



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 362**

51 Int. Cl.:

C07D 209/40 (2006.01)

C07D 217/06 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07K 5/062 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61P 15/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01982432 .5**

96 Fecha de presentación : **15.10.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1335901**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2003**

54 Título: **Derivados de sulfanilida farmacéuticamente activos.**

30 Prioridad: **17.10.2000 EP 00122588**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.06.2010

73 Titular/es: **Merck Serono S.A.**
Centre Industriel
1267 Coinsins, Vaud, CH

72 Inventor/es: **Quattropani, Anna;**
Schwarz, Matthias;
Jorand-Lebrun, Catherine;
Church, Dennis y
Scheer, Alexander

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 340 362 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de sulfanilida farmacéuticamente activos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de sulfanilida, en particular para usar como medicamentos, así como a formulaciones farmacéuticas que contienen dichos derivados de sulfanilida. Dichos derivados de sulfanilida son útiles en el tratamiento y/o prevención del trabajo de parto prematuro, parto prematuro, dismenorrea, secreción inapropiada de vasopresina, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cirrosis hepática, síndrome nefrótico e hipertensión ocular. Preferiblemente, los derivados de sulfanilida muestran una actividad moduladora, notablemente antagonista del receptor de oxitocina y/o vasopresina. Más preferiblemente, dichos compuestos son útiles en el tratamiento y/o prevención de estados patológicos mediados por oxitocina y/o vasopresina, incluyendo trabajo de parto prematuro, parto prematuro, secreción inapropiada de vasopresina, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, hipertensión y dismenorrea.

Antecedentes de la invención

La arginina vasopresina (AVP) y la oxitocina (OT) son nonapéptidos cíclicos cuyas acciones están mediadas por la activación de receptores específicos acoplados a la proteína G actualmente clasificados en receptores de AVP V₁-vascular (V₁R), V₂-renal (V₂R) y V₃-pituitario (V₃R), así como receptores de OT (OT-R).

La oxitocina (OT) es una hormona peptídica que provoca la contracción del útero de los mamíferos durante el parto. El correspondiente receptor de oxitocina pertenece a la familia de receptores acoplados a la proteína G y es similar a los receptores de vasopresina V₁ y V₂. Los receptores de OT aumentan drásticamente durante el curso del embarazo. La concentración de receptores OT se ha demostrado que se correlaciona con la actividad uterina espontánea (M. Maggi *et al. J. Clin. Endocrinol Metabol*; 70; 1142, 1990). El trabajo de parto prematuro, sin embargo, y el parto prematuro, son indeseables ya que representan una causa principal de morbilidad y mortalidad perinatal. Por consiguiente, el manejo del trabajo de parto prematuro representa un problema significativo en el campo de la obstetricia.

La vasopresina es una hormona nonapeptídica cíclica que exhibe una serie de efectos fisiológicos que incluyen reabsorción de agua, vasoconstricción, proliferación celular y secreción de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH). En un organismo sano, la vasopresina cumple una función importante en la homeostasis de la osmolaridad de los líquidos y el estado de volumen. Sin embargo, en varias enfermedades o afecciones tales como el síndrome de secreción inapropiada de vasopresina, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, dismenorrea e hipertensión ocular, se supone que la vasopresina desempeña un papel importante (Thibonnier *et al. Adv. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2001; 41: 175-202; Thibonnier *et al. Adv. Exp. Med. Biolog.*; 1998; 449: 251-203).

En años recientes, se ha acumulado fuerte evidencia que indica que la hormona oxitocina cumple una función importante en el inicio del trabajo de parto en los mamíferos, en particular en los seres humanos. Por lo tanto, se supone que la oxitocina ejerce dicho efecto en un modo directo así como indirecto, contrayendo el miometrio uterino y potenciando la síntesis y liberación de prostaglandinas del endometrio/decidua uterina. Estas prostaglandinas pueden desempeñar, además, un papel en el proceso de dilatación cervical. Esta "regulación por aumento" de los receptores de oxitocina y aumento de la sensibilidad uterina parecen deberse a efectos tróficos de elevación de los niveles plasmáticos de estrógenos hacia el término. Al regular por disminución la oxitocina, se espera que tanto los efectos directos (de contracción) como indirectos (aumento de la síntesis de prostaglandinas) de la oxitocina en el útero podrían bloquearse. Un modulador de oxitocina, por ej., un bloqueador o los antagonistas, podrían probablemente ser más eficaces en el tratamiento del trabajo de parto prematuro que los regímenes actuales. Más aún, dado que la oxitocina a término sólo tiene un efecto sobre el útero, dicho modulador de oxitocina sólo tendría pocos efectos colaterales o ninguno.

Otra afección relacionada con la oxitocina es la dismenorrea, que se caracteriza por el dolor cíclico asociado con la menstruación durante los ciclos ovulatorios. Dicho dolor se considera el resultado de contracciones uterinas e isquemia, probablemente mediadas por el efecto de las prostaglandinas producidas en el endometrio secretor. Al bloquear tanto los efectos directos como indirectos de la oxitocina en el útero, se considera que un antagonista de oxitocina es más eficaz para el tratamiento de la dismenorrea que los regímenes actuales.

Algunos agentes que contrarrestan la acción de la oxitocina se usan actualmente en los estudios clínicos. Dichos agentes tocolíticos (es decir, agentes relajantes del útero) incluyen agonistas beta-2-adrenérgicos, sulfato de magnesio y etanol. El agonista beta-2-adrenérgico principal es la Ritodrina, que causa una cantidad de efectos colaterales metabólicos o cardiovasculares, incluyendo taquicardia, aumento de la secreción de rinina, hiperglucemia e hipoglucemia reactiva en los bebés. Otros agonistas beta-2-adrenérgicos, incluyendo terbutalina y albuterol, tienen efectos colaterales similares a los de la ritodrina. El sulfato de magnesio a concentraciones plasmáticas por encima del intervalo terapéutico de 4 a 8 mg/dl puede provocar inhibición de la conducción cardíaca y transmisión neuromuscular, depresión respiratoria y paro cardíaco, determinando de este modo que este agente no sea apto cuando la función renal está deteriorada. El etanol es tan efectivo como la ritodrina en la prevención del trabajo de parto prematuro, pero no produce una correspondiente reducción en la incidencia de la insuficiencia respiratoria como lo hace la administración de ritodrina.

La principal desventaja del uso de los antagonistas peptídicos, incluyendo también el atosigan, es el problema de la baja biodisponibilidad oral como resultado de la degradación intestinal. Por consiguiente, deben administrarse por vía parenteral.

Se espera que el desarrollo de ligandos no peptídicos para los receptores de las hormonas peptídicas supere este problema. Antagonistas selectivos de la oxitocina de molécula pequeña han sido informados por Merck. Además de los hexapéptidos cíclicos, Merck sugirió indanilpiperidinas y tolil-piperazinas como antagonistas de OT de administración oral (Evans *et al. J. Med. Chem.*, 35, 3919 (1992)). En los documentos WO 96/22775 y US-5.756.497 Merck informó sobre benzoxazinilpiperidinas o benzoxazinonas como antagonistas del receptor de OT.

Se ha informado que sulfonamidas específicas antagonizan la oxitocina en el receptor de oxitocina. Las patentes EP-A-0469984 y EP-A-G526348 de Elf Sanofi informan sobre N-sulfonil indolinas que actúan como antagonistas de los receptores de la vasopresina y la oxitocina.

Uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar sustancias que regulen por disminución -hasta el punto de antagonizar- la función de OT y/o V1a en estados patológicos en animales, con preferencia mamíferos, especialmente en seres humanos. Es otro objetivo de la presente invención proveer un método de antagonizar las funciones de los receptores de OT y/o V1a en estados patológicos de los mamíferos. También es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos químicos de molécula pequeña para la modulación, preferiblemente la regulación por disminución o incluso la antagonización del receptor de oxitocina. Más aún, es un objetivo de la presente invención proporcionar métodos para preparar dichos compuestos químicos de molécula pequeña. Además, es otro objetivo de la presente invención proporcionar una nueva categoría de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento del trabajo de parto prematuro y la dismenorrea, y/o enfermedades mediadas por el receptor de oxitocina. Finalmente es un objetivo de la presente invención proporcionar un método de tratamiento o prevención de trastornos mediados por el receptor de oxitocina, como el trabajo de parto prematuro, secreción inapropiada de vasopresina, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, dismenorrea e hipertensión ocular con antagonistas de la oxitocina y/o la vasopresina, que actúan, por ejemplo, antagonizando la unión de la oxitocina y/o vasopresina a su receptor.

Descripción de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un derivado de sulfanilida de acuerdo con las Reivindicaciones anexas 10 y 13; un derivado de sulfanilida de acuerdo con la Reivindicación anexa 15 para usar como medicamento; un derivado de sulfanilida de acuerdo con las Reivindicaciones anexas 1 y 20 para usar en el tratamiento del trabajo de parto prematuro, parto prematuro, dismenorrea, secreción inapropiada de vasopresina, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cirrosis hepática, síndrome nefrótico e hipertensión ocular; uso de un derivado de sulfanilida de acuerdo con las Reivindicaciones anexas 9, 16 y 24; una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación anexa 25; y un proceso para la preparación de un derivado de sulfanilida de acuerdo con las Reivindicaciones anexas 26 y 27.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que conforman los compuestos de acuerdo con la invención y pretenden aplicarse en forma uniforme en toda a memoria descriptiva y reivindicaciones, salvo que una definición que expresamente lo indique de otro modo proporcione una definición más amplia.

“Alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica a través de grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-hexilo y similares.

“Arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático no saturado de desde 6 hasta 14 átomos de carbono que tiene un anillo único (por ej. fenilo) o múltiples anillos condensados (por ej. naftilo). Los arilos preferidos incluyen fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares.

“Alquil C₁-C₆-arilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente arilo, tales como, por ejemplo, bencilo, fenetilo y similares.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo heteroaromático anular condensado, monocíclico o bicíclico, o tricíclico. Ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, benzimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ptalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo sustituidos en forma opcional y similares.

“Alquil C₁-C₆-heteroarilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, tales como, por ejemplo, 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo y similares.

ES 2 340 362 T3

“Alquenilo” se refiere a grupos alquenilo que tienen preferiblemente desde 2 hasta 6 átomos de carbono y que tienen uno o más sitios de insaturación de alquenilo. Los grupos alquenilo preferidos incluyen etenilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), n-2-propenilo (alilo, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) y similares.

5 “Alquinilo” se refiere a grupos alquinilo que tienen preferiblemente desde 2 hasta 6 átomos de carbono y que tienen uno o más sitios de insaturación de alquinilo. Los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) y similares.

10 “Acilo” se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ donde R incluye “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilarilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”.

“Aciloxi” se refiere al grupo $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, donde R incluye “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”.

15 “Alcoxi” se refiere al grupo $-\text{O-R}$, donde R incluye “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”. Los grupos alcoxi preferidos incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi y similares.

20 “Alcoxycarbonilo” se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, donde R incluye “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”.

“Aminocarbonilo” se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$, donde cada R, R' incluye en forma independiente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o arilo o heteroarilo o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”.

25 “Acilamino” se refiere al grupo $-\text{NR}(\text{CO})\text{R}'$, donde cada R, R' es en forma independiente hidrógeno o “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”.

“Halógeno” se refiere a átomos de fluro, cloro, bromo y yodo.

30 “Sulfonilo” se refiere a un grupo “ $-\text{SO}_2\text{-R}$ ”, donde R se selecciona de H, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” sustituido en forma opcional con halógenos, tales como, por ejemplo, un grupo $-\text{SO}_2\text{-CF}_3$, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”.

35 “Sulfoxi” se refiere a un grupo “ $-\text{S}(\text{O})\text{-R}$ ”, donde R se selecciona de H, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” sustituido en forma opcional con halógenos, tales como, por ejemplo, un grupo $-\text{SO-CF}_3$, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”.

40 “Tioalcoxi” se refiere a grupos $-\text{S-R}$ donde R incluye “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo” o “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”. Los grupos tioalcoxi preferidos incluyen tiometoxi, tioetoxi y similares.

45 “Sustituido o no sustituido”: Salvo que se limite de otro modo por la definición del sustituyente individual, los grupos mencionados con anterioridad, como grupos “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo”, “arilo” y “heteroarilo”, etc., pueden estar sustituidos en forma opcional con desde 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en “alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -arilo”, “alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -heteroarilo”, “alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, grupos amino primarios, secundarios o terciarios o restos amonio cuaternarios, “acilo”, “aciloxi”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxycarbonilo”, “arilo”, “heteroarilo”, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxi, sulfonilo, alcoxi, tioalcoxi, trihalometilo y similares. Dentro del marco de esta invención, dicha “sustitución” también comprende situaciones en las cuales los sustituyentes vecinos sufren cierre del anillo, en particular cuando están involucrados sustituyentes funcionales vecinos, formando de este modo, por ej., lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, aminaes formados por cierre del anillo, por ejemplo, en un esfuerzo por obtener un grupo protector.

55 “Sales o complejos farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales o complejos de los compuestos identificados más adelante de Fórmula I que retienen la actividad biológica deseada. Ejemplos de dichas sales incluyen, aunque no se restringen a, sales de adición con ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pámico, ácido algínico, ácido poliglútamico, ácido naftalensulfónico, ácido disulfónico y ácido poli-galacturónico. Dichos compuestos también pueden administrarse como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por una persona con experiencia en la técnica, que incluyen específicamente las sales de amonio cuaternario de Fórmula $-\text{NR}_3^+\text{R}'^-\text{Z}^-$, donde R, R', R" es en forma independiente hidrógeno, alquilo o bencilo, y Z es un contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluensulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamoato, mandelato y difenilacetato).

65 “Derivado farmacéuticamente activo” se refiere a cualquier compuesto que tras la administración al receptor, es capaz de proporcionar directa o indirectamente, la actividad descrita aquí.

“Exceso enantiomérico” (ee) se refiere a los productos que se obtienen por síntesis asimétrica, es decir, una síntesis que incluye materiales de partida no racémicos y/o reactivos o una síntesis que comprende por lo menos una etapa enantioselectiva, por la cual se produce un exceso de un enantiómero en el orden de por lo menos aproximadamente 52% de ee. En ausencia de una síntesis asimétrica, usualmente se obtienen productos racémicos que, sin embargo, también tienen la actividad racémica usualmente indicada en la invención como antagonistas de OT-R.

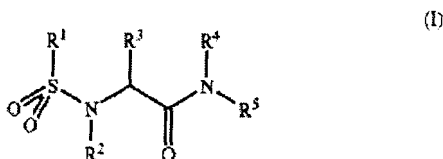
El término “trabajo de parto prematuro” significará expulsión del útero de un bebé viable antes del final normal de la gestación, o más particularmente, comienzo del trabajo de parto con borramiento y dilatación del cuello uterino antes de la 37ma. semana de gestación. Puede o no asociarse con sangrado vaginal y ruptura de las membranas.

El término “dismenorrea” significará menstruación dolorosa.

El término “parto por cesárea” significará incisión a través de las paredes abdominal y uterina para el nacimiento de un feto.

Se ha encontrado ahora que los derivados de sulfanilida de acuerdo con la Fórmula I, indicados más adelante, son agentes farmacéuticamente activos apropiados, al modular en forma efectiva, en particular inhibir en forma efectiva, la función de OT-R, y más específicamente antagonizando el receptor de oxitocina. Cuando se usan los compuestos de acuerdo con la Fórmula I, la oxitocina se antagoniza al prevenir su interacción con su receptor y, por consiguiente, es incapaz de ejercer sus efectos biológicos o farmacológicos. Los compuestos de la presente invención son, por consiguiente, particularmente útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con la oxitocina de mamíferos y en particular de los seres humanos. Los trastornos mediados por el receptor de oxitocina son principalmente trabajo de parto prematuro y dismenorrea.

La presente invención de este modo se refiere al uso de las sulfanilidas de Fórmula I:



para el tratamiento del trabajo de parto prematuro, parto prematuro, dismenorrea, secreción inapropiada de vasopresina, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cirrosis hepática, síndrome nefrótico e hipertensión ocular.

Los compuestos de Fórmula (I) incluyen además sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racémicas, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que:

R¹ y R² son grupos “arilo” o “heteroarilo”, que pueden estar condensados con 1-2 grupos cicloalquilo, o arilo o heteroarilo adicionales.

Dicho “arilo” o “heteroarilo” puede estar sustituido con 1 hasta 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: “alquilo C₁-C₆”, “alquil C₁-C₆-arilo”, “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-cicloalquilo”, “alqueno C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, grupos amino primarios, secundarios o terciarios o restos amonio cuaternario, “acilo”, “aciloxi”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxicarbonilo”, “arilo”, “heteroarilo”, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxi, sulfonilo, alcoxi, tioalcoxi, trihalometilo, 2-alcoxi-etoxi, 2-(2-alcoxi-etoxi)-etoxi, 2-hidroxi-etoxi, 2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi, 2-(dimetilamino)-etoxi, 2-(2-(dimetilamino)-etoxi)-etoxi, 2-carboxi-etoxi, 2-(2-carboxi-etoxi)-etoxi, carboxi-etoxi, 2-(2-sulfoxi-etoxi)-etoxi, 2-[(2-metoxi-etil)sulfanil]-etoxi, 2-[(2-hidro-carboxi-etil)sulfanil]-etoxi, 2-[(2-carboxi-etil)sulfanil]-etoxi, 2-[(2-sulfoxi-etil)sulfanil]-etoxi y similares.

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, “alquilo C₁-C₆”, tal como, *por ej.*, hidroximetilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, carboxi-etilo, (aminocarbonil)metilo, 2-carboxi-etilo, 2-aminocarboni-etilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 3-guanidinopropilo y similares, “alquil C₁-C₆-arilo”, tal como, *por ej.*, fenilmetilo, 2-fenil-etilo, hidroxil(fenil)metilo y similares, “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, tal como, *por ej.*, (imidazol-4-il)metilo, (indol-3-il)metilo, (pirid-2-il)metilo, (pirid-3-il)metil, (pirid-4-il)metilo, (tien-2-il)-metilo, (tien-3-il)metilo y similares, “alqueno C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”. Se prefieren H y “alquilo C₁-C₆”, como un grupo metilo o etilo.

R⁴ y R⁵ se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede contener 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, arilo, heteroarilo, alquil C₁-C₆-arilo, alquil C₁-C₆-heteroarilo y similares.

En forma alternativa, R⁴ y R⁵ pueden formar junto con el átomo de N - al cual están unidos - un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales. Dichos heteroátomos se

seleccionan, preferiblemente, de N, S y O. Dicho anillo heterocíclico puede estar condensado en forma opcional con un arilo, heteroarilo o anillo cicloalquilo saturado o insaturado de 3-8 miembros.

De acuerdo con una realización adicional, R^4 puede ser H o alquilo C_1-C_6 , y R^5 puede ser $N=CR^6R^7$, en el que:

R^6 es un "arilo" o un grupo "heteroarilo" sustituido en forma opcional con desde 1 hasta 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en "alquilo C_1-C_6 ", "alquil C_1-C_6 -arilo", "alquil C_1-C_6 -heteroarilo", "alquenilo C_2-C_6 ", "alquinilo C_2-C_6 ", grupos amino primarios, secundarios o terciarios, "acilo", "aciloxi", "acilamino", "amino-carbonilo", "alcoxicarbonilo", "arilo", "heteroarilo", carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxi, sulfonilo, alcoxi, tioalcoxi, trihalometilo, 2-alcoxietoxi, 2-(2-alcoxietoxi)etoxi, 2-hidroxietoxi, 2-(2-hidroxietoxi)etoxi, 2-(dimetilamino)etoxi, 2-(2-(dimetil-amino)etoxi)etoxi, 2-carboxietoxi, 2-(2-carboxietoxi)etoxi, carboximetoxi, 2-sulfoxietoxi, 2-(2-sulfoxietoxi)etoxi, 2-[(2-metoxietil)sulfanil]etoxi, 2-[(2-hidroxietil)-sulfanil]-etoxi, 2-[(2-carboxietil)sulfanil]etoxi, 2-[(2-carboximetil)-sulfanil]etoxi, 2-[(2-sulfoxietil)sulfanil]etoxi y similares;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, "alquilo C_1-C_6 ", "alquil C_1-C_6 -arilo", "alquil C_1-C_6 -heteroarilo", "alquenilo C_2-C_6 ", "alquinilo C_2-C_6 ", "acilo", "aminocarbonilo", "alcoxicarbonilo", "arilo", "heteroarilo", carboxilo, ciano, sulfonilo y similares.

