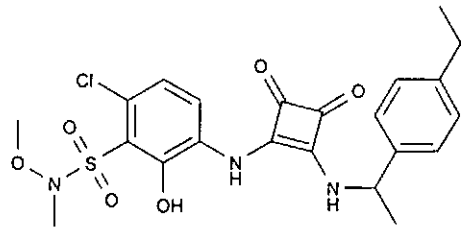
5



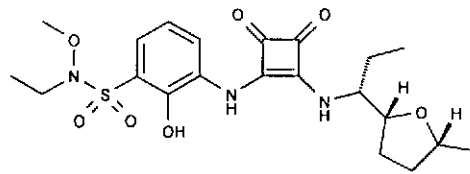
10



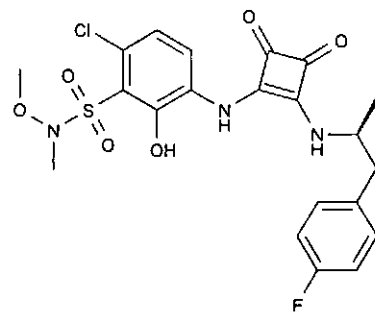
15



20

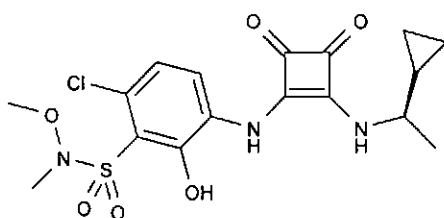


25

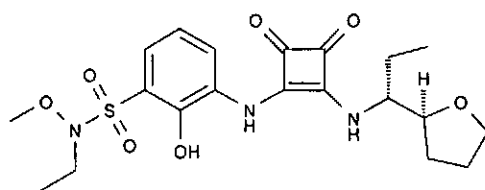


5

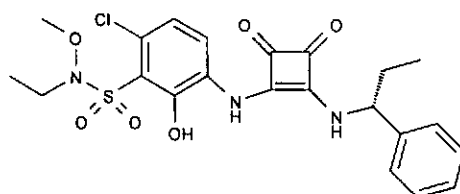
Estructura



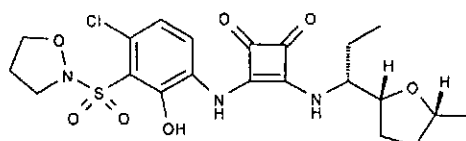
10



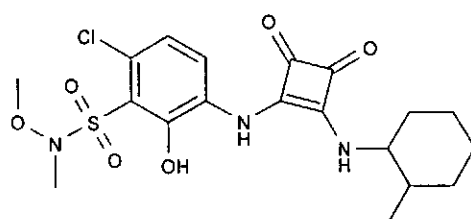
15



20



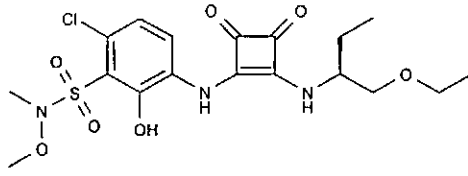
25



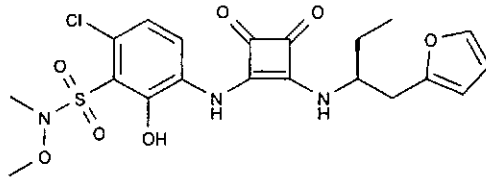
139

5

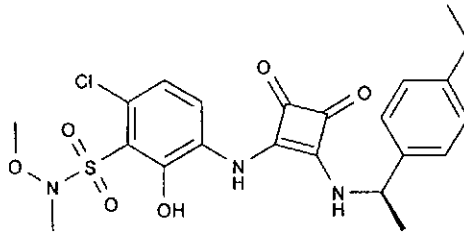
Estructura



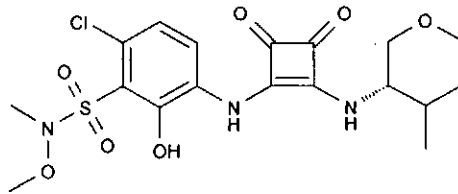
10



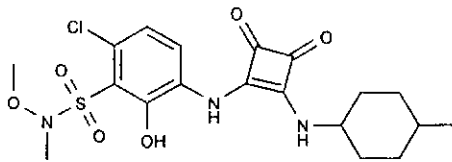
15



20

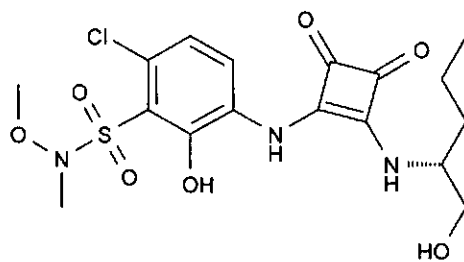


25

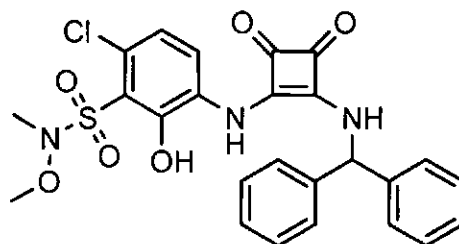


5

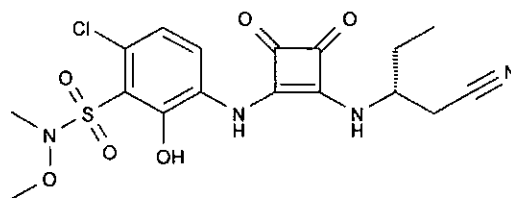
Estructura



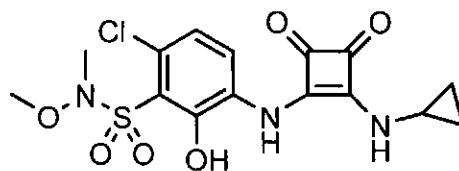
10



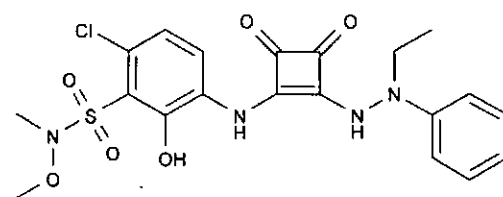
15



20



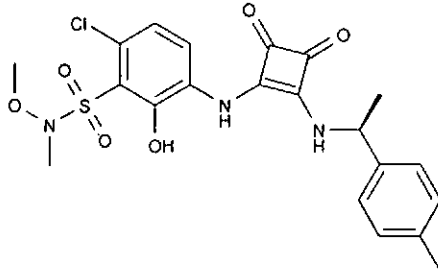
25



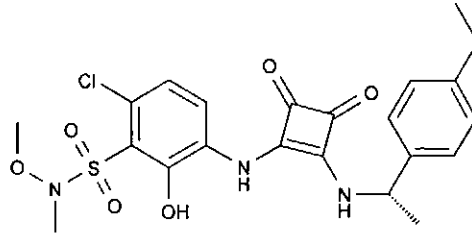
40

5

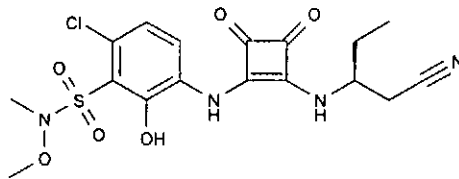
Estructura



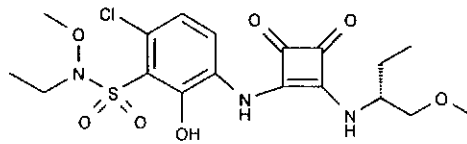
10



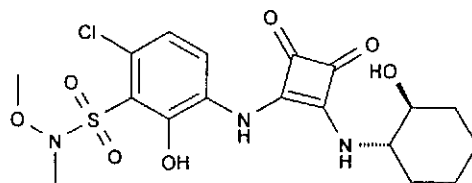
15



20

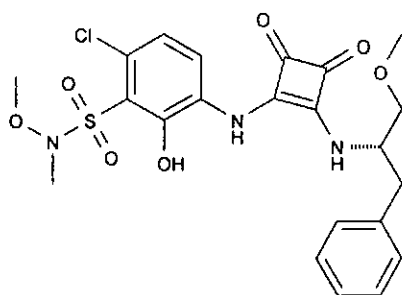


25

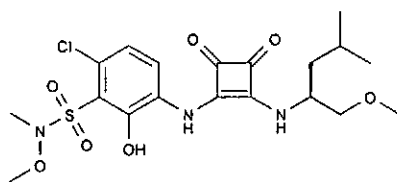


5

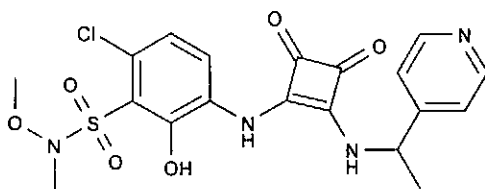
Estructura



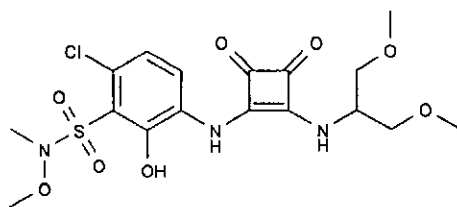
10



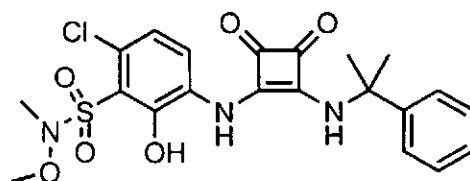
15



20