En forma alternativa, R^6 y R^7 pueden formar junto con el átomo de C al cual están unidos un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, S y O y que está condensado en forma opcional con un arilo, heteroarilo o anillo cicloalquilo saturado o insaturado de 3-8 miembros.

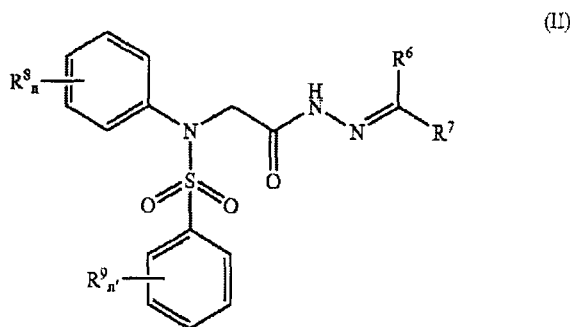
Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I son apropiados para la modulación de la función de la oxitocina y/o vasopresina (en particular la V_{1a}), permitiendo de este modo en forma específica el tratamiento y/o prevención de trastornos que están mediados por el receptor de oxitocina y/o vasopresina. Dicho tratamiento incluye la modulación - en particular la regulación por disminución o el antagonismo - del receptor de oxitocina y/o vasopresina.

Más específicamente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento del trabajo de parto prematuro, parto prematuro, dismenorrea, secreción inapropiada de vasopresina, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, hipertensión ocular y para interrumpir el trabajo de parto antes del parto por cesárea. Los compuestos de la presente invención son en particular útiles para el tratamiento del trabajo de parto prematuro, parto prematuro, dismenorrea.

Los grupos R^1 y R^2 preferidos son los anillos arilo y heteroarilo, en los que cualquiera o ambos de los anillos están sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógenos, ciano, alquilo C_1-C_6 , aminas primarias y secundarias o grupos alcoxi C_1-C_6 . Los sustituyentes particularmente preferidos son grupos alcoxi tales como, por ejemplo, metoxi, grupos etoxi y grupos etoxi sustituidos tales como, por ejemplo, 2-alcoxietoxi, 2-(2-alcoxietoxi)etoxi, 2-hidroxietoxi, 2-(2-hidroxietoxi)etoxi, 2-(dimetilamino)etoxi, 2-(2-(dimetilamino)etoxi)-etoxi, 2-carboxietoxi, 2-(2-carboxietoxi)etoxi, carboximetoxi, 2-sulfoxietoxi, 2-(2-sulfoxietoxi)etoxi, 2-[(2-metoxietil)sulfanil]etoxi, 2-[(2-hidroxietil)sulfanil]etoxi, 2-[(2-carboxietil)sulfanil]etoxi, 2-[(2-carboximetil)sulfanil]etoxi, 2-[(2-sulfoxietil)sulfanil]etoxi.

Los derivados preferidos de sulfanilida son compuestos de acuerdo con la Fórmula I, en los que R^1 y R^2 son arilo sustituido o no sustituido y más particularmente se prefieren las sulfanilidas de Fórmula I en las que R^1 y R^2 son fenilo no sustituido o sustituido.

Las sulfanilidas particularmente preferidas son compuestos de acuerdo con la Fórmula I en las que R^1 y R^2 son anillos fenilo sustituidos o no sustituidos, R^3 y R^4 son H, y R^5 es un grupo $N=CR^6R^7$, dando de este modo las sulfanilidas de la Fórmula II:



La Fórmula (II) comprende también formas tautoméricas tales como, por ejemplo, la forma ceto-enólica del grupo carbonilo o las diferentes formas del grupo $N=CR^6R^7$, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas

como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racémicas, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. En la Fórmula (II) los sustituyentes son los siguientes:

R⁶ es un grupo "arilo" o "heteroarilo".

R⁷ de la Fórmula II se selecciona del grupo que consiste en H, "alquilo C₁-C₆", "alquil C₁-C₆-arilo", "alquil C₁-C₆-heteroarilo", "alquil C₁C₆-cicloalquilo", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "acilo", "aminocarbonilo", "alcoxi-carbonilo", "arilo", "heteroarilo", carboxilo, ciano, sulfonilo.

En forma alternativa, R⁶ y R⁷ forman junto con el átomo de C al que están unidos un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, S y O y que puede estar condensado con un arilo, heteroarilo o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros.

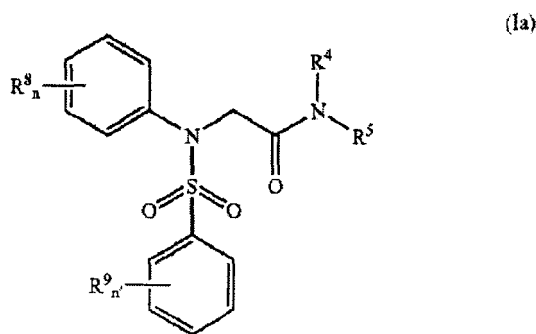
Otros derivados de sulfanilida particularmente preferidos de Fórmula II son compuestos en los que R⁶ es un fenilo y R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; o R⁶ y R⁷ forman juntos un grupo tetrahydroisoquinolina u oxindol. Los compuestos más preferidos de Fórmula II son aquellos en los que R⁶ y R⁷ son juntos un grupo oxindol.

R⁸ y R⁹ se seleccionan del grupo que consiste en "alquilo C₁-C₆", "alquil C₁-C₆-arilo", "alquil C₁-C₆-heteroarilo", "alquil C₁C₆-cicloalquilo", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", grupos amino primarios, secundarios o terciarios o restos amonio cuaternario, "acilo", "aciloxi", "acilamino", "aminocarbonilo", "alcoxicarbonilo", "arilo", "heteroarilo", carbonilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxi, sulfonilo, alcoxi C₁-C₆, tioalcoxi, con la salvedad de que R⁸ no sea un resto carbonilo en la posición 2 (orto).

En forma alternativa, 2 sustituyentes de R⁸ y/o de R⁹ pueden sufrir cierre del anillo, en particular cuando están involucrados sustituyentes funcionales vecinos, formando de este modo, por ej., lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, aminales formados por cierre del anillo, por ejemplo, en un esfuerzo por obtener un grupo protector. n y n' se seleccionan independientemente de 1 a 5.

Los R⁸ y R⁹ más preferidos son halógeno, grupos alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆. Particularmente se prefieren grupos alcoxi tales como, por ejemplo, metoxi, grupos etoxi y grupos etoxi sustituidos tales como, por ejemplo, 2-alcoxi-etoxi, 2-(2-alcoxi-etoxi)etoxi, 2-hidroxietoxi, 2-(2-hidroxietoxi)etoxi, 2-(dimetilamino)etoxi, 2-(2-(dimetilamino)etoxi)etoxi, 2-carboxietoxi, 2-(2-carboxietoxi)etoxi, carboximetoxi, 2-sulfoxietoxi, 2-(2-sulfoxietoxi)etoxi, 2-[(2-metoxietil)sulfanil]etoxi, 2-[(2-hidroxietil)-sulfanil]etoxi, 2-[(2-carboxietil)sulfanil]etoxi, 2-[(2-carboximetil)-sulfanil]etoxi, 2-[(2-sulfoxietil)sulfanil]etoxi.

Otras sulfanilidas particularmente preferidas son compuestos de acuerdo con la Fórmula I en las que R¹ y R² son anillos fenilo sustituidos o no sustituidos, R³ es H, dando de este modo sulfanilidas de la Fórmula Ia:



R⁴ y R⁵ de la Fórmula Ia se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, "alquilo C₁-C₆", "alquil C₁-C₆-arilo", "alquil C₁-C₆-heteroarilo", "alquil C₁C₆-cicloalquilo", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "acilo", "aminocarbonilo", "alcoxicarbonilo", "arilo", "heteroarilo", carboxilo, ciano, sulfonilo.

En forma alternativa, R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de C al que están unidos un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, S y O y que puede estar condensado con un arilo, heteroarilo o anillo cicloalquilo de 3-8 miembros.

Otros derivados de sulfanilida particularmente preferidos de Fórmula Ia son compuestos en los que R⁴ es hidrógeno o "alquilo C₁-C₆", y R⁵ es una acetamida, amida propiónica, resto de ácido propiónico, que está sustituido por "alquilo C₁-C₆", "alcoxi C₁-C₆", "alquil C₁-C₆-arilo", "alquil C₁-C₆-heteroarilo", "alquil C₁C₆-cicloalquilo". En forma alternativa los compuestos preferidos de Fórmula (Ia) son aquellos en los que R⁴ y R⁵ forman juntos un anillo de pirrolidina, piperidina, tetrahydroisoquinolina, isoindol o indol, que opcionalmente porta una acetamida, amida propiónica o resto de ácido propiónico y que puede estar sustituido por "alquilo C₁-C₆", "alcoxi C₁-C₆", "alquil C₁-C₆-arilo", "alquil C₁-C₆-heteroarilo", "alquil C₁C₆-cicloalquilo".

R⁸ y R⁹ se seleccionan del grupo que consiste en “alquilo C₁-C₆”, “alquil C₁-C₆-arilo”, “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alqueno C₂-C₆”, “alquino C₂-C₆”, grupos amino primarios, secundarios o terciarios o restos amonio cuaternario, “acilo”, “acilo”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxycarbonilo”, “arilo”, “heteroarilo”, carbonilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxilo, sulfonilo, alcoxi C₁-C₆, tioalcoxi.

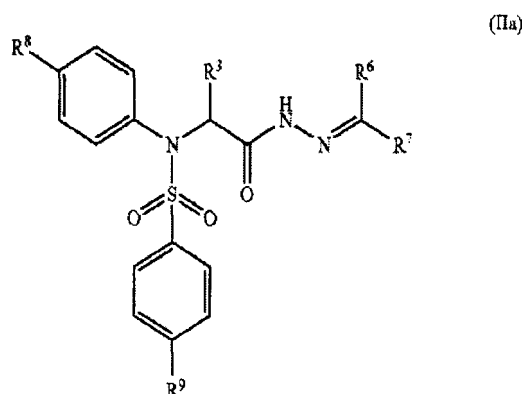
En forma alternativa, R⁸ y R⁹ también puede sufrir cierre del anillo, en particular cuando están involucrados sustituyentes funcionales vecinos, formando de este modo, por ej., lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, aminaes formados por cierre del anillo, por ejemplo en un esfuerzo por obtener un grupo protector. n y n' se seleccionan en forma independiente de 1 a 5.

Los R⁸ y R⁹ más preferidos son halógeno, alquilo C₁-C₆ o grupos alcoxi C₁-C₆. Particularmente se prefieren grupos alcoxi tales como, por ejemplo, metoxi, grupos etoxi y grupos etoxi sustituidos tales como, por ejemplo, 2-alcoxi-etoxi, 2-(2-alcoxi-etoxi)etoxi, 2-hidroxietoxi, 2-(2-hidroxietoxi)etoxi, 2-(dimetilamino)etoxi, 2-(2-(dimetil-amino)etoxi)etoxi, 2-carboxietoxi, 2-(2-carboxietoxi)etoxi, carboximetoxi, 2-sulfoxietoxi, 2-(2-sulfoxietoxi)etoxi, 2-[(2-metoxietil)sulfanil]etoxi, 2-[(2-hidroxietil)-sulfanil]etoxi, 2-[(2-carboxietil)sulfanil]etoxi, 2-[(2-carboximetil)-sulfanil]etoxi, 2-[(2-sulfoxietil)sulfanil]etoxi.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de compuestos de Fórmulas I, Ia y II que contienen un residuo básico tal como, por ejemplo, una amina primaria, secundaria o terciaria o un resto piridilo, son sales de adición con ácido formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables como hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrógeno fosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metansulfonato, bencensulfonato y sales de *para*-toluensulfonato.

Los compuestos de Fórmulas I, Ia y II pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden existir como enantiómeros o diastereoisómeros. Debe entenderse que la invención incluye tanto mezclas como isómeros o enantiómeros individuales separados de los compuestos de Fórmula I y Fórmula II. En una realización particularmente preferida los derivados de sulfanilida de acuerdo con la Fórmula I o Fórmula II que contienen un centro asimétrico se obtienen en un exceso enantiomérico de por lo menos 52% de ee, preferiblemente de por lo menos 92-98% de ee. Además, ambas mezclas y los isómeros geométricos E/Z separados individuales con respecto a los derivados de sulfanilida de la presente invención, por ejemplo hidrazonas de Fórmula II en las que R⁸ y R⁹ son diferentes entre sí, están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Las formas tautoméricas con respecto a las sulfanilidas de la presente invención, tales como las presentes en las hidrazonas o en las formas ceto-enólicas del carbonilo de los compuestos de Fórmula II, también están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención consiste en los compuestos realmente novedosos de Fórmula I. Estos se especifican con las Fórmulas (IIa) y (Ib) siguientes:



en la que:

R³ es o bien H o “alquilo C₁-C₆”, con más preferencia H.

R⁶, R⁷ de la Fórmula II se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, “alquilo C₁-C₆”, “alquil C₁-C₆-arilo”, “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-cicloalquilo”, “alqueno C₂-C₆”, “alquino C₂-C₆”, “acilo”, “aminocarbonilo”, “alcoxycarbonilo”, “arilo”, “heteroarilo”, carboxilo, ciano, sulfonilo.

En forma alternativa, R⁶ y R⁷ forman junto con el átomo de C al que están unidos un anillo cíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, S y O y que puede estar condensado con un arilo, heteroarilo o anillo cicloalquilo de 3-8 miembros.

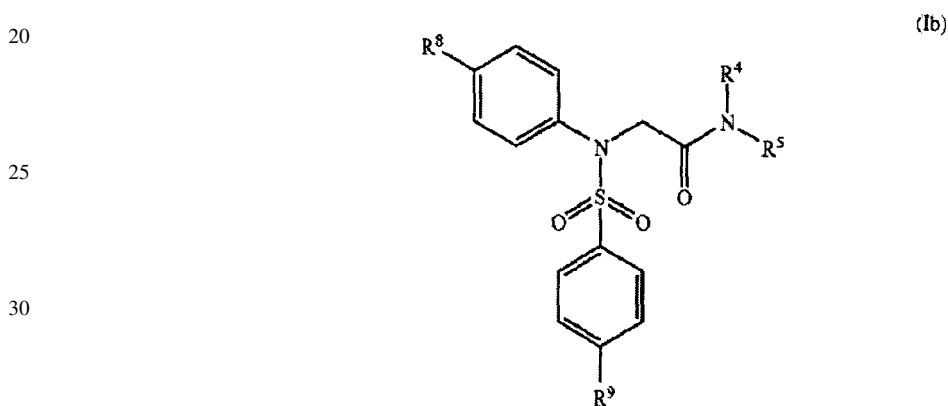
ES 2 340 362 T3

Otros derivados de sulfanilida particularmente preferidos de Fórmula II son compuestos en los que R⁶ es fenilo y R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; o R⁶ y R⁷ forman juntos un grupo tetrahydroisoquinolina u oxindol. Los compuestos más preferidos de Fórmula IIa son aquellos en los que R⁶ y R⁷ forman juntos un anillo oxindol.

5 R⁸ es H, halógeno o "alquilo C₁-C₆".

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en -X-(alquil C₁-C₆)-Y, en el que X es un enlace, O, NR, -CONR; Y es un cicloalquilo de 3-8 miembros, un cicloalquilo de 3-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, arilo, heteroarilo, OR, NRR', -(C=O)-NRR', siendo R, R' independientemente H, "alquilo C₁-C₆", "alquil C₁-C₆-arilo", "alquil C₁-C₆-heteroarilo", "alquil C₁-C₆-cicloalquilo", "alcoxi C₁-C₆" o R, R' forman junto con el átomo de N - al que están unidos - un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, S y O y que puede estar condensado con un arilo, heteroarilo o anillo cicloalquilo de 3-8 miembros.

15 Los compuestos novedosos de Fórmula Ib son los siguientes:



R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de H, halógeno, "alcoxi C₁-C₆" o "alquilo C₁-C₆".

40 R⁴ es hidrógeno o "alquilo C₁-C₆" y R⁵ es una acetamida, una amida propiónica, un resto de ácido propiónico, que está sustituido por "alquilo C₁-C₆", "alquil C₁-C₆-arilo", "alquil C₁-C₆-heteroarilo", "alcoxi C₁-C₆".

45 En forma alternativa, R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno - al que están unidos - un anillo de pirrolidina, piperidina, tetrahydroisoquinolina, isoindol o indol que porta una acetamida, una amida propiónica o un resto de ácido propiónico. Dicha acetamida, amida propiónica o resto de ácido propiónico pueden estar sustituidos por "alquilo C₁-C₆", "alquil C₁-C₆-arilo", "alquil C₁-C₆-heteroarilo", "alcoxi C₁-C₆".

50 Los ejemplos específicos de los compuestos de Fórmula I incluyen los siguientes:

4-etoxi-N-(2-((2E)-2-[1-(2-hidroxifenil)etiliden]hidrazino)-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)-bencensulfonamida

55 4-etoxi-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}bencensulfonamida

4-etoxi-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno]hidrazino}etil}-N-fenilbencensulfonamida

60 4-etoxi-N-[2-((2E)-2-{5-[hidroxi(oxido)amino]-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden}hidrazino)-2-oxoetil]-N-fenilbencensulfonamida

4-etoxi-N-{2-[(2E)-2-(5-yodo-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-2-oxoetil}-N-fenilbencensulfonamida

65 4-etoxi-N-(hidrazino-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-1-naftalensulfonamida

ES 2 340 362 T3

- N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-1-naftalensulfonamida
- 4-cloro-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-1-bencensulfonamida
- 4-metoxi-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-1-bencensulfonamida
- 4-metil-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-1-bencensulfonamida
- 4-ciano-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-1-bencensulfonamida
- 4-etoxi-N-{2-[(2Z)-2-(2-fluorobenciliden)-hidrazino]-2-oxoetil}-N-(4-metilfenil)-bencensulfonamida
- ácido (3E)-3-[[[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metilnilino]acetil]hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfónico
- N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida
- N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-4-fenoxibencensulfonamida
- 4-etoxi-N-{2-[(2Z)-2-(2-hidroxibenciliden)-hidrazino]-2-oxoetil}-N-(4-metilfenil)-bencensulfonamida
- N-(2-{(2Z)-2-[4-(dietilamino)-2-hidroxibenciliden]hidrazino}-2-oxoetil)-4-etoxi-N-(4-metilfenil)-bencensulfonamida
- 4-etoxi-N-{2-[(2Z)-2-(2-hidroxi-1-naftil)metilen]hidrazino}-2-oxoetil}-N-(4-metilfenil)-bencensulfonamida
- 4-etoxi-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)-hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 4'-metoxi-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida
- 4-etoxi-N-{2-[(2Z)-2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]-2-oxoetil}-N-(4-metilfenil)-bencensulfonamida
- N-(2-{(2E)-2-[1-(2,4-dihidroxifenil)etiliden]hidrazino}-2-oxoetil)-4-etoxi-N-(4-metilfenil)-bencensulfonamida
- 3,4-dimetoxi-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 4-etoxi-N-(2-{(2Z)-2-[1-(2-hidroxi-1-naftil)etilen]hidrazino}-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)-bencensulfonamida
- 4-etoxi-N-(2-{(2E)-2-[1-(2-hidroxi-1-naftil)etilen]hidrazino}-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)-bencensulfonamida
- 4-terc-butil-N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}bencensulfonamida
- N-(4-clorofenil)-3,4-dimetoxi-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 4-terc-butil-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}bencensulfonamida
- N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-4-propilbencensulfonamida
- 4-butoxi-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 4-butoxi-N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}bencensulfonamida

ES 2 340 362 T3

- N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-4-propilbencensulfonamida
- 5 N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-4-propilbencensulfonamida
- N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-4-propilbencenosulfonamida
- 10 N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-2-tiofensulfonamida
- N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-2-tiofensulfonamida
- 15 N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-hidroxibenciliden)hidrazino]-2-oxoetil}-3,4-dimetoxibencensulfonamida
- N-(4-clorofenil)-4-etoxi-N-{2-[(2E)-2-(2-hidroxibenciliden)hidrazino]-2-oxoetil}-bencensulfonamida
- N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-4-terc-pentilbencensulfonamida
- 20 N-(4-clorofenil)-4-etoxi-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}bencensulfonamida
- N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-etil}bencensulfonamida
- 25 N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-etil}-4-propilbencensulfonamida
- 4-etoxi-N-{1-metil-2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-etil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida
- 30 4-etoxi-N-{1-(hidroximetil)-2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida
- 35 N-(4-clorofenil)-4-etoxi-N-{2-[(2E)-2-(1H-imidazol-2-ilmetilen)hidrazino]-2-oxoetil}bencensulfonamida
- N-(4-clorofenil)-4-etoxi-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-piridinilmetilen)hidrazino]etil}-bencensulfonamida
- 4-fluoro-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 40 4-fluoro-N-{2-[(2E)-2-(2-hidroxibenciliden)hidrazino]-2-oxoetil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida
- 4-etoxi-N-{2-[(2E)-2-(2-[hidroxi(oxido)amino]benciliden)hidrazino]-2-oxoetil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida
- 45 N-{2-[(2E)-2-(2-aminobenciliden)hidrazino]-2-oxoetil}-4-etoxi-N-(4-metilfenil)-bencensulfonamida
- N-(2-{(E)-[2-(2-{[(4-etoxifenil)sulfonil]-4-metilnilino]acetil)hidrazono]metil}fenil)-acetamida
- 50 N-(4-clorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)etoxi]-N-{2-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- N-(4-metilfenil)-4-[2-(4-morfolinil)etoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 55 N-(4-clorofenil)-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 60 4-[2-(dimetilamino)etoxi]-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[2-(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 4-[3-(dimetilamino)propoxi]-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[2-(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 65 N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

ES 2 340 362 T3

- N-(4-clorofenil)-4-etoxi-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-pirrol[3,2-c]-piridin-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 5 N-(4-clorofenil)-4-{[2-(4-morfolinil)etil]amino}-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 3-{4-[4-(metil{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-anilino)sulfonil]fenil}propanamida
- 10 N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-etil}-4-(2-tienilmetoxi)bencensulfonamida
- N-(4-clorofenil)-4-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 15 N-(4-clorofenil)-4-(2-metoxietoxi)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 20 N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-etil}-4-[3-(3-piridinil)propoxi]bencensulfonamida
- N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-etil}-4-[3-(2-piridinil)propoxi]bencensulfonamida
- 25 4-(2-metoxietoxi)-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[2-(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 4-etoxi-N-{2-[(2E)-2-(1H-indol-3-ilmetilen)hidrazino]-2-oxoetil}-N-(4-metilfenil)-bencensulfonamida
- 30 4-etoxi-N-(2-{(2E)-2-[(2-metil-1H-indol-3-il)metilen]hidrazino}-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida
- N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-pirrol[3,2-c]piridin-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 35 ácido (3Z)-3-({[4-cloro({4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}sulfonil)anilino]acetil}-hidrazono)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxílico
- (3Z)-3-({[4-cloro({4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}sulfonil)anilino]acetil}hidrazono)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxilato de metilo
- 40 4-etoxi-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-N-(2-pirimidinil)bencensulfonamida
- 3-{4-[4-cloro{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-etil}anilino)sulfonil]fenil}-N-[3-(dimetilamino)propil]propanamida
- 45 N-(4-clorofenil)-4-[3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxopropil]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 50 3-(benciloxi)-2-[(4-cloro[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]anilino)acetil]amino]-propanamida
- 3-(benciloxi)-2-[(4-cloro(fenilsulfonil)anilino)acetil]amino]propanamida
- 2-[(4-etoxifenil)sulfonil]-4-metilanolilino]acetil]amino]-2-fenilacetamida
- 55 3-(3,4-diclorofenil)-2-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-metoxianilino]acetil]amino]-propanamida
- 2-[2-[(4-etoxifenil)sulfonil]-4-metoxianilino]acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinil]acetamida
- 60 2-[(4-etoxifenil)sulfonil]-4-metoxianilino]acetil]-1-isoindolincarboxamida
- 2-[2-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-4-metoxianilino]acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinil]acetamida
- N-({4-cloro[4-etoxifenil)sulfonil]anilino}acetil)valina
- 65 2-[(4-etoxifenil)sulfonil]-4-fluoroanilino]acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)propanamida
- 2-[(4-etoxifenil)sulfonil]-4-fluoroanilino]acetil]amino]-2-fenilacetamida

ES 2 340 362 T3

N-(((3,4-dimetoxifenil)sulfonil)-4-fluoroanilino)acetil)valina

1-(((4-etoxifenil)sulfonil)-4-metilanilino)acetil)-5-fenil-2-pirrolidincarboxamida

2-[2-(((4-etoxifenil)sulfonil)anilino)acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinil]-acetamida

2-[2-(((4-etoxifenil)sulfonil)-4-metilanilino)acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinil]-acetamida

2-[(((4-etoxifenil)sulfonil)-4-metoxilanilino)acetil)amino]-4-fenilbutanamida

2-[(((4-etoxifenil)sulfonil)-4-metoxilanilino)acetil)1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxamida

2-[(((4-etoxifenil)sulfonil)-4-metoxilanilino)acetil)amino]-3-(1H-indol-3-il)-propanamida

1-(((4-etoxifenil)sulfonil)-4-fluorolanilino)acetil)-5-fenil-2-pirrolidincarboxamida

3-(3,4-diclorofenil)-2-([4-fluoro(fenilsulfonil)anilino]acetil)amino)propanamida

Otro objetivo de la presente invención es un proceso para preparar los derivados de sulfanilida de acuerdo con la Fórmula I, Ia, Ib y Fórmula II así como IIa.

Los derivados de sulfanilida ejemplificados en esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles o previamente descritos usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes, etc.) también pueden usarse otras condiciones experimentales salvo que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por una persona con experiencia en la técnica por procedimientos de optimización de rutina.

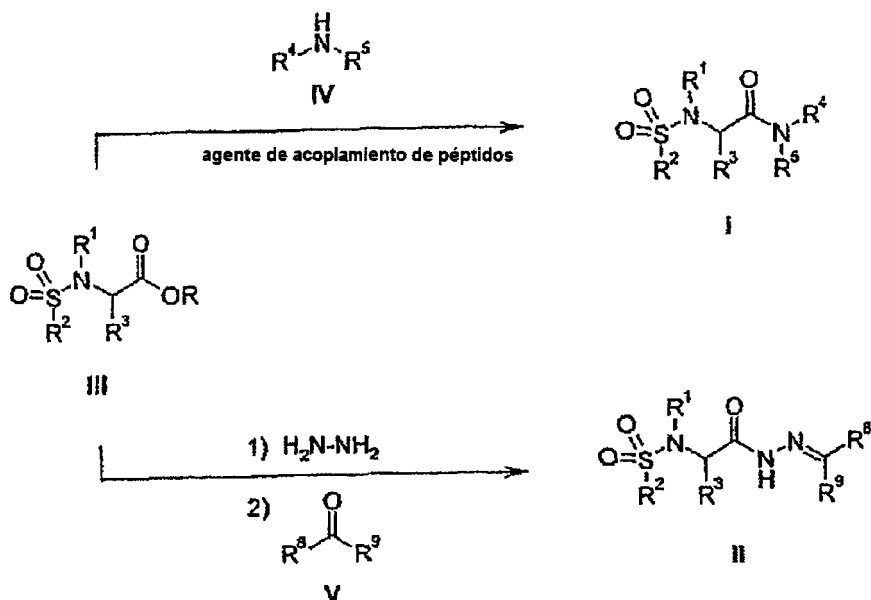
Generalmente, los derivados de sulfanilida de acuerdo con la Fórmula general I y/o II pueden obtenerse por varios procesos, usando tanto protocolos químicos de fase en solución o de fase sólida. Dependiendo de la naturaleza de R^1 - R^9 , ciertos procesos, en algunos casos, se preferirán sobre otros, y se supone que la elección del proceso más apropiado será conocida por el experto en la técnica.

De acuerdo con un proceso, derivados de sulfanilida de acuerdo con la Fórmula general I, en la que $C(O)-NR^4R^5$ representa un resto amida, con R^4 y R^5 definidos como antes, se preparan a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos III ($R = H$) y aminas primarias o secundarias IV, siguiendo protocolos químicos de fase en solución tal como se describe en los Ejemplos y se muestra en el Esquema 1, usando condiciones y métodos conocidos por los expertos en la técnica para preparar un enlace amida a partir de una amina y un ácido carboxílico o derivado de ácido carboxílico, con agentes estándar de acoplamiento de péptidos, tales como, por ej., DIC, EDC, TBTU, DECP u otros.

De acuerdo con otro proceso, derivados de sulfanilida de acuerdo con la Fórmula general I, en la que $C(O)-NR^4R^5$ representa un resto acil hidrazona $C(O)-NH-N=CR^8R^9$ (Fórmula II general), donde R^8 y R^9 se definen como anteriormente, se preparan a partir de los correspondientes ésteres de alquilo C_1-C_6 III ($R = Me$, por ejemplo), los que primero se convierten a las correspondientes hidrazidas por tratamiento con hidrazina, seguido de reacción con cetonas o aldehídos V, usando protocolos químicos estándar de fase en solución tales como los descritos en los Ejemplos y que se muestran en el Esquema 1. Las cetonas o aldehídos V, son o bien comerciales o pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles de acuerdo con procedimientos publicados en la literatura (véase, *por ej.*, Rivalle, C; Bisagni, E. *J. Heterocyclic Chem.* 1991, 34, 441. Deady, L. W.; Kaye, A. J.; Finlay, G. J.; Baguley, B. C; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2040), protocolos estándar, como se describe a continuación en los Ejemplos, o por aplicación de otros métodos actuales conocidos por el experto practicante en la técnica.

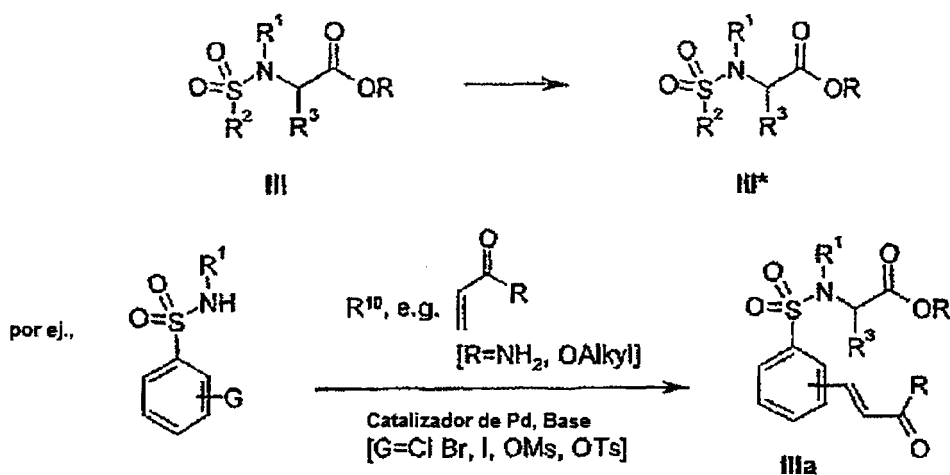
Otros derivados de Fórmula I y/o de Fórmula II se preparan usando modificaciones conocidas a la secuencia de reacciones del Esquema 1.

Esquema 1



Los compuestos de Fórmula III pueden convertirse en compuestos alternativos III*, si R_2 es portador de un grupo reactivo apropiado G y empleando técnicas de interconversión apropiadas como se describe en el Esquema 2 y de aquí en adelante en los Ejemplos. G puede sustituirse por cadenas insaturadas activadas, usando reacción de Heck catalizada por Pd en las condiciones de reacción usuales descritas en la literatura como se muestra en el Esquema 2 y se informa de aquí en adelante en los Ejemplos. Esta cadena alquílica sustituida insaturada, tal como en el compuesto IIIa, puede hidrogenarse opcionalmente y transformarse en forma adicional (reducción, saponificación, formación de amida, sustitución, etc.) siguiendo condiciones estándar conocidas para la persona con experiencia en la técnica y como se describe a continuación en los Ejemplos. El intermediario alternativo resultante III* puede convertirse en I o II siguiendo procedimientos descritos en el Esquema 1 y descritos a continuación en los Ejemplos.

Esquema 2



Los compuestos de Fórmula III, en los que los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 son como se los definió con anterioridad, pueden prepararse a partir de los correspondientes *N*-aril- o *N*-heteroaril α -aminoácidos o ésteres de aminoácidos, VI, por sulfonilación con cloruros de aril o heteroaril sulfonilo VII, usando técnicas de síntesis estándar, como se describe a continuación en los ejemplos y se muestra en el Esquema 2. Los cloruros de aril o heteroaril sulfonilo, VII, son o bien

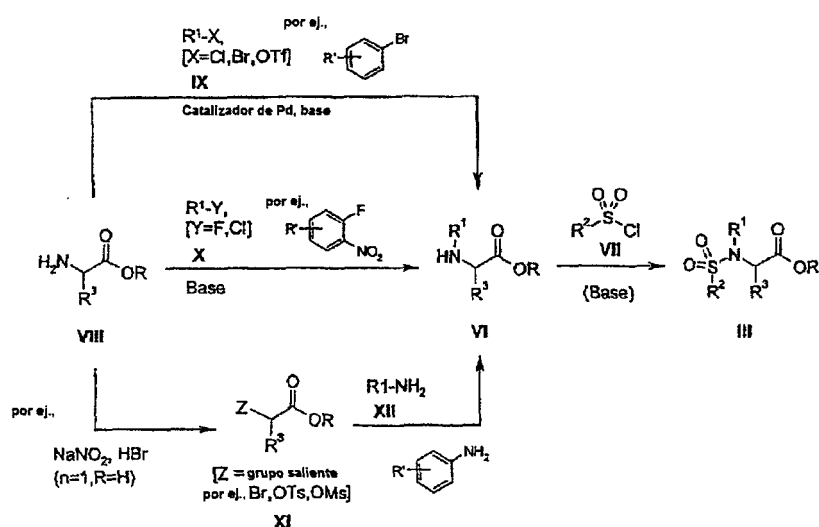
comerciales o pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles de acuerdo con protocolos estándar, tal como por clorosulfonilación (véase, *por ej.*, Ramage, R.; Oreen, I.; Blake, A. J. *Tetrahedron*, 1991, 47, 6353), como se describe a continuación en los ejemplos, o por aplicación de otros métodos actuales conocidos por el experto practicante en la técnica.

Los correspondientes *N*-aril- o *N*-heteroaril α -aminoácidos o ésteres de aminoácidos, VI, pueden prepararse a partir de los correspondientes precursores *N*-no sustituidos VIII, usando una variedad de estrategias de síntesis, de los cuales algunos ejemplos se muestran en el Esquema 3 y se describen de aquí en adelante en los ejemplos. De este modo, el grupo amino de los compuestos de Fórmula VIII puede, por ejemplo, acoplarse en forma cruzada con haluros de arilo o heteroarilo y sulfonatos, IX, usando una base y un catalizador de Pd apropiado, cuya elección correcta dependerá del contexto molecular, como lo apreciará una persona con experiencia en la técnica y como se revisó recientemente en forma extensa (Wolfe, J.P.; Tomori, H.; Sadighi, J.P.; Yin, I.; Buchwald, S.L. *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 1158). Los precursores *N*-no sustituidos VIII son α -aminoácidos notablemente naturales y/o sintéticos, que incluyen Glicina, Serina, Tirosina, Alanina, Valina, Leucina, etc.

En forma alternativa, para tener acceso a los compuestos de Fórmula general VI, los compuestos de Fórmula VIII pueden hacerse reaccionar con fluoruros y/o cloruros de arilo o heteroarilo deficientes en electrones, X, en condiciones apropiadas para las reacciones del tipo S_NAr . Si el componente arilo de X contiene un grupo nitro, como se muestra en el Esquema 3 y se describe de aquí en adelante en los ejemplos, el compuesto resultante VI puede destinarse en forma opcional para la reducción del grupo nitro y funcionalización adicional (acilación, sulfonilación, alquilación) del grupo amino primario resultante, antes de convertirse finalmente en III por sulfonilación con VII.

Como alternativa adicional, los compuestos de Fórmula general VI pueden prepararse a partir de los correspondientes precursores de Fórmula general XI que contienen un grupo saliente apropiado Z, por desplazamiento de éste último con aril o heteroaril aminas (*por ej.* anilinas), XII, en condiciones estándar conocidas para la persona con experiencia en la técnica. Los compuestos de Fórmula XI son o bien comerciales en sí mismos o fácilmente accesibles a partir de materiales de partida comerciales. En un abordaje de síntesis particularmente preferido, los compuestos de Fórmula XI en los que $Z = Br$ y $n = 1$ se elaboran a partir de α -aminoácidos con cadena lateral protegida en forma apropiada por tratamiento con $NaNO_2$ y HBr , como se muestra en el Esquema 3 y se describe de aquí en adelante en los ejemplos (ver *por ej.*, Souers, A.J.; Schuerer, S.; Kwack, H.; Virgilio, A.A.; Eilman, J.A. *Synthesis*, 1999, 583).

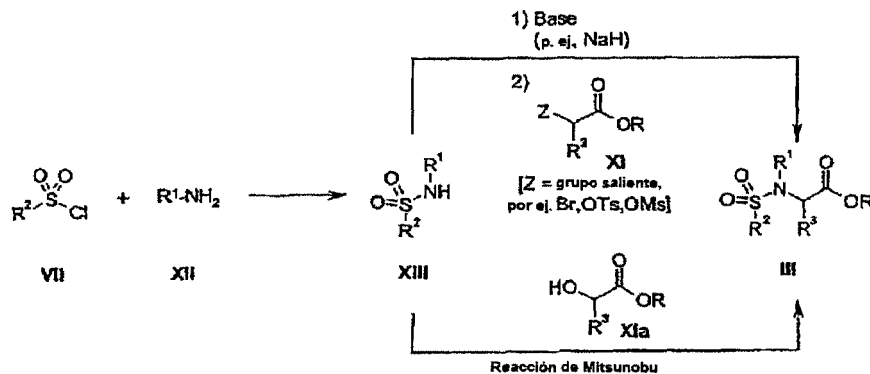
Esquema 3



Como alternativa adicional, los compuestos de Fórmula general III pueden prepararse a partir de intermediarios de Fórmula general XI (véase el Esquema 2) que contienen un grupo saliente apropiado Z, por desplazamiento de éste último, con aniones preformados de aril o heteroaril aminas *N*-sulfoniladas o heteroaril aminas, XIII, usando técnicas de síntesis estándar como se muestra en el Esquema 4 y descritos a continuación en los ejemplos. En forma alternativa,

los compuestos de Fórmula general III pueden prepararse a partir de aril o heteroaril aminas *N*-sulfoniladas o heteroaril aminas, XIII, con intermediarios de Fórmula general XIa por reacción de Mitsunobu, usando condiciones de reacción estándar, como se describe en el Esquema 4.