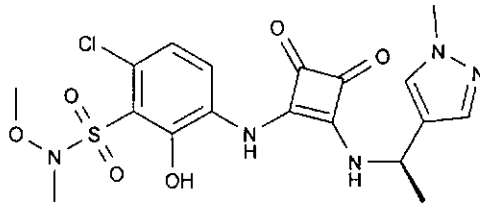


25

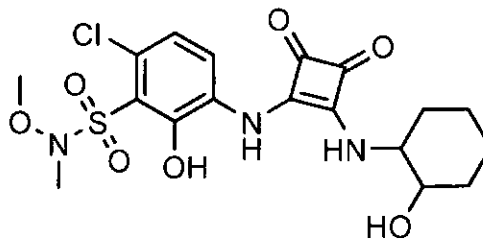


141

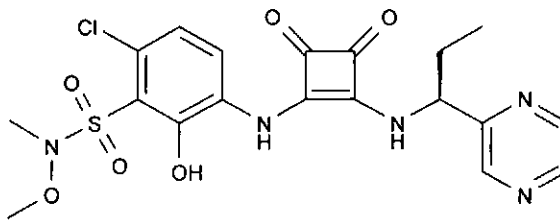
5

Estructura

10



15



9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para utilizarse como un producto farmacéutico.

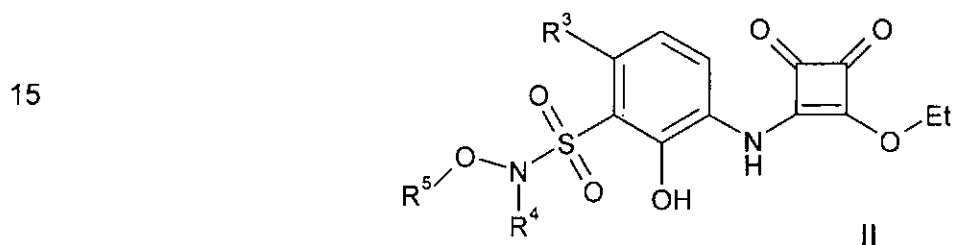
10. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de condiciones o enfermedades inflamatorias o alérgicas.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la condición es enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

12. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un método para la prevención o el tratamiento de una condición o enfermedad mediada por el receptor CXCR2, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de cuando menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

14. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, cuyo proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



en donde R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula III:



en donde X, R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1; aislar el producto.

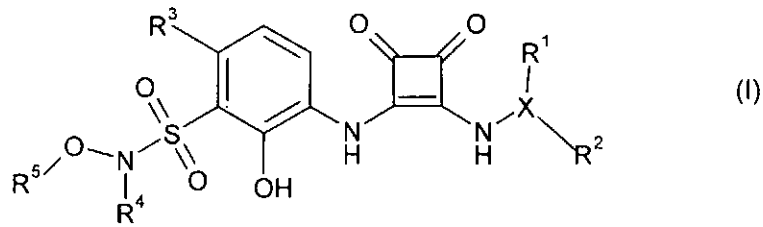
25

149

RESUMEN

La presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I):

5



en donde X, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en la presente,
los cuales son útiles para el tratamiento de enfermedades que
respondan a los mediadores del receptor CXCR2. También se
describen composiciones farmacéuticas que contienen los
compuestos, y procesos para la preparación de los compuestos.

15

* * * * *

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/060061

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C311/48 C07D231/12 C07D213/36 C07D243/08 C07D261/08
C07D307/14 C07D307/52 C07D333/36 C07D413/12 A61K31/18
A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/011418 A (SCHERING, ET AL.) 5 February 2004 (2004-02-05) claims 1, 66, 68, 84	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

I document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 November 2009

Date of mailing of the international search report

11/11/2009

Name and mailing address of the ISA/

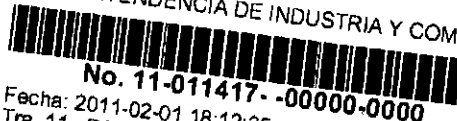
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, Russell



141
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011417- -00000-0000

Fecha: 2011-02-01 18:12:35
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 143

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	11 011417
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/060061
	Fecha inicio fase nacional	04/03/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

05725

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

31 MAR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11