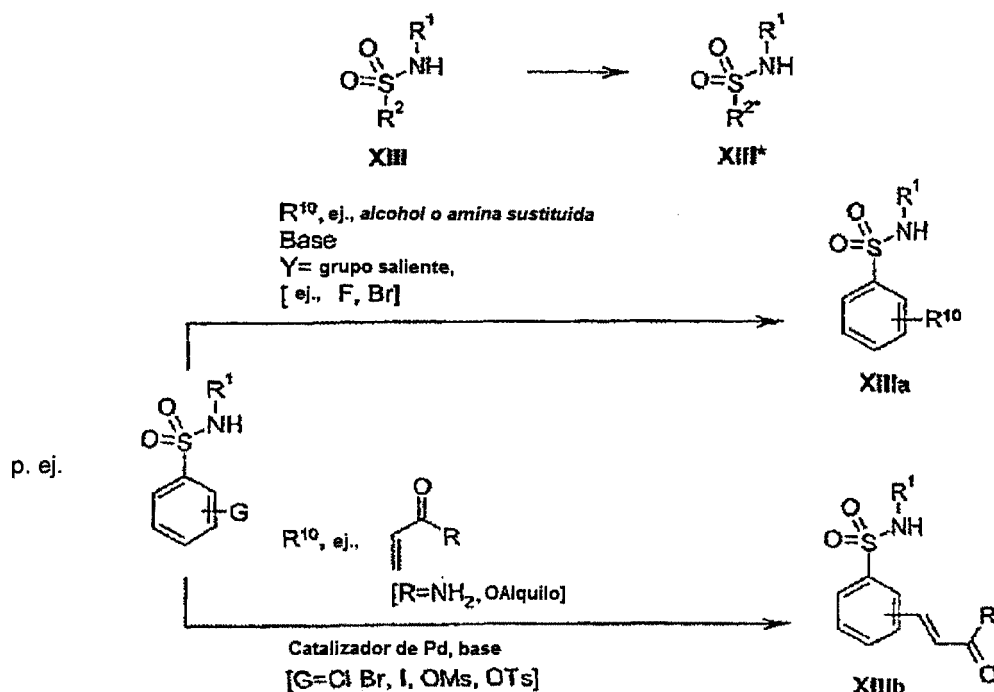
Esquema 4



Dichas aril o heteroaril aminas *N*-sulfoniladas o heteroaril aminas, XIII, se obtienen a partir de reacciones entre cloruros de aril o heteroaril sulfonilo, VII, y aril o heteroaril aminas, XII, usando condiciones y métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica para formar un enlace sulfonamida a partir de una amina y un cloruro de sulfonilo, como se muestra en el Esquema 4 y se describe a continuación en los ejemplos.

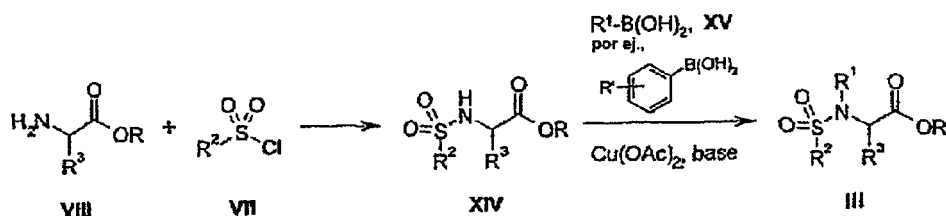
De acuerdo con otro proceso general, el intermediario XIII puede convertirse en el intermediario alternativo XIII*, si R_2 porta un grupo reactivo apropiado G y empleando técnicas de interconversión apropiadas como se describe en el Esquema 5 y de aquí en adelante en los ejemplos. En condiciones apropiadas para reacciones del tipo $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$, G puede ser desplazado por aniones preformados del alcohol o amina apropiada R^{10} , como se muestra en el Esquema 5 (compuesto XIIIb) y se describe a continuación en los ejemplos. En forma alternativa, G puede sustituirse por cadenas insaturadas activadas, usando reacción de Heck catalizada con Pd en las condiciones de reacción usuales descritas en la literatura como se muestra en el Esquema 5 y se informa de aquí en adelante en los ejemplos. Esta cadena alquílica sustituida insaturada, tal como en el compuesto XIIIb, puede hidrogenarse opcionalmente y también transformarse (reducción, saponificación, formación de amida, sustitución, etc.) siguiendo condiciones estándar bien conocidas para la persona con experiencia en la técnica y como se describe a continuación en los ejemplos. El intermediario alternativo resultante XIII o XIII* puede convertirse en III siguiendo procedimientos descritos en el Esquema 5 y descritos a continuación en los ejemplos.

Esquema 5



De acuerdo con otro proceso, los compuestos de Fórmula III, en los que los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 son como se los definió con anterioridad, se preparan a partir de los correspondientes ésteres de α -aminoácidos N-sulfonilados, XIV ($R = \text{Me}$), por N-arilación, usando metodologías de ácido borónico/cuprato (ver *por ej.*, Combs, A.P. *et al. J. Comb. Chem.*, 2000, 2, 29), como se muestra en el Esquema 6 y se describe de aquí en adelante en los ejemplos. Los ésteres de α -aminoácidos N-sulfonilados apropiados, XIV, se obtienen a partir de reacciones entre cloruros de aril o heteroaril sulfonilo, VII, y ésteres de α -aminoácidos, VIII ($R = \text{Me}$) usando condiciones y métodos conocidos por los expertos en la técnica para formar un enlace sulfonamida a partir de un grupo amino y un cloruro de sulfonilo.

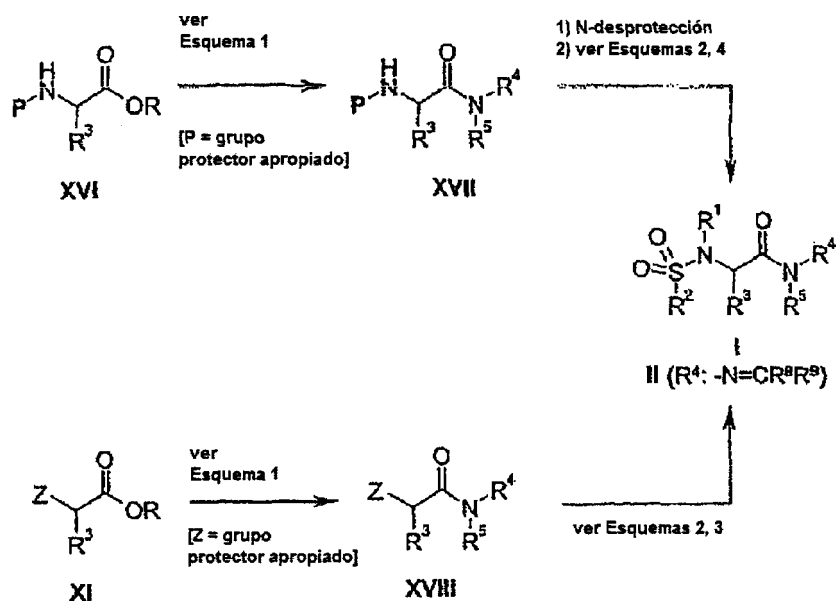
Esquema 6



Los procesos presentados hasta aquí proporcionan compuestos de Fórmulas generales I y II por elaboración inicial de la porción N-terminal del núcleo central del α -aminoácido, seguido de la transformación final del extremo carboxilo-terminal en las correspondientes amidas y/o acilhidrazonas. Como podrá apreciarlo una persona con experiencia en la técnica, puede preferirse en ocasiones, dependiendo del contexto molecular, invertir el orden de la secuencia de reacciones anterior. De este modo, los α -aminoácidos N-protegidos en forma apropiada o los ésteres de aminoácidos, XVI, se someten a las condiciones de reacción definidas en el Esquema 1 y el texto asociado, para dar las correspondientes amidas N-protegidas y/o acil hidrazonas XVII, como se muestra en el Esquema 7. Después de la N-desprotección, los grupos amino libres resultantes se procesan entonces de acuerdo con las condiciones y métodos resumidos en los Esquemas 3 y 6 y el texto asociado con anterioridad, para dar los productos finales de Fórmulas generales I, Ia, Ib, II, IIa.

Por analogía, los compuestos de Fórmula general XI que contienen un grupo saliente apropiado Z, que se encuentran o bien disponibles en el mercado *per se* o son fácilmente accesibles a partir de materiales de partida comerciales, como se describe en el Esquema 3 y el texto asociado, pueden someterse primero a las condiciones de reacción definidas en el Esquema 1 (véase también el texto insertado), para dar las correspondientes amidas y/o acil hidrazonas de Fórmula XVIII, como se muestra en el Esquema 7 abajo. El desplazamiento posterior del grupo saliente Z a partir de los compuestos XVIII, ya sea usando aril o heteroaril aminas (*por ej.* anilinas), XII (Esquema 3), seguido de N-sulfonilación, o usando aniones preformados de aril o heteroaril aminas N-sulfoniladas o heteroaril aminas, XIII (Esquema 4), da los productos finales de Fórmulas generales I, Ia, Ib, II, IIa.

Esquema 7

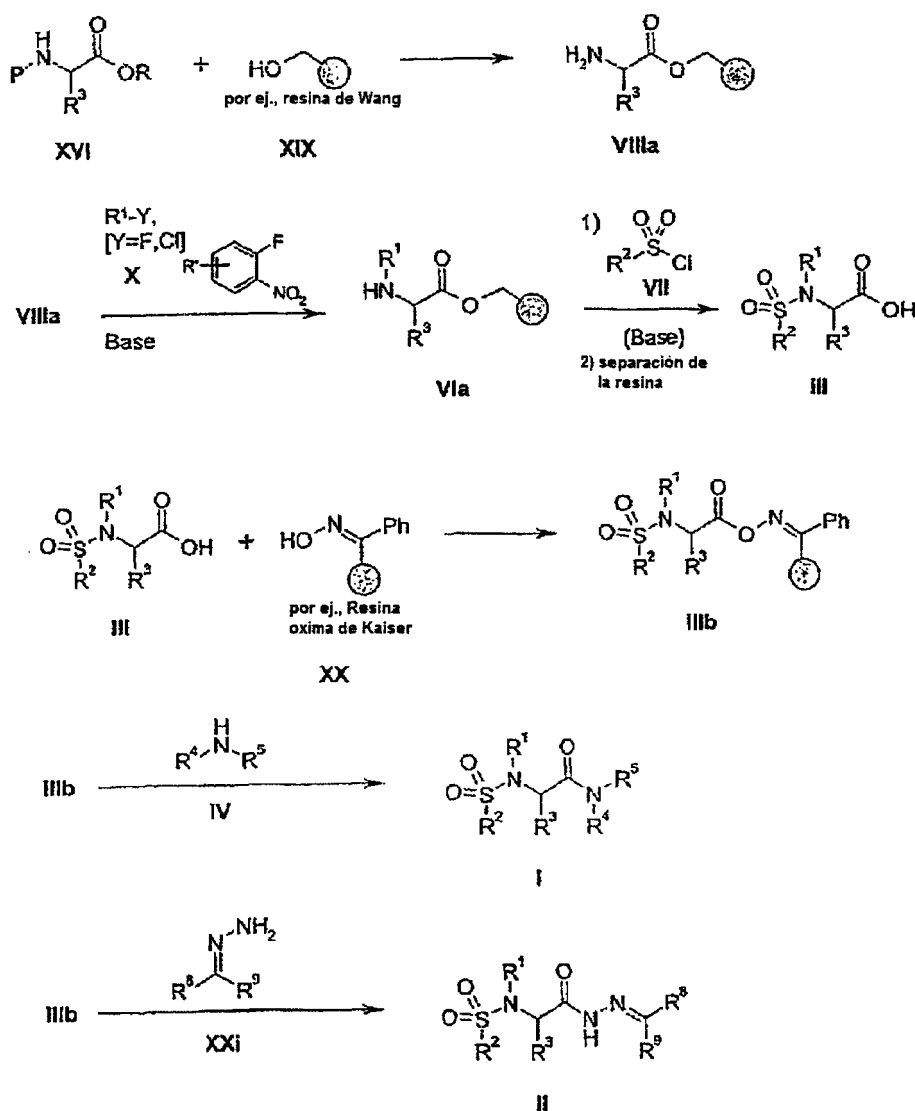


De acuerdo incluso con otro proceso, derivados de sulfanilida de acuerdo con las Fórmulas generales I y/o II, en los que los sustituyentes R^1 - R^9 son como se los definió con anterioridad, se preparan por medio de protocolos de síntesis de fase sólida y/o fase sólida/solución mixtos tales como, *por ej.*, los descritos en los ejemplos y que se muestran en los Esquemas 8 y 9 a continuación. Como podrá apreciarlo un practicante con experiencia en la técnica,

pueden aplicarse básicamente las mismas condiciones, métodos y reactivos que se describieron con anterioridad en los Esquemas 1-4 para la síntesis en fase solución de los compuestos de Fórmulas I y/o II a la síntesis en fase sólida y/o fase sólida/solución mixta de dichos compuestos. En el contexto de dicho protocolo de síntesis en fase sólida y/o fase mixta sólido/solución, el grupo R contenido en el resto C(O)-OR de los compuestos III, VI, VIII, XI y XIV que se muestran en los Esquemas 1-4, representa una resina apropiada que comprende el conector escindible apropiado. Los círculos dentro de los Esquemas 8 y 9 que siguen ilustran las perlas de resina a las que están unidos los correspondientes compuestos durante la síntesis en fase sólida. Debe entenderse que otros tipos de resinas mencionados a continuación, otros reactivos apropiados, notablemente resinas, conocidos para una persona con experiencia en la técnica, podrían emplearse para la síntesis en fase sólida de los compuestos de Fórmulas generales I y/o II.

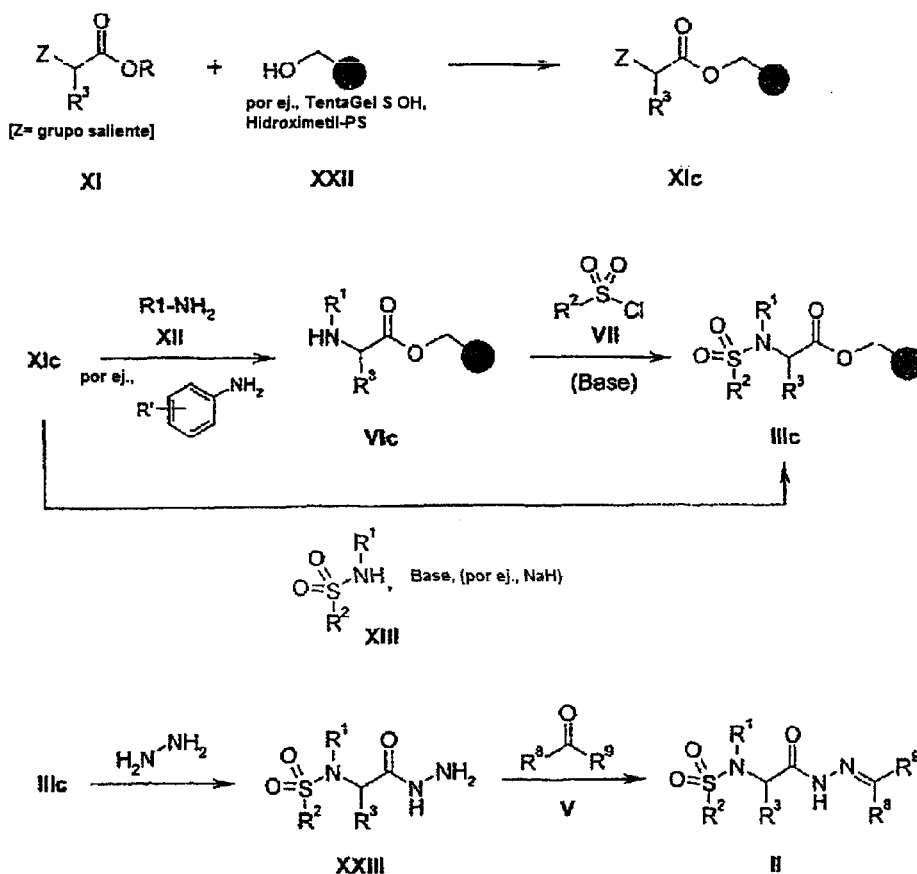
De este modo, en un escenario preferido, los α -aminoácidos *N*-protegidos en forma apropiada se acoplan a una resina lábil a los ácidos, tal como, *por ej.*, la resina de Wang, XIX, usando condiciones de acoplamiento estándar basadas en carbodiimida conocidas por el experto practicante en la técnica, seguido de *N*-desprotección, para producir intermediarios VIIIa. De acuerdo con los métodos definidos en el Esquema 2, estos últimos intermediarios VIIIa pueden a continuación hacerse reaccionar con fluoruros y/o cloruros de arilo o heteroarilo deficientes en electrones, X, en condiciones apropiadas para las reacciones del tipo S_NAr . Si el componente arilo X contiene un grupo nitro, como se muestra en el Esquema 8 y se describe de aquí en adelante en los ejemplos, el compuesto resultante VIa puede destinarse en forma opcional a la reducción del grupo nitro y funcionalización adicional (acilación, sulfonilación, alquilación) del grupo amino primario resultante, antes de convertirse finalmente en III por sulfonilación con VII, y posterior ruptura catalizada por ácido de la resina. Los ácidos resultantes III pueden ser capturados directamente sobre otra resina lábil a los nucleófilos, tal como, *por ej.*, la resina oxima de Kaiser, XX, para dar intermediarios de Fórmula IIIb, que tras la ruptura tanto con aminas primarias como secundarias IV, y/o hidrazonas de Fórmula XXI, producirá los compuestos de Fórmula general I y/o II, respectivamente, como se muestra en el Esquema 8 y se describe de aquí en adelante en los Ejemplos.

Esquema 8



De acuerdo con otro proceso preferido, los compuestos de Fórmula general XI que contienen un grupo saliente apropiado Z, que son o bien comerciales en sí mismos o fácilmente accesibles a partir de materiales de partida comerciales, como se describe en el Esquema 3 y el texto asociado, pueden primero acoplarse a una resina que presenta un resto hidroxialquilo, XXII, tal como, *por ej.*, TentaGel S OH, o hidroximetil-PS, usando condiciones estándar de acoplamiento mediado por carbodiimida conocidas por la persona con experiencia en la técnica. El desplazamiento posterior del grupo saliente Z a partir de los intermediarios resultantes unidos a la resina XIc, ya sea usando aril o heteroarilaminas (*por ej.* anilinas), XII (Esquema 2), seguido de *N*-sulfonilación, o usando aniones preformados de aril o heteroarilaminas *N*-sulfoniladas o heteroarilaminas, XIII (Esquema 3), produce intermediarios unidos a la resina de Fórmula general IIIc. La separación de la resina se efectúa, *por ej.*, mediante hidrazina, produciendo las correspondientes hidrazidas, XXIII, que finalmente pueden transformarse en las correspondientes acil hidrazonas, II, por tratamiento con un componente cetónico y/o aldehídico, V, como se describe de aquí en adelante en los ejemplos y se muestra en el Esquema 9.

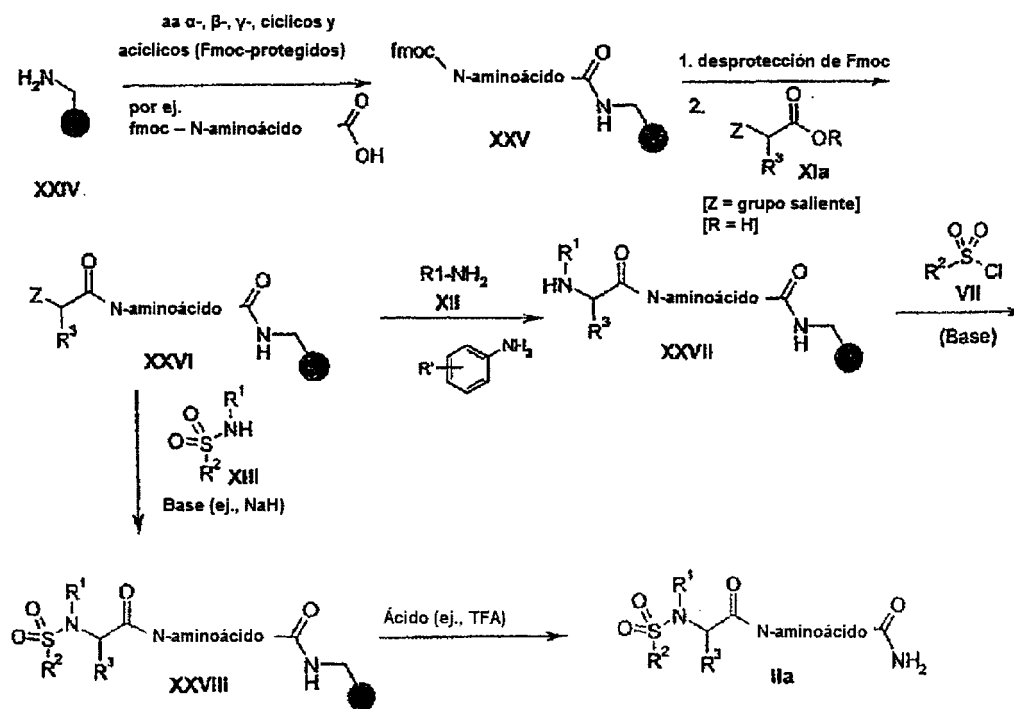
Esquema 9



De acuerdo con otro proceso preferido, los α -, β -, γ -aminoácidos acíclicos y cíclicos Fmoc-protectados, que se encuentran o bien disponibles en el mercado *per se* o fácilmente accesibles a partir de materiales de partida comerciales, como se describe en el Esquema 10, pueden acoplarse primero a una resina que presenta un resto amina, XXIV, tal como, *por ej.*, la resina de Rink, usando condiciones estándar de acoplamiento mediado por carbodiimida conocidas por el experto practicante en la técnica. La desprotección posterior de Fmoc y el acoplamiento con el ácido carboxílico XIa, usando condiciones de acoplamiento estándar mediadas por carbodiimida, producen el intermediario XXVI. El desplazamiento del grupo saliente Z de los intermediarios XXVI unidos a la resina, ya sea usando aril o heteroarilaminas (*por ej.* anilinas), XII (Esquema 2), seguido de *N*-sulfonilación, o usando aniones preformados de aril o heteroarilaminas *N*-sulfoniladas o heteroarilaminas, XIII (Esquema 3), produce los intermediarios unidos a la resina de

Fórmula general XXVIII. La separación de la resina se efectúa en condiciones ácidas, generando la correspondiente acetamida IIa como se describe de aquí en adelante en los ejemplos y se muestra en el Esquema 10.

Esquema 10



El término "fmoc-N-aminoácido-COOH" como se usa en el Esquema 10 anterior, denota un α -, β -, γ -aminoácido cíclico y acíclico que está protegido por el grupo protector "Fmoc".

Las secuencias de reacción definidas en los Esquemas anteriores proporcionan compuestos de Fórmula I enantioméricamente puros, si se usan materiales de partida enantioméricamente puros. Los enantiómeros (R) así como (S) pueden obtenerse dependiendo de si se usan las formas (R) o (S) de los materiales de partida disponibles en el mercado.

De acuerdo con otro proceso general, los compuestos de Fórmula I pueden convertirse en compuestos alternativos de Fórmula I, empleando técnicas de interconversión apropiadas tal como se describe a continuación en los ejemplos.

Si los métodos de síntesis general descritos con anterioridad no son aplicables para obtener compuestos de acuerdo con la Fórmula I y/o intermediarios necesarios para la síntesis de los compuestos de Fórmula I, deben usarse métodos apropiados de preparación conocidos por una persona con experiencia en la técnica. En general, las vías de síntesis para cualquier compuesto de Fórmula I individual dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la amplia disponibilidad de los intermediarios necesarios; nuevamente dichos factores serán apreciados por aquellas personas con experiencia en la técnica. Para todos los métodos de protección, desprotección, véase Philip J. Kocienski, en "Protecting Grupos", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 y, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts en "Protective Grupos in Organic Synthesis", Wiley-Interscience, 1991.

Los compuestos de la presente invención pueden aislarse en asociación con moléculas de disolvente por cristalización a partir de la evaporación de un disolvente apropiado. Las sales de adición con ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I, que contienen un centro básico, pueden prepararse de un modo convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede tratarse con un ácido apropiado, ya sea puro o en una solución apropiada, y la sal resultante aislarse tanto por filtración como por evaporación al vacío del disolvente de reacción. Las sales de adición con ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse de una manera análoga por tratamiento de una solución de compuesto de Fórmula I con una base apropiada. Ambos tipos de sal pueden formarse o interconvertirse usando técnicas con resinas de intercambio iónico.

Un aspecto final de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I y Fórmula II para la preparación de composiciones farmacéuticas para la modulación del receptor de oxitocina y/o el receptor de vasopresina así como de formulaciones que contienen los principios activos de acuerdo con la Fórmula I y Fórmula II.

La modulación del receptor de oxitocina se considera un abordaje apropiado para el tratamiento del trabajo de parto prematuro y la dismenorrea. La modulación del receptor de vasopresina se considera un abordaje apropiado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión arterial, la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico y la hipertensión ocular. Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los derivados de sulfanilida de la presente invención normalmente se administran en forma de composición farmacéutica. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable por lo tanto se encuentran también dentro del alcance de la presente invención. Una persona con experiencia en la técnica tiene conocimiento de una completa variedad de dichos compuestos vehículo, diluyentes o excipientes apropiados para formular una composición farmacéutica. Además, la presente invención se refiere a compuestos para usar como medicamento. En particular, la invención proporciona compuestos de Fórmula I para usar como antagonistas del receptor de oxitocina, para el tratamiento de o la prevención de trastornos mediados por el receptor de oxitocina en mamíferos, particularmente en seres humanos, ya sea solos o en combinación con otros medicamentos, por ej., en combinación con otro antagonista de OT.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente empleado convencionalmente, pueden adoptar la forma de composiciones farmacéuticas y sus formas de dosificación unitarias, y en dicha forma pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas, llenadas con los mismos, todos para uso oral, o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y sus formas de dosificación unitaria pueden comprender componentes en las proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva apropiada del principio activo acorde con el intervalo de dosificación diario pretendido que se empleará.

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los derivados de sulfanilida de la presente invención se administran normalmente en forma de composición farmacéutica. Dichas composiciones pueden prepararse de un modo conocido en la técnica farmacéutica y pueden comprender por lo menos un compuesto activo. Generalmente, los compuestos de la presente invención se administran en una cantidad farmacéuticamente efectiva. La cantidad del compuesto administrado realmente será determinada por un médico, en vista de de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se tratará, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por una variedad de vías incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la vía de administración pretendida, los compuestos se formulan preferiblemente ya sea como composiciones orales o inyectables. Las composiciones para administración oral pueden adoptar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar la dosificación apropiada. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas apropiadas como dosis unitarias para individuos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico apropiado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas prellenadas y pre-medidas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto de sulfanilida es usualmente un componente menor (desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50% en peso o preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40% en peso) siendo el resto diversos vehículos o portadores y auxiliares de proceso útiles en la conformación de la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas apropiadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso apropiado con tampones, agentes de suspensión y dispersión, colorantes, sabores y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente de desintegración tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como saborizante de menta, salicilato de metilo o naranja.

Las composiciones inyectables normalmente se basan en solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato como vehículos conocidos en la técnica. Como se mencionó con anterioridad, los derivados de sulfanilida de Fórmula I en dichas composiciones son normalmente un componente menor, con frecuencia en un intervalo entre 0,05 y 10% en peso, siendo el resto el vehículo inyectable, y similares.

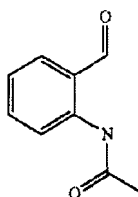
Los componentes descritos con anterioridad para composiciones administradas por vía oral o inyectable son meramente representativos. Otros materiales así como técnicas de procesamiento y similares se indican en la Parte 8 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Edition, 1985, Marck Publishing Company, Easton, Pensilvania, que se incorpora aquí como referencia.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de administración de medicamentos de liberación sostenida. Una descripción de materiales de liberación sostenida también puede encontrarse en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

ES 2 340 362 T3

La presente invención se ilustrará por medio de los siguientes ejemplos. Los datos de HPLC, RMN y MS provistos en los ejemplos que se describen a continuación se obtuvieron de la siguiente manera. Las siguientes abreviaturas se usan de aquí en adelante en los ejemplos anexos: min (minuto), hr (hora), g (gramo), mmol (milimol), p. f. (punto de fusión), eq (equivalentes), ml (mililitro), μ l (microlitro), ml (mililitros), ACN (Acetonitrilo), CDCl_3 (cloroformo deuterado), cHex (Ciclohexanos), DCM (Diclorometano), DECP (Dietilcianofosfonato), DIC (Diisopropil carbodiimida), DMAP (4-Dimetilaminopiridina), DMF (Dimetilformamida), DMSO (Sulfóxido de Dimetilo), $\text{DMSO-}d_6$ (sulfóxido de dimetilo deuterado), EDC (1-(3-Dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida, EtOAc (Acetato de etilo), Et_2O (Éter dietílico), HOBt (1-Hidroxibenzotriazol), K_2CO_3 (carbonato de potasio), NaH (Hidruro de sodio), NaHCO_3 (Bicarbonato de sodio), nBuLi (n-Butil litio), TBTU (Tetrafluoroborato de O-Benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametiluronio, TEA (Trietilamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (Tetrahidrofurano), MgSO_4 (Sulfato de magnesio), PetEther (Éter de petróleo), rt (temperatura ambiente).

Ejemplos



Intermediario 1

N-acetil-2-amino benzaldehído

a) Síntesis de alcohol 2-aminobencílico

A una solución de alcohol 2-nitrobencílico (500 g, 3,2 mol) en MeOH (2,5 L) se añadió Pd/C (40 g) bajo N_2 y se reflujo durante 30 min. Se añadió Hidrato de hidrazina (500 ml) lentamente con agitación. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante otras 2 h. El sólido formado se filtró, se concentró y el residuo en bruto se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . Después de la evaporación de los disolventes, se aisló alcohol 2-aminobencílico (357 g, 89% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

b) Síntesis de alcohol N-acetil-O-acetil-2-aminobencílico

Se añadió Et_3N (132 g, 1,3 mol) a una solución de alcohol 2-aminobencílico (40 g, 0,33 mol) en CH_2Cl_2 anhidro (400 ml). La mezcla se agitó durante 20 min. y se añadió lentamente anhídrido acético (100 g, 0,98 mol). Luego de 12 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO_4 . Se eliminaron los disolventes al vacío para dar el alcohol N-acetil-O-acetil-2-aminobencílico en bruto (55 g, 88% de rendimiento).

c) Síntesis de alcohol N-acetil-2-aminobencílico

A una solución de alcohol N-acetil-O-acetil-2-aminobencílico (55 g, 0,25 mol) en MeOH (550 ml) se añadió K_2CO_3 (200 g, 1,42 mol). Después de 2 h a temperatura ambiente, el sólido resultante se filtró y se concentró. El producto en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (250 ml), se lavó con agua, salmuera y se secó MgSO_4 . Se eliminó el disolvente al vacío, generando alcohol N-acetil-2-aminobencílico (20 g, 47% de rendimiento).

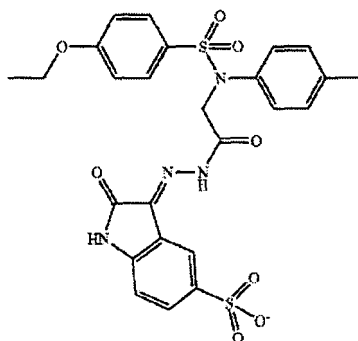
d) Síntesis de N-Acetil-2-aminobenzaldehído

A una solución agitada de alcohol N-acetil-2-amino-bencílico (20 g) en CHCl_3 anhidro (500 ml) se añadió MnO_2 (160 g, 8 equivalentes) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto en bruto se recrystalizó de CHCl_3 /éter de petróleo para dar N-acetil-2-aminobenzaldehído (14 g, 73%).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 2,01 (s, 3H), 7,30 (m, 2H, H arom.), 7,65 (m, 2H, H arom.), 7,85 (m, 2H, H arom.), 8,09 (m, 2H, H arom.), 9,95 (s, 1H, CHO), 10,70 (s, 1H, NH).

Ejemplo 1

Protocolo general A para la síntesis en fase solución de derivados de sulfanilida de Fórmula general II con $R^3 = H$ (Esquemas 1, 4); por ej. ácido 3-[[[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metilnilino]acetil]hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfónico



a) Protocolo para la formación del bloque de construcción de N-aril-bencensulfonamida, XIII (Esquema 4); por ej. 4-etoxi-N-(4-metilofenil)bencensulfonamida

Se disolvió 1-amino-4-metilbenceno (1,821 g, 17,0 mmol) en DCM (25 ml). Se añadieron N,N-Diisopropiletilamina (3,1 ml, 18,1 mmol) y cloruro de 4-etoxi-bencenosulfonylo (2,50 g, 11,3 mmol) sucesivamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente y a continuación se lavó con HCl al 10% (2 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio antes de filtrar y eliminar el disolvente. El producto deseado, por ej. 4-etoxi-N-(4-metilofenil)bencensulfonamida (3,087 g, 94%), se obtuvo como un sólido incoloro, con 99,2% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1-39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2,24 (s, 3H, CH_3), 4,02 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6,35 (br s, 1H, NH), 6,84 (m, 2H, H arom.), 6,91 (m, 2H, H arom.), 7,01 (m, 2H, H arom.), 7,63 (m, 2H, H arom.); M^+ (ES^+): 292; M^- (ES^-): 290.

b) Protocolo para el desplazamiento del grupo saliente en XI (Esquema 4); por ej. [[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metilnilino]acetato de metilo

El bloque de construcción de la N-aril-bencensulfonamida en bruto, XIII, por ej. 4-etoxi-N-(4-metilofenil)bencensulfonamida (3,087 g, 10,6 mmol), se disolvió en DMF (10 ml) y se añadió a una suspensión de NaH (13,6 mmol, 0,593 mg de NaH 55-65% en aceite) en DMF (30 ml). La mezcla se agitó 45 min a temperatura ambiente. Se añadió éster metílico del ácido 2-bromoacético (1,45 ml, 15,9 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se evaporaron los disolventes, generando el producto deseado, por ej. [[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metilnilino]acetato de metilo (3,816 g, rendimiento cuantitativo en bruto) como un sólido amarillo claro, con 96,1% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1-42 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2,29 (s, 3H, CH_3), 3,67 (s, 3H, OCH_3), 4,06 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4,36 (s, 2H, NCH_2CO), 6,87 (m, 2H, H arom.), 7,05 (br s, 4H, H arom.), 7,58 (m, 2H, H arom.); M^+ (APCI $^+$): 364; M^- (APCT): 362.

c) Protocolo para la transformación del éster del ácido carboxílico en la hidrazida (Esquema 1); por ej. 4-etoxi-N-(2-hidrazino-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)-bencensulfonamida

El éster metílico del ácido carboxílico en bruto, por ej. [[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metil-amino]acetato de metilo (3,816 g, 10,5 mmol), se disolvió en MeOH (30 ml). Se añadió hidrato de hidrazina (3,3 ml). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Se formó un precipitado blanco. Se aisló por filtración y se enjuagó con MeOH frío. De las aguas madres pudo recuperarse algo más de compuesto, dando el producto deseado, por ej. 4-etoxi-N-(2-hidrazino-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)-bencensulfonamida (2,745 g, 72%) como un sólido incoloro con 99,8% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

P.f. 117,5-118,5°C; IR (puro) ν 3326, 2926, 1595, 1344, 1154 cm^{-1} ; 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): 1-34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2,26 (s, 3H, CH_3), 4,10 (q, 7,0 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4,11 (s, 2H, NCH_2CO), 4,18 (br s, 2H, $N-NH_2$), 6,95-7,15 (m, 6H, H arom.), 7,51 (m, 2H, H arom.); M^+ (APCI $^+$): 362. Análisis calculado para $C_{17}H_{21}N_3O_4S$ 0,7 H_2O : C, 54,30; H, 6,00; N, 11,17. Experimental: C, 53,97; H, 5,97; N, 11,03.

ES 2 340 362 T3

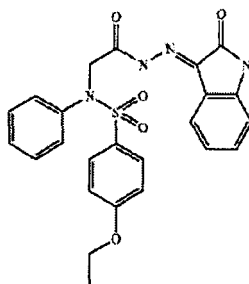
d) *Protocolo para la formación de la acil hidrazona, II (Esquema 1), por ej. ácido 3-[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metilanilino}acetil}hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfónico*

La hidrazida obtenida en la etapa precedente, *por ej. 4-etoxi-N-(2-hidrazino-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida* (73 mg, 0,2 mmol), se disolvió en EtOH/5% AcOH (4 ml). Se añadió la sal de sodio del ácido isatin-5-sulfónico, dihidrato (57 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a 70°C. Se formó un precipitado amarillo. Se recolectó por filtración, se lavó con EtOH frío y se secó al vacío a 40°C, dando el producto deseado, *por ej. ácido 3-[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metilanilino}acetil}-hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfónico* (38 mg, 32%) como un sólido amarillo con 98,4% de pureza por HPLC (Detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

P.f. 318-319°C, descomposición; IR (puro) ν 2988, 1698, 1595, 1500, 1354, 1222, 1091 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 1,42 (t, 7=7,0 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2,33 (s, 3H, CH_3), 4,20 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4,55 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (45%)), 4,55 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (55%)), 6,95 (m, 1H, H arom.), 7,06-7,30 (m, 6H, H arom.), 7,50-7,90 (m, 4H, H arom.), 11,38 (s, 1H, NH), 12,54 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (55%)), 13,64 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (45%)); M^- (APCI $^-$): 571. Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}$ 0,5 H_2O : C, 49,75; H, 4,01; N, 9,28. Experimental: C, 49,58; H, 3,93; N, 9,24.

20 Ejemplo 2

4-etoxi-N-{2-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-etil]-N-bencensulfonamida

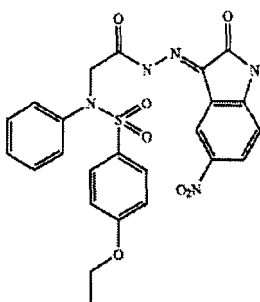


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, comenzando con cloruro de 4-etoxibenceno-sulfonyl, anilina, bromoacetato de metilo y 1H-indol-2,3-diona, el compuesto del título se precipitó con la incorporación de agua y se recrystalizó de MeOH. Un sólido amarillo brillante (74 mg, 62%) se aisló con 99,6% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

P.f. 135,5-136,5°C; IR (puro) ν 3168, 1688, 1595, 1495, 1337, 1155, 1122, 1091 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 1,34 (t, 7=7,0 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 4,11 (q, 7=7,0 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4,51 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (65%)), 5,00 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (35%)), 6,95 (m, 1H, H arom.), 7,03-7,17 (m, 3H, H arom.), 7,19-7,43 (m, 6H, H arom.), 7,43-7,70 (m, 3H, H arom.), 11,27 (s, 1H, NH), 12,50 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (35%)), 13,66 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (65%)); M^- (APCI $^-$): 477. Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 1 H_2O : C, 58,05; H, 4,87; N, 11,28. Experimental: C, 57,71; H, 4,92; N, 11,03.

50 Ejemplo 3

4-etoxi-N-{2-[2-(5-nitro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-2-oxoetil]-N-fenilbencensulfonamida



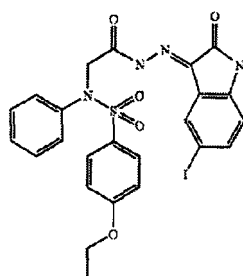
ES 2 340 362 T3

Seguendo el método general como se define en el Ejemplo 1, comenzando con cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, anilina, bromoacetato de metilo y 5-nifro-1H-indol-2,3-diona, el compuesto del título se precipitó con la incorporación de agua y se recrystalizó de THF/H₂O. Se aisló un polvo amarillo (48 mg, 40%) con 98,9% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

P.f. 252-253°C; IR (puro) ν 3107, 1734, 1721, 1624, 1595, 1518, 1337, 1154, 1118, 1084 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 1-34 (t, 7-7,0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 4,20 (q, J = 7,0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,68 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (55%)), 5,14 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (45%)), 7,12-7,27 (m, 3H, H arom.), 7,30-7,48 (m, 5H, H arom.), 7,52-7,77 (m, 2H, H arom.), 8,23-8,46 (m, 2H, H arom.), 11,95 (s, 1H, NH), 12,48 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (45%)), 13,58 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (55%)); M⁻ (APCI⁻): 522. Análisis calculado para C₂₄H₂₁N₅O₇S: C, 55,06; H, 4,04; N, 13,38. Experimental: C, 54,92; H, 4,09; N, 13,27.

Ejemplo 4

4-etoxi-N-{2-[2-(5-yodo-2-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-2-oxoetil}-N-fenilbencensulfonamida

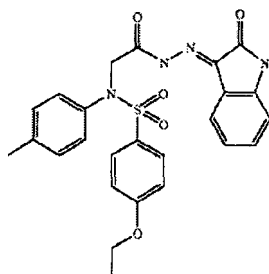


Seguendo el método general como se define en el Ejemplo 1, comenzando con cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, anilina, bromoacetato de metilo y 5-yodo-1H-indol-2,3-diona, el compuesto del título se precipitó con la incorporación de agua y se recrystalizó de EtOH. Se aisló un sólido amarillo (65 mg, 47%) con 95,1% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

P.f. 233-234°C; IR (puro) ν 3371, 2976, 1719, 1693, 1594, 1534, 1338, 1156, 1094 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 1-13 (t, J = 7,0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 3,89 (q, J = 7,0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,31 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (55%)), 1,80 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (45%)), 6,79 (m, 1H, H arom.), 7,07 (m, 2H, H arom.), 7,19-7,41 (m, 5H, H arom.), 7,41-7,92 (m, 4H, H arom.), 11,35 (s, 1H, NH), 12,42 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (45%)), 13,58 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (55%)); M⁻ (APCI⁻): 603. Análisis calculado para C₂₄H₂₁IN₄O₅S 0,1 H₂O: C, 47,55; H, 3,52; N, 9,24. Experimental: C, 47,20; H, 3,58; N, 9,26.

Ejemplo 5

4-etoxi-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida



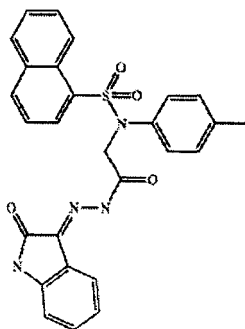
Seguendo el método general como se define en el Ejemplo 1, comenzando con cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, *p*-toluidina, bromoacetato de metilo y 1H-indol-2,3-diona, el compuesto del título se precipitó con la incorporación de agua y se recrystalizó de MeOH. Un sólido amarillo brillante (197 mg, 58%) se aisló con 98,9% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

ES 2 340 362 T3

Pf. 130-131°C; IR (puro) ν 3170, 1682, 1598, 1335, 1262, 1152, 1091 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2,07 (s, 3H, CH_3), 3,93 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4,29 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (67%)), 4,78 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (33%)), 6,77 (m, 1H, H arom.), 7,01-7,20 (m, 7H, H arom.), 7,20 (m, 1H, H arom.), 7,43-7,68 (m, 3H, H arom.), 11,09 (s, 1H, NH), 12,31 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (33%)), 13,46 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (67%)); M^+ (ES $^+$): 493; M^+ (ES $^{+}$): 491. Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 1 \text{H}_2\text{O}$: C, 58,81; H, 5,13; N, 10,97. Experimental: C, 58,41; H, 5,19; N, 10,98.

Ejemplo 6

N-(4-metilfenil)-*N*-{2-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-1-naftalensulfonamida

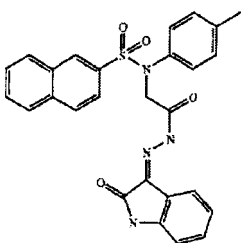


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 1-naftalensulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 1*H*-indol-2,3-diona, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por recristalización en MeOH. Se obtuvo un polvo amarillo (52 mg, 52%) con 98,5% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

Pf. 138-139°C; IR (puro) ν 3431, 1698, 1621, 1494, 1465, 1336, 1193, 1161, 1162 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 2,27 (s, 3H, CH_3), 4,66 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (60%)), 5,14 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (40%)), 6,98 (m, 1H, H arom.), 6,99-7,15 (m, 5H, H arom.), 7,30-7,70 (m, 5H, H arom.), 8,02-8,19 (m, 2H, H arom.), 8,21-8,45 (m, 2H, H arom.), 11,30 (s, 1H, NH), 12,54 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (40%)), 13,56 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (60%)); M^- (APCI $^-$): 497. Análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 63,89; H, 4,57; N, 11,04. Experimental: C, 63,73; H, 4,48; N, 11,34.

Ejemplo 7

N-(4-metilfenil)-*N*-{2-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-2-naftalensulfonamida



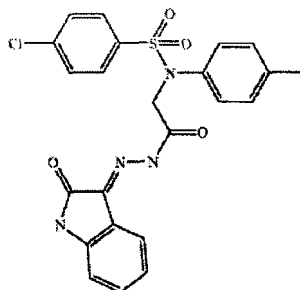
Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 2-naftalensulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 1*H*-indol-2,3-diona, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por recristalización en MeOH. Un polvo naranja (52 mg, 55%) se obtuvo con 94,7% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 2,24 (s, 3H, CH_3), 4,60 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (65%)), 5,06 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (35%)), 6,82-7,19 (m, 6H, H arom.), 7,38 (m, 1H, H arom.), 7,46-7,61 (m, 2H, H arom.), 7,61-7,79 (m, 2H, H arom.), 8,02-8,20 (m, 3H, H arom.), 8,38 (s, 1H, H arom.), 11,27 (s, 1H, NH), 12,51 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (35%)), 13,66 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (65%)); M^- (APCI $^-$): 497.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 8

4-cloro-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

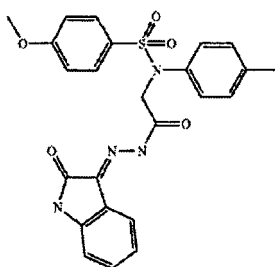


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-clorobencensulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 1H-indol-2,3-diona, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por recristalización en MeOH. Un polvo amarillo (50 mg, 51%) se obtuvo con 98,7% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

P.f. 234-235°C; IR (puro) ν 3352, 1717, 1693, 1614, 1509, 1463, 1332, 1192, 1152, 1127, 1087 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 2,26 (s, 3H, CH_3), 4,56 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (60%)), 5,00 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (40%)), 6,94 (m, 1H, H arom.), 7,03-7,19 (m, 5H, H arom.), 7,38 (m, 1H, H arom.), 7,46-7,71 (m, 5H, H arom.), 11,27 (s, 1H, NH), 12,49 (brs, 1H, CONHN, isómero menor (40%)), 13,59 (brs, 1H, CONHN, isómero mayor (60%)); M^- (APCI $^-$): 481. Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ 0,4 H_2O : C, 56,36; H, 4,07; N, 11,43. Experimental: C, 56,54; H, 4,11; N, 11,43.

Ejemplo 9

4-metoxi-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida



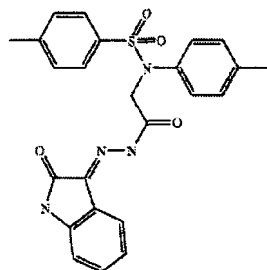
Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-metoxibencensulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 1H-indol-2,3-diona, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por recristalización en MeOH. Se obtuvo un polvo amarillo (60 mg, 63%) con 97,0% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

P.f. 134-135°C; IR (puro) ν 3353, 1691, 1613, 1503, 1464, 1334, 1152, 1123, 1089 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 2,25 (s, 3H, CH_3), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 4,47 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (67%)), 4,96 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (33%)), 6,84-7,01 (m, 1H, H arom.), 7,06-7,18 (m, 7H, H arom.), 7,38 (m, 1H, H arom.), 7,44-7,68 (m, 3H, H arom.), 11,27 (s, 1H, NH), 12,49 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (33%)), 13,65 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (67%)); M^+ (APC $^+$): 479; M^- (APCI $^-$): 477. Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 1,5 H_2O : C, 57,02; H, 4,98; N, 11,08. Experimental: C, 57,02; H, 4,93; N, 11,10.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 10

4-metil-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

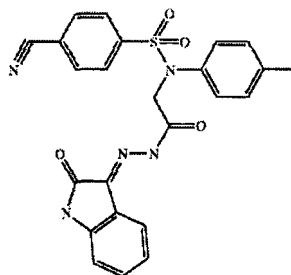


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-metilbencensulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 1H-indol-2,3-diona, se aisló el compuesto del título por evaporación de los disolventes y se purificó por recristalización en MeOH. Se obtuvo un polvo amarillo (37 mg, 40%) con 98,0% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

P.f. 243-244°C; IR (puro) ν 3350, 1715, 1692, 1614, 1508, 1462, 1328, 1150, 1124, 1091 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 2,25 (s, 3H, CH_3), 2,39 (s, 3H, CH_3), 4,49 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (65%)), 4,97 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (35%)), 6,95 (m, 1H, H arom.), 7,04-7,19 (m, 5H, H arom.), 7,34-7,64 (m, 6H, H arom.), 11,27 (s, 1H, NH), 12,49 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (35%)), 13,63 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (65%)); M^+ (APCI $^+$): 463; M^- (APCI $^-$): 461. Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$: C, 61,60; H, 4,87; N, 11,97. Experimental: C, 61,48; H, 4,87; N, 12,02.

Ejemplo 11

4-ciano-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida



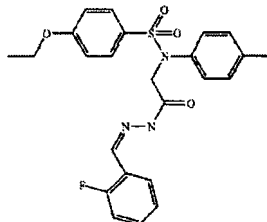
Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-cianobencensulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 1H-indol-2,3-diona, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por recristalización en MeOH. Se obtuvo un polvo amarillo (59 mg, 63%) con 93,0% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): 2,25 (s, 3H, CH_3), 4,62 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (57%)), 5,04 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (43%)), 6,94 (m, 1H, H arom.), 7,03-7,22 (m, 5H, H arom.), 7,38 (m, 1H, H arom.), 7,46-7,62 (m, 1H, H arom.), 7,72-7,92 (m, 2H, H arom.), 8,08 (m, 2H, H arom.), 11,27 (s, 1H, NH), 12,49 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (43%)), 13,52 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (57%)); M (APCI): 472.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 12

4-etoxi-N-[2-[2-(2-fluorobenciliden)hidrazino]-2-oxoetil]-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

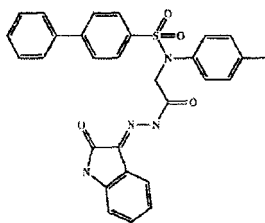


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 2-fluorobenzaldehído, precipita el compuesto del título en la mezcla de reacción. Se recolectó por filtración, se lavó con EtOH frío y se secó al vacío a 40°C, dando un polvo incoloro (72 mg, 77%) con 96% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

P.f. 183-184°C; IR (puro) ν 3286, 2987, 1673, 1594, 1537, 1454, 1343, 1256, 1152, 1091, 1073 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2,24 (s, 3H, CH_3), 4,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4,31 (s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (38%)), 4,80 (s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (62%)), 6,95-7,15 (m, 6H, H arom.), 7,20-7,33 (m, 2H, H arom.), 7,42-7,64 (m, 3H, H arom.), 7,75-7,95 (m, 1H, H arom.), 8,15 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$, isómero mayor (62%)), 8,42 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$, isómero menor (38%)), 11,56 (s, 1H, CONHN , isómero mayor (62%)), 11,60 (s, 1H, CONHN , isómero menor (38%)); $\text{M}^-(\text{APCI}^-)$: 468. Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$ 0,1 H_2O : C, 61,16; H, 5,17; N, 8,92. Experimental: C, 60,92; H, 5,21; N, 8,95.

Ejemplo 13

N-(4-metilfenil)-N-[2-oxo-2-[-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]-etil][1,1'-bifenil]-4-sulfonamida



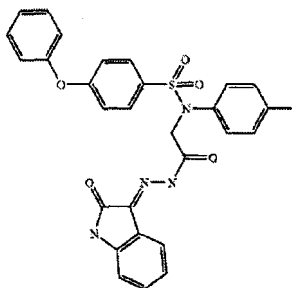
Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-fenilbencensulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 1H-indol-2,3-diona, precipita el compuesto del título en la mezcla de reacción. Se recolectó por filtración, se lavó con EtOH frío y se secó al vacío a 40°C, dando un polvo amarillo-naranja (76 mg, 70%) con 99% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

P.f. 246-247°C; IR (puro) ν 3098, 1698, 1616, 1506, 1468, 1317, 1148, 1117 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 2,26 (s, 3H, CH_3), 4,57 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (65%)), 5,04 (br s, 2H, NCHCO , isómero menor (35%)), 6,94 (m, 1H, H arom.), 7,08 (m, 1H, H arom.), 7,16 (m, 4H, H arom.), 7,34-7,60 (m, 5H, H arom.), 7,60-7,83 (m, 4H, H arom.), 7,90 (m, 2H, H arom.), 11,27 (s, 1H, NH), 12,52 (br s, 1H, CONHN , isómero menor (35%)), 13,64 (br s, 1H, CONHN , isómero mayor (65%)); $\text{M}^-(\text{APCI}^-)$: 523. Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 66,40; H, 4,61; N, 10,68. Experimental: C, 66,25; H, 4,63; N, 10,59.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 14

N-(4-metilfenil)-*N*-{2-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)-hidrazino]-etil}-4-fenoxibencensulfonamida

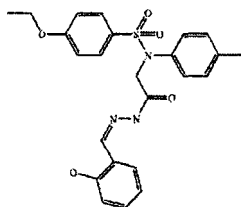


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-fenoxibencensulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 1*H*-indol-2,3-diona, precipita el compuesto del título en la mezcla de reacción. Se recolectó por filtración, se lavó con EtOH frío y se secó al vacío a 40°C, dando un polvo amarillo (84 mg, 78%) con 98% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

P.f. 245-246°C; IR (puro) ν 2987, 1698, 1616, 1506, 1468, 1317, 1248, 1148, 1117, 1078 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 2,26 (s, 3H, CH₃), 4,57 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (63%)), 5,04 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (37%)), 6,95 (m, 1H, H arom.), 7,08 (m, 1H, H arom.), 7,16 (m, 4H, H arom.), 7,34-7,61 (m, 5H, H arom.), 7,61-7,84 (m, 4H, H arom.), 7,90 (m, 2H, H arom.), 11,27 (s, 1H, NH), 12,52 (brs, 1H, CONHN, isómero menor (37%)), 13,64 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (63%)); [M-CH₃]⁻(APCI⁻): 523.

Ejemplo 15

4-etoxi-*N*-{2-[2-(2-hidroxibenciliden)hidrazino]-2-oxoetilo}-*N*-(4-metilfenil)bencensulfonamida



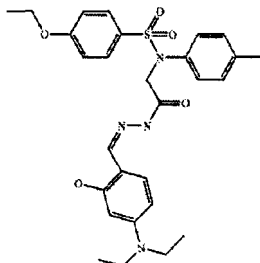
Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 2-hidroxi-benzaldehído, precipita el compuesto del título en la mezcla de reacción. Se recolectó por filtración, se lavó con EtOH frío y se secó al vacío a 40°C, dando un polvo incoloro (63 mg, 68%) con 83% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 1-34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2,24 (s, 3H, CH₃), 4,10 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,32 (s, 2H, NCHCO, isómero mayor (63%)), 4,77 (s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (37%)), 6,81-7,16 (m, 8H, H arom.), 7,18-7,31 (m, 1H, H arom.), 7,45-7,72 (m, 3H, H arom.), 8,23 (s, 1H, CH=N, isómero menor (37%)), 8,39 (s, 1H, CH=N, isómero mayor (63%)), 9,98 (s, 1H, OH, isómero menor (37%)), 10,92 (s, 1H, OH, isómero mayor (63%)), 11,37 (s, 1H, CONHN, isómero menor (37%)), 11,68 (s, 1H, CONHN, isómero menor (38%)); M⁻(APCI⁻): 466.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 16

N-(2-{2-[4-(dietilamino)-2-hidroxibenciliden]hidrazino}-2-oxoetil)-4-etoxi-*N*-(4-metilfenil)bencensulfonamida

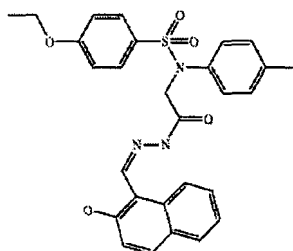


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 4-(dietilamino)-2-hidroxibenzaldehído, precipita el compuesto del título en la mezcla de reacción. Se recolectó por filtración, se lavó con EtOH frío y se secó al vacío a 40°C, dando un polvo color durazno (91 mg, 85%) con 98% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

P.f. 227-228°C; IR (puro) ν 3338, 2978, 1687, 1633, 1592, 1510, 1338, 1242, 1154, 1092, 1043 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 1,00-1,17 (m, 6H, NCH_2Ctf_3), 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2,24 (s, 3H, CH_3), 3,20-3,43 (m, 4H, NCH_2CH_3), 4,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, OCtf_2CH_3), 4,27 (s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (75%)), 4,68 (s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (25%)), 6,06 (s, 1H, H arom, isómero mayor (75%)), 6,10 (s, 1H, H arom, isómero menor (25%)), 6,22 (m, 1H, H arom.), 6,95-7,40 (m, 7H, H arom.), 7,45-7,65 (m, 2H, H arom.), 8,02 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$, isómero menor (25%)), 8,15 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$, isómero mayor (75%)), 9,75 (s, 1H, OH, isómero menor (25%)), 11,06 (s, 1H, OH, isómero mayor (75%)), 11,10 (s, 1H, CONHN, isómero menor (25%)), 11,36 (s, 1H, CONHN, isómero mayor (75%)); M^- (APCI $^-$): 537. Análisis calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: C, 62,43; H, 6,36; N, 10,40. Experimental: C, 62,31; H, 6,40; N, 10,41.

Ejemplo 17

4-etoxi-N-(2-{2-[2-hidroxi-1-naftil)metilen]hidrazino}-2-oxoetil)-*N*-(4-metilfenil)bencensulfonamida

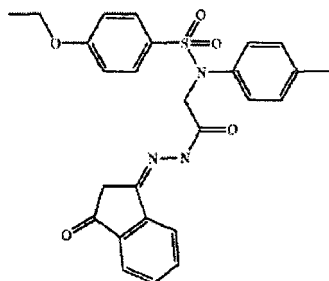


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 2-hidroxi-1-naftaldehído, precipita el compuesto del título en la mezcla de reacción. Se recolectó por filtración, se lavó con EtOH frío y se secó al vacío a 40°C, dando un polvo amarillo brillante (71 mg, 68%) con 92% de pureza por HPLC (Detección con MaxPlot entre 230 y 400 nm).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2,25 (s, 3H, CH_3), 4,11 (q, 7-7,0 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4,39 (s, 2H, NCHCO , isómero mayor (76%)), 4,81 (s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (24%)), 7,05-7,65 (m, 11H, H arom.), 7,82-7,95 (m, 2H, H arom.), 8,25 (m, 1H, H arom., isómero mayor (76%)), 8,64 (m, 1H, H arom., isómero menor (24%)), 8,78 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$, isómero menor (24%)), 9,26 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$, isómero mayor (76%)), 10,70 (s, 1H, OH, isómero menor (24%)), 11,41 (s, 1H, CONHN, isómero menor (24%)), 11,77 (s, 1H, OH, isómero mayor (76%)), 11,33 (s, 1H, CONHN, isómero mayor (76%)); M^- (APCI $^-$): 516.

Ejemplo 18

4-etoxi-N-(4-metilfenil)-N-[2-oxo-2-[2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)-hidrazino]etil]bencensulfonamida

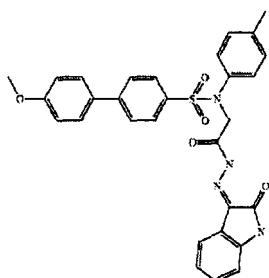


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 1H-indeno-1,3(2H)-diona, precipita el compuesto del título en la mezcla de reacción. Se recolectó por filtración, se lavó con EtOH frío y se secó al vacío a 40°C, dando un polvo marrón grisáceo (60 mg, 62%) con 93% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 135 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2,24 (s, 3H, CH₃), 3,39 (m, 2H, (C=N)CH₂ (C=O)), 4,11 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,44 (s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (38%)), 4,88 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (62%)), 6,98-7,16 (m, 6H, H arom.), 7,51-7,68 (m, 3H, H arom.), 7,70-7,86 (m, 2H, H arom.), 7,90 (m, 1H, H arom., isómero menor (38%)), 7,99 (m, 1H, H arom., isómero mayor (62%)), 10,52 (s, 1H, CONHN, isómero menor (38%)), 10,92 (s, 1H, CONHN, isómero mayor (62%)); M⁻ (APCI⁻): 490.

Ejemplo 19

4'-metoxi-N-(4-metilfenil)-N-[2-oxo-2-[2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil][1,1'-bifenil]-4-sulfonamida



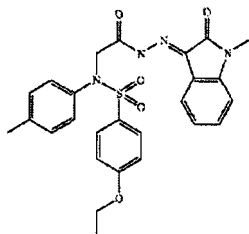
Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-metoxi[1,1'-bifenil]-4-sulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 1H-indol-2,3-diona, precipita el compuesto del título en la mezcla de reacción. Se recolectó por filtración, se lavó con EtOH frío y se secó al vacío a 40°C, dando un polvo amarillo-naranja (106 mg, 92%) con 98% de pureza por HPLC (MaxPlot detección entre 230 y 400 nm).

Pf. 235-236°C; IR (puro) ν 3204, 1717, 1688, 1595, 1504, 1466, 1337, 1249, 1155, 1125, 1092 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 2,26 (s, 3H, CH₃), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 4,55 (br s, 2H, NCHCO, isómero mayor (63%)), 5,03 (br s, 2H, NCHCO, isómero menor (37%)), 6,95 (m, 1H, H arom.), 7,01-7,22 (m, 7H, H arom.), 7,38 (m, 1H, H arom.), 7,46-7,78 (m, 5H, H arom.), 7,85 (m, 2H, H arom.), 11,27 (s, 1H, NH), 12,51 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (37%)), 13,64 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (63%)); M⁻ (APCI⁻): 553. Análisis calculado para C₃₀H₂₆N₄O₅S: C, 64,97; H, 4,73; N, 10,10. Experimental: C, 64,60; H, 4,70; N, 9,94.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 20

4-etoxi-N-{2-[-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]-2-oxoetil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

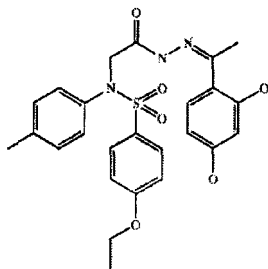


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 1-metilisatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por recristalización en MeOH. Se obtuvo un polvo amarillo (79 mg, 79%) con 99% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

P.f. 109-110°C; IR (puro) ν 2987,1694, 1616, 1592, 1505, 1470, 1356, 1338, 1261, 1153, 1116, 1097, 1041 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 1,34 (t, $J=7,0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2,26 (s, 3H, CH_3), 3,31 (s, 3H, CH_3), 4,11 (q, $J=7,0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4,48 (s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (70%)), 4,96 (s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (30%)), 7,02-7,23 (m, 8H, H arom.), 7,43-7,67 (m, 4H, H arom.), 12,42 (s, 1H, CONHN, isómero menor (30%)), 13,60 (s, 1H, CONHN, isómero mayor (70%)); M^- (APCI $^-$): 505. Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: C, 61,21; H, 5,22; N, 10,98. Experimental: C, 60,96; H, 5,23; N, 10,92.

Ejemplo 21

4-etoxi-N-{2-[2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-2-oxoetil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida



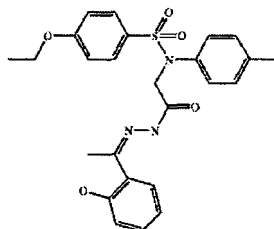
Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 2,4-dihidroxiacetofenona, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por recristalización en MeOH. Un polvo amarillo claro (33 mg, 33%) se obtuvo con 93% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 1,34 (t, $J=7,0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2,21 (s, 3H, CH_3), 2,25 (s, 3H, CH_3), 4,10 (q, $J=7,0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4,45 (s, 2H, NCH_2CO), 6,20 (m, 1H, H arom.), 6,28 (m, 1H, H arom.), 6,95-7,18 (m, 6H, H arom.), 7,35 (m, 1H, H arom.), 7,55 (m, 2H, H arom.), 9,81 (s, 1H, OH), 10,79 (s, 1H, OH), 13,12 (s, 1H, CONHN); M^- (APCI $^-$): 496.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 22

4-etoxi-N-(2-{2-[1-(2-hidroxifenil)etiliden]hidrazino}-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

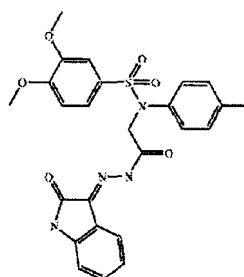


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 2-hidroxiacetofenona, se aisló el compuesto del título por evaporación de los disolventes y se purificó por recristalización en MeOH. Un polvo incoloro (59 mg, 61%) se obtuvo con 99% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

P.f. 199-200°C; IR (puro) ν 2986, 1669, 1592, 1534, 1493, 1351, 1304, 1244, 1203, 1161, 1084 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2,25 (s, 3H, CH_3), 2,30 (s, 3H, CH_3), 4,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4,49 (s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (93%)), 4,72 (s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (7%)), 6,81-6,90 (m, 2H, H arom.), 7,00-7,16 (m, 6H, H arom.), 7,26 (m, 1H, H arom.), 7,55 (m, 3H, H arom.), 10,77 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$, isómero menor (7%)), 10,98 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$, isómero mayor (93%)), 12,94 (s, 1H, CONHN); M^- (APCI $^-$): 480. Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 62,35; H, 5,65; N, 8,73. Experimental: C, 62,16; H, 5,60; N, 8,74.

Ejemplo 23

3,4-dimetoxi-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida



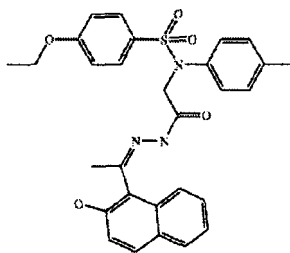
Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 3,4-dimetoxibencensulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 1H-indol-2,3-diona, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por recristalización en EtOAc. Un polvo naranja oscuro (35 mg, 35%) se obtuvo con 92% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 2,08 (s, 3H, CH_3), 3,54 (s, 3H, OCH_3), 3,66 (s, 3H, OCH_3), 4,31 (s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (70%)), 4,79 (s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (30%)), 6,68-6,85 (m, 2H, H arom.), 6,85-7,10 (m, 7H, H arom.), 7,20 (m, 1H, H arom.), 7,35 (m, 1H, H arom.), 11,09 (s, 1H, NH), 12,32 (s, 1H, CONHN, isómero menor (30%)), 13,48 (s, 1H, CONHN, isómero mayor (70%)); M^+ (APCI $^+$): 509, M^- (APCI): 507.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 24

4-etoxi-N-(2-{2-[1-(2-hidroxi-1-naftil)etilideno]hidrazino}-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

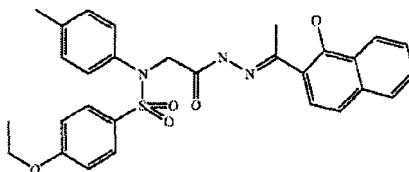


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, p-toluidina, bromoacetato de metilo y 2-hidroxi-1-acetonaftona, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por recristalización en AcOEt. Un polvo amarillo claro (55 mg, 52%) se obtuvo con 90% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 1,34 (m, 3H, OCH₂CH₃), 2,25 (m, 6H, 2 CH₃), 3,90-4,15 (m, 4H, OCH₂CH₃ y NCH₂CO, isómero menor (30%)), 4,79 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (70%)), 6,25 (m, 1H, H arom.), 6,80 (m, 1H, H arom.), 6,88-7,65 (m, 10H, H arom.), 7,76-8,04 (m, 2H, H arom.), 9,13 (s, 1H, OH, isómero menor (30%)), 9,30 (s, 1H, OH, isómero mayor (70%)), 10,07 (s, 1H, CONHN, isómero menor (30%)), 10,23 (s, 1H, CONHN, isómero mayor (70%)); M⁻(APCI⁻): 530.

Ejemplo 25

4-etoxi-N-(2-{(2E)-2-[1-(1-hidroxi-2-naftil)etiliden]hidrazino}-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

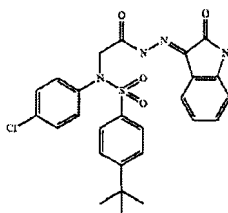


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, 4-toluidina, bromoacetato de metilo y 1'-hidroxi-2'-acetofenona, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en EtOH/AcOH 5%. Un sólido beige claro (18,9 mg, 18%) se obtuvo con 98,18% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,37 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,22 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 4,14 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 4,56 (s, 2H), 7,05-7,18 (m, 6H), 7,39 (m, 1H), 7,47-7,70 (m, 5H), 7,85 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 11,1 (s, 1H, OH). (APCI⁻): 530,2. (APCI⁺): 532,2.

Ejemplo 26

4-terc-butil-N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden]hidrazino}etil}bencensulfonamida



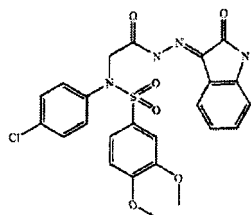
Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-terc-butilbencensulfonilo, 4-cloroanilina, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en MeOH. Un polvo amarillo (72,7 mg, 69%) se obtuvo con 99,35% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

ES 2 340 362 T3

P.f. 194-195°C. IR (puro) ν 2966, 1698, 1620, 1469, 1366, 1170, 1084 cm^{-1} . ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,30 (s, 9H), 4,57 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (60%)), 5,04 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (40%)), 6,94 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,25-7,67 (m, 10H), 11,27 (s, 1H, NH), 12,52 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (40%)), 13,56 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (60%)). (EST): 523. Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ C, 58,48; H, 4,91; N, 10,49. Experimental: C, 58,37; H, 4,97; N, 10,57.

Ejemplo 27

10 *N*-(4-clorofenil)-3,4-dimetoxi-*N*-{2-oxo-2-[(2*E*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

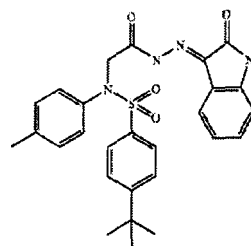


25 Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 3,4-dimetoxibencensulfonilo, 4-cloroanilina, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en MeOH. Un polvo amarillo (91,0 mg, 86%) se obtuvo con 97,58% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

30 P.f. 132-133°C. IR (puro) ν 3188, 2966, 1714, 1622, 1506, 1464, 1337, 1139, 1016 cm^{-1} . ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3,74 (s, 3H, OCH_3), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 4,55 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (60%)), 5,03 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (40%)), 6,90-7,60 (m, 11H, H arom.), 11,27 (s, 1H, NH), 12,52 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (40%)), 13,62 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (60%)). Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S} \cdot 1,8 \text{ H}_2\text{O}$ C, 51,35; H, 4,42; N, 9,98. Experimental: C, 51,12; H, 4,08; N, 10,05.

Ejemplo 28

40 *4-terc-butil-N*-(4-metilfenil)-*N*-{2-oxo-2-[(2*E*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida



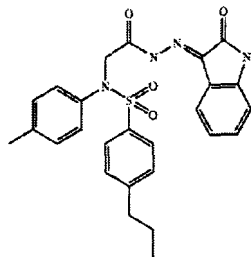
55 Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-terc-butilbencensulfonilo, 4-toluidina, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en MeOH. Un polvo amarillo (49,9 mg, 49%) se obtuvo con 99,44% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

60 P.f. 139-140°C. IR (puro) ν 3188, 2968, 1698, 1506, 1465, 1338, 1160, 1084 cm^{-1} . ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,30 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 4,50 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (60%)), 4,98 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (40%)), 6,94 (m, 1H), 7,02-7,20 (m, 5H), 7,38 (m, 1H), 7,47-7,70 (m, 5H), 11,27 (s, 1H, NH), 12,52 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (40%)), 13,56 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (60%)). (ESI $^-$): 503. (ESI $^+$): 505.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 29

N-(4-metilfenil)-*N*-(2-oxo-2-[(2*E*)-2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden]hidrazino)etil}-4-propilbencensulfonamida

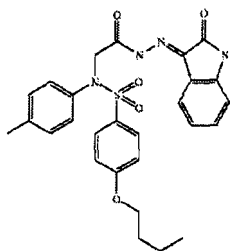


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-*n*-propilbencensulfonilo, 4-toluidina, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en MeOH. Un polvo naranja (44,5 mg, 45%) se obtuvo con 96,59% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

P.f. 198-199°C. IR (puro) ν 3207, 2966, 1698, 1619, 1467, 1314, 1245, 1143, 1116 cm^{-1} . ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,88 (t, 3H, $J = 7,54$ Hz), 1,60 (sex, 2H, $J = 7,54$ Hz), 2,25 (s, 3H), 2,64 (t, 2H, $J = 7,54$ Hz), 4,50 (s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (60%)), 4,97 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (40%)), 6,94 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 5H), 7,30-7,65 (m, 6H), 11,28 (s, 1H, NH), 12,49 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (40%)), 13,63 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (60%)). (ESI $^-$): 489,2. Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, 63,66; H, 5,34; N, 11,42. Experimental: C, 63,60; H, 5,36; N, 11,49.

Ejemplo 30

4-butoxi-*N*-(4-metilfenil)-*N*-(2-oxo-2-[(2*E*)-2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden]hidrazino)etil}bencensulfonamida



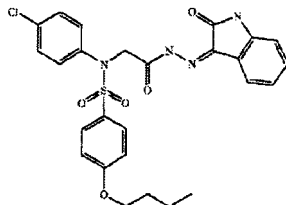
Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-(*n*-butoxi)bencensulfonilo, 4-toluidina, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en MeOH. Se obtuvo un polvo amarillo (61,4 mg, 59%) con 99,39% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

P.f. 111-112°C. IR (puro) ν 2962, 1693, 1622, 1594, 1497, 1466, 1347, 1257, 1152, 1092 cm^{-1} . ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0,93 (t, 3H, $J = 7,53$ Hz), 1,43 (sex, 2H, $J = 7,53$ Hz), 1,71 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 4,05 (t, 2H, $J = 6,39$ Hz), 4,47 (s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (65%)), 4,95 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (35%)), 6,95 (m, 1H), 7,05-7,26 (m, 7H), 7,36 (m, 1H), 7,38-7,70 (m, 3H), 11,28 (s, 1H, NH), 12,49 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (35%)), 13,65 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (65%)). (ESI $^-$): 519,2. (ESI $^+$): 521,2. Análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$, 62,29; H, 5,42; N, 10,76. Experimental: C, 62,19; H, 5,44; N, 10,67.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 31

4-butoxi-N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

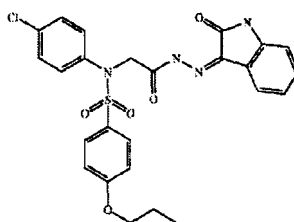


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-(n-butoxi)bencensulfonilo, 4-cloroanilina, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en MeOH. Un polvo amarillo (26,3 mg, 25%) se obtuvo con 96,1% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,43 (sex, 2H, J = 7,5 Hz), 1,71 (m, 2H), 4,05 (t, 2H, J = 6,40 Hz), 4,52 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (65%)), 5,01 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (35%)), 6,95 (m, 1H), 7,03-7,14 (m, 3H), 7,22-7,68 (m, 8H), 11,28 (s, 1H, NH), 12,51 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (35%)), 13,60 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (65%)). (APCI⁻): 539. (APCI⁺): 541.

Ejemplo 32

N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-4-propoxibencenosulfonamida

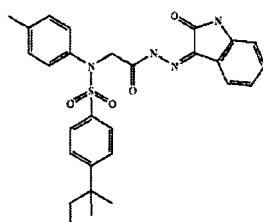


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-n-propoxi-1-bencensulfonilo, 4-cloroanilina, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 3:1 como eluyente. Un polvo amarillo (46,8 mg, 44,4%) se obtuvo con 98,92% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,98 (t, 3H, J = 7,53 Hz), 1,75 (m, 2H), 4,02 (t, 2H, J = 6,40 Hz), 4,53 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (65%)), 5,02 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (35%)), 6,95 (m, 1H), 7,05-7,16 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,35-7,70 (m, 6H), 11,28 (s, 1H, NH), 12,52 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (35%)), 13,61 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (65%)). (APCI⁻): 525,2. (APCI⁺): 527,2.

Ejemplo 33

N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-4-terc-pentilbencenosulfonamida



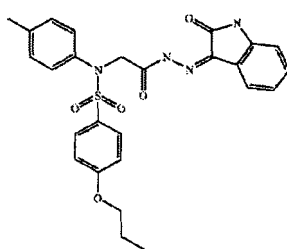
ES 2 340 362 T3

Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-terc-amilbencensulfonilo, 4-toluidina, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en EtOH. Un polvo naranja-amarillo (14,7 mg, 14,2%) se obtuvo con 88,22% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,98 (t, 3H, J = 7,53 Hz), 1,26 (s, 6H), 1,63 (q, 2H, J = 7,53 Hz), 2,25 (s, 3H), 4,51 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (65%)), 4,98 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (35%)), 6,95 (m, 1H), 7,02-7,18 (m, 5H), 7,38 (m, 1H), 7,46-7,67 (m, 5H), 11,27 (s, 1H, NH), 12,49 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (35%)), 13,62 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (65%)). (APCI⁻): 517. (APCI⁺): 519,2.

Ejemplo 34

N-(4-metilfenil)-*N*-{2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-4-propoxibencenosulfonamida

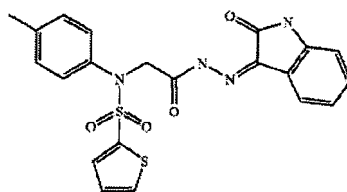


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-n-propoxi-1-bencensulfonilo, 4-toluidina, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 3:1 como eluyente. Un polvo amarillo (46,9 mg, 46,3%) se obtuvo con 99,6% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,97 (t, 3H, J = 7,34 Hz), 1,74 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 4,01 (t, 2H, J = 6,40 Hz), 4,47 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (70%)), 4,95 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (30%)), 6,95 (m, 1H), 7,03-7,18 (m, 7H), 7,38 (m, 1H), 7,44-7,68 (m, 6H), 11,28 (s, 1H, NH), 12,49 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (30%)), 13,65 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (70%)). (APCI⁻): 505. (APCI⁺): 507,2.

Ejemplo 35

N-(4-metilfenil)-*N*-{2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-2-tiofenosulfonamida



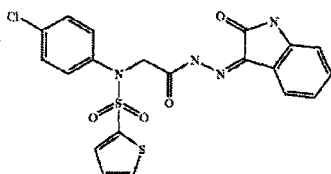
Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo cloruro de 2-tiofensulfonilo, 4-toluidina, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en EtOH. Un polvo marrón (12,9 mg, 14,2%) se obtuvo con 58,4% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

(APCI⁻):453. (APCI⁺): 455.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 36

N-(4-clorofenil)-*N*-{2-oxo-2-[2*Z*]-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-2-tiofenosulfonamida

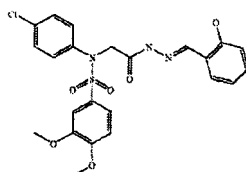


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 2-tiofenosulfonilo, 4-cloroanilina, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 3:1 como eluyente. Un polvo amarillo (21,8 mg, 23%) se obtuvo con 99,2% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 4,59 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (60%)), 5,03 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (40%)), 6,94 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,21-7,59 (m, 7H), 7,64 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 11,28 (s, 1H, NH), 12,52 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (40%)), 13,62 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (60%)). (APCI⁻): 473. (APCI⁺): 475.

Ejemplo 37

N-(4-clorofenil)-*N*-{2-[(2*E*)-2-(2-hidroxibenciliden)hidrazino]-2-oxoetil}-3,4-dimetoxibencensulfonamida

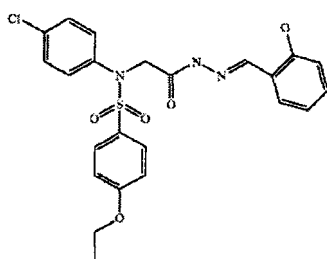


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 3,4-dimetoxibencensulfonilo, 4-cloroanilina, bromoacetato de metilo y salicilaldehído, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en EtOH/5% AcOH. Un sólido incoloro (232 mg, 80,4%) se obtuvo con 99,52% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

P.f. 188-189°C. IR (puro) ν 2962, 1673, 1507, 1488, 1351, 1241, 1137, 1020 cm⁻¹. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 3,74 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,39 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (54%)), 4,85 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (46%)), 6,80-6,93 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,17-7,31 (m, 4H), 7,34-7,45 (m, 2H), 7,50 (m, 1H, isómero mayor (54%)), 7,67 (m, 1H, isómero menor (46%)), 8,24 (s, 1H, isómero menor (46%)), 8,41 (s, 1H, isómero mayor (54%)), 10,00 (s, 1H, isómero menor (46%)), 10,90 (s, 1H, isómero mayor (54%)), 11,46 (s, 1H, isómero menor (46%)), 11,74 (s, 1H, isómero mayor (54%)). (APCI⁻): 502. (APCI⁺): 504,2. Análisis calculado para C₂₃H₂₂C₁N₃O₆SC, 54,82; H, 4,40; N, 8,34. Experimental: C, 54,48; H, 4,44; N, 8,31.

Ejemplo 38

N-(4-clorofenil)-4-etoxi-*N*-{2-[(2*E*)-2-(2-hidroxibenciliden)hidrazino]-2-oxoetil}bencensulfonamida



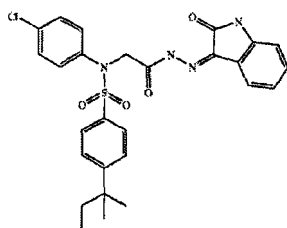
ES 2 340 362 T3

Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, 4-cloroanilina, bromoacetato de metilo y salicilaldehído, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en EtOH. Un polvo incoloro (64,6 mg, 66,2%) se obtuvo con 92,2% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

IR (puro) ν 2988, 1632, 1488, 1351, 1262, 1155, 1084 cm^{-1} . ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1,34 (t, 3H, $J = 7,14$ Hz), 4,10 (q, 2H, $J = 7,14$ Hz), 4,37 (s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (55%)), 4,82 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (45%)), 6,81-7,14 (m, 4H), 7,16-7,32 (m, 3H), 7,35-7,44 (m, 2H), 7,46-7,73 (m, 3H), 8,24 (s, 1H, isómero menor (45%)), 8,40 (s, 1H, isómero mayor (55%)), 9,99 (s, 1H, isómero menor (45%)), 10,90 (s, 1H, isómero mayor (55%)), 11,42 (s, 1H, isómero menor (45%)), 11,74 (s, 1H, isómero mayor (55%)). (APCI⁻): 486. (APCI⁺): 488.

Ejemplo 39

N-(4-clorofenil)-*N*-{2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-4-terc-pentilbencensulfonamida

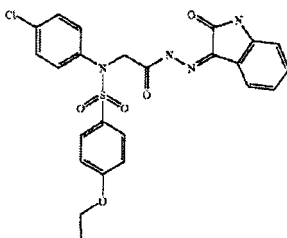


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-terc-amilbencensulfonilo, 4-cloroanilina, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en EtOH. Un polvo marrón-naranja (59,3 mg, 55%) se obtuvo con 76% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

(APCI⁻): 537. (APCI⁺): 539,2.

Ejemplo 40

N-(4-clorofenil)-4-etoxi-*N*-{2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}bencensulfonamida



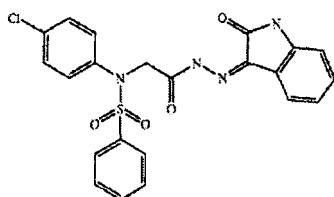
Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, 4-cloroanilina, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 3:1 como eluyente. Un polvo naranja (60,3 mg, 59%) se obtuvo con 95,48% de pureza por HPLC (MaxPlot detección entre 230 y 400 nm).

^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1,34 (t, 3H, $J = 6,78$ Hz), 4,10 (q, 2H, $J = 6,78$ Hz), 4,52 (s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (60%)), 5,01 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (40%)), 6,94 (m, 1H), 7,02-7,14 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,33-7,71 (m, 6H), 11,28 (s, 1H, NH), 12,52 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (40%)), 13,61 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (60%)). (APCI⁻): 511. (APCI⁺): 513.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 41

N-(4-clorofenil)-*N*-{2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

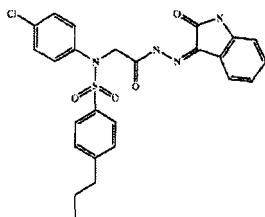


Seguendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de bencensulfonilo, 4-cloroanilina, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 3:1 como eluyente. Un polvo amarillo (15,5 mg, 16,5%) se obtuvo con 98% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 4,59 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (55%)), 5,06 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (45%)), 6,94 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,33-7,47 (m, 3H), 7,49-7,78 (m, 6H), 11,28 (s, 1H, NH), 12,53 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (45%)), 13,58 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (55%)). (APCI⁻): 466,8. (APCI⁺): 469.

Ejemplo 42

N-(4-clorofenil)-*N*-{2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-4-propilbencensulfonamida

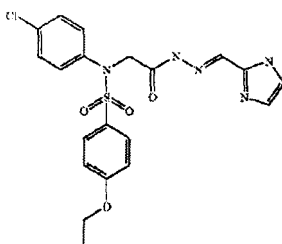


Seguendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-n-propoxi-1-bencensulfonilo, 4-cloroanilina, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 3:1 como eluyente. Un polvo amarillo (32,8 mg, 32%) se obtuvo con 67,9% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

(APCI⁻): 508,8. (APCI⁺): 511,2.

Ejemplo 43

N-(4-clorofenil)-4-etoxi-*N*-{2[(2*E*)-2-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-hidrazino]-2-oxoetil}bencensulfonamida



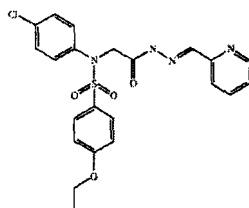
Seguendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, 4-cloroanilina, bromoacetato de metilo y 2-imidazolcarboxaldehído, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en EtOH/5% AcOH. Un polvo incoloro (34 mg, 74%) se obtuvo con 98,73% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

ES 2 340 362 T3

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,34 (t, 3H, *J* = 6,0 Hz), 4,10 (q, 2H, *J* = 6,0 Hz), 4,35 (s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (35%)), 4,89 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (65%)), 6,98-7,44 (m, 8H), 7,54 (m, 2H, isómero menor (35%)), 7,64 (m, 2H, isómero mayor (65%)), 7,82 (s, 1H, isómero mayor (65%)), 8,07 (s, 1H, isómero menor (35%)), 11,50 (s, 1H, NH), 12,55 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (65%)), 12,72 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (35%)). (APCI⁻): 459,8. (APCI⁺): 462.

Ejemplo 44

N-(4-clorofenil)-4-etoxi-*N*-{2-oxo-2-[(2*E*)-2-(2-piridinilmetilen)-hidrazino]etil}bencensulfonamida

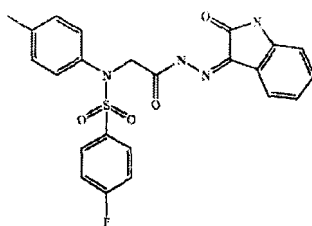


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, 4-cloroanilina, bromoacetato de metilo y 2-piridincarboxaldehído, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en EtOH/5% AcOH. Un polvo incoloro (26,9 mg, 57%) se obtuvo con 96,4% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RMN PMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,34 (t, 3H, *J* = 6,0 Hz), 4,11 (q, 2H, *J* = 6,0 Hz), 4,38 (s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (35%)), 4,88 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (65%)), 7,01-7,66 (m, 9H), 7,80-8,22 (m, 3H), 8,58 (m, 1H), 11,71 (m, 1H). (APCI⁻): 471. (APCI⁺): 473.

Ejemplo 45

4-fluoro-*N*-(4-metilfenil)-*N*-{2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida



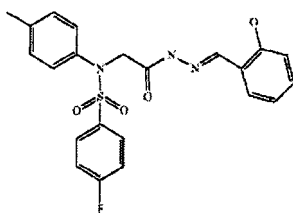
Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-fluorobencensulfonilo, 4-toluidina, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en EtOH/5% AcOH. Un polvo amarillo (26 mg, 59%) se obtuvo con 94,7% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,27 (s, 3H), 4,54 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (68%)), 5,01 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (32%)), 6,94 (m, 1H), 7,03-7,22 (m, 5H), 7,33-7,85 (m, 6H), 11,28 (s, 1H, NH), 12,49 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (32%)), 13,61 (brs, 1H, CONHN, isómero mayor (68%)). (ESI⁻): 464,8.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 46

4-Fluoro-N-[2-[(2E)-2-(2-hidroxibenciliden)hidrazino]-2-oxoetil]-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

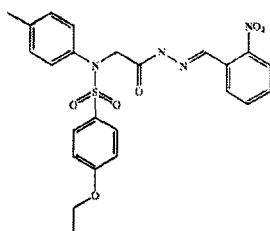


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-fluorobencensulfonilo, 4-toluidina, bromoacetato de metilo y salicilaldehído, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en EtOH/5% AcOH. Un polvo incoloro (33,5 mg, 76%) se obtuvo con 87,3% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,25 (s, 3H), 4,37 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (56%)), 4,81 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (44%)), 6,81-6,91 (m, 2H), 7,02-7,32 (m, 5H), 7,36-7,78 (m, 5H), 8,24 (s, 1H, isómero menor (44%)), 8,40 (s, 1H, isómero mayor (56%)), 9,98 (s, 1H, isómero menor (44%)), 10,90 (s, 1H, isómero mayor (56%)), 11,40 (s, 1H, isómero menor (44%)), 11,71 (s, 1H, isómero mayor (56%)). (ESI⁺): 440.

Ejemplo 47

4-etoxi-N-[2-((2E)-2-{2-[hidroxi(óxido)amino]benciliden}hidrazino)-2-oxoetil]-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

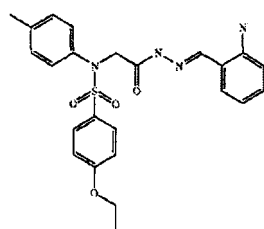


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, 4-toluidina, bromoacetato de metilo y 2-nitrobenzaldehído, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en AcOH. Un polvo incoloro (418,3 mg, 84%) se obtuvo con 98,62% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,34 (t, 3H, J = 6,0 Hz), 2,24 (s, 3H), 4,10 (q, 2H, J = 6,0 Hz), 4,34 (s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (38%)), 4,78 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (62%)), 6,88-7,20 (m, 6H), 7,50-7,70 (m, 3H), 7,77 (m, 1H), 7,95-8,10 (m, 2H), 8,29 (s, 1H, isómero mayor (62%)), 8,58 (s, 1H, isómero menor (38%)), 11,74 (s, 1H, isómero mayor (62%)), 11,81 (s, 1H, isómero menor (38%)), 11,93 (s, 1H). (APCI⁻): 494,8. (APCI⁺): 496,8.

Ejemplo 48

N-[2-[(2E)-2-(2-aminobenciliden)hidrazino]-2-oxoetil]-4-etoxi-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida



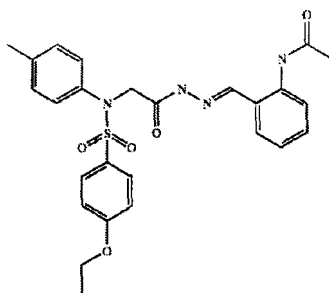
ES 2 340 362 T3

Se disolvió 4-etoxi-*N*-(4-metilfenil)-*N*-{2-[(2*E*)-2-(2-nitrobenciliden)hidrazino]-2-oxoetil}bencensulfonamida (99 mg, 0,2 mmol) en cloruro de metileno. Se añadió paladio al 5% sobre carbón activado (10% en moles). La mezcla se agitó bajo H₂ a presión atmosférica a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se filtró sobre Celite y se evaporaron los disolventes. El producto esperado, *por ej.* *N*-{2-[(2*E*)-2-(2-aminobenciliden)hidrazino]-2-oxoetil}-4-etoxi-*N*-(4-metilfenil)bencensulfonamida (71,2 mg, 76%), se obtuvo como un sólido amarillo claro, con 90,9% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,38 (t, 6,0 Hz, 3H, OCH₂C₃), 2,26 (s, 3H, CH₃), 3,5 (br s, 2H), 4,01 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,14 (s, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,76-6,91 (m, 5H, H arom.), 6,93-7,07 (m, 4H, H arom.), 7,40 (m, 2H, H arom.), 7,85 (br s, 1H).

Ejemplo 49

N-(2-{(E)-[2-(2-{[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metilnilino}acetil)hidrazono]-metil}fenil)acetamida

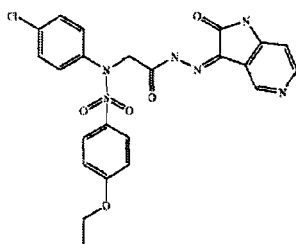


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, 4-toluidina, bromoacetato de metilo *N*-acetil-2-aminobenzaldehído, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 4:1 como eluyente. Un sólido amarillo claro (18,3 mg, 18%) se obtuvo con 93,6% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1,44 (t, 3H, *J* = 6,0 Hz), 2,26 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,08 (q, 2H, *J* = 6,0 Hz), 4,29 (s, 2H, NCH₂CO), 6,81-7,16 (m, 7H), 7,24 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,69 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 9,82 (s, 1H), 11,59 (s, 1H). (ESI⁻): 507.

Ejemplo 50

N-(4-clorofenil)-4-etoxi-*N*-{2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-3-ilideno)hidrazino]etil}bencensulfonamida



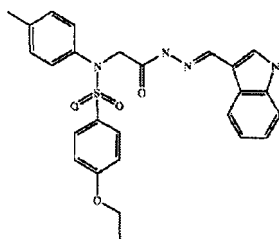
Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, 4-cloroanilina, bromoacetato de metilo y 5-azaisatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla DCM/MeOH 20:1 como eluyente. Un sólido amarillo claro (32,4 mg, 26%) se obtuvo con 87% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1,12 (t, 3H, *J* = 6 Hz), 3,88 (q, 2H, *J* = 6 Hz), 4,35 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (63%)), 4,80 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (37%)), 6,79 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 8,24 (d, 1H, *J* = 3 Hz), 8,40 (br s, 1H), 11,45 (s, 1H, NH), 12,15 (brs, 1H, CONHN, isómero menor (37%)), 13,28 (brs, 1H, CONHN, isómero mayor (63%)). (ESI⁻): 511,8. (ESI⁺): 514.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 51

4-etoxi-N-{2-[(2E)-2-(1H-indol-3-ilmetilen)hidrazino]-2-oxoetil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

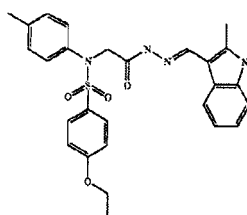


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, 4-toluidina, bromoacetato de metilo e indol-3-carboxaldehído, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en acetato de etilo. Un sólido beige (40 mg, 43,3%) se obtuvo con un 93,2% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,37 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 4,29 (s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (36%)), 4,80 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (64%)), 7,01-7,26 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,99 (m, 1H, isómero mayor (64%)), 8,10 (br s, 1H, isómero mayor (64%)), 8,12 (m, 1H, isómero menor (36%)), 8,30 (br s, 1H, isómero menor (36%)), 11,08 (s, 1H, CONHN, isómero menor (36%)), 11,55 (s, 1H, CONHN, isómero mayor (64%)), 11,55 (br s, 1H, NH). (APCI⁻): 489. (APCI⁺): 491,2.

Ejemplo 52

4-Etoxi-N-(2-{(2E)-2-[(2-metil-1H-indol-3-il)metilen]hidrazino}-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

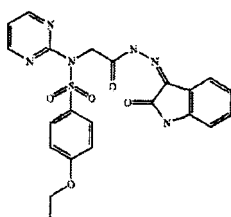


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencensulfonilo, 4-toluidina, bromoacetato de metilo y 2-metilindol-3-carboxaldehído, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en acetato de etilo. Un polvo amarillo (57,4 mg, 60%) se obtuvo con un 95,2% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,36 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,43 (s, 3H, isómero mayor (60%)), 2,45 (s, 3H, isómero menor (40%)), 4,12 (m, 2H), 4,27 (s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (40%)), 4,78 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (60%)), 6,95-7,18 (m, 8H), 7,32 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,88 (m, 1H, isómero mayor (60%)), 8,04 (m, 1H, isómero menor (40%)), 8,18 (s, 1H, isómero mayor (60%)), 8,37 (s, 1H, isómero menor (40%)), 11,44 (br s, 1H, isómero menor (40%)), 11,46 (br s, 1H, isómero mayor (60%)), 11,90 (br s, 1H, NH). (APCI⁻): 503,2. (APCI⁺): 505,2.

Ejemplo 53

4-Etoxi-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-N-(2-pirimidinil)bencensulfonamida



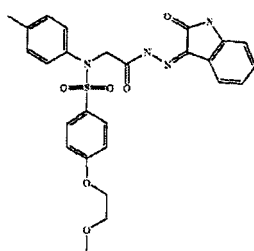
ES 2 340 362 T3

Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 1, partiendo de cloruro de 4-etoxibencen-sulfonilo, 2-amino-pirimidina, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cristalización en AcOH. Un sólido amarillo (61,1 mg, 75%) se obtuvo con un 96,63% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,27 (t, 3H, J = 6 Hz), 4,05 (q, 2H, J = 6 Hz), 5,01 (s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (20%)), 5,42 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (80%)), 6,89 (m, 1H), 6,94-7,15 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 7,42-7,68 (m, 1H), 8,01 (m, 2H), 8,48 (m, 2H), 11,20 (br s, 1H, isómero mayor (80%)), 12,55 (br s, 1H, isómero menor (20%)). (ESI⁻): 479,17. (ESI⁺): 481,24.

Ejemplo 54

Protocolo general B para la síntesis en fase solución de derivados de sulfanilida de Fórmula general II con R³ - H (Esquemas 3, 5); por ej. 4-(2-metoxietoxi)-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-etil}bencensulfonamida



a) *Protocolo para la formación del bloque de construcción de N-aril-bencensulfonamida, XIII (Esquema 4 y 5); por ej. 4-(2-metoxietoxi)-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida*

Se disolvió 4-toluidina (6,430 g, 60 mmol) en piridina (200 ml). La mezcla resultante se enfrió hasta 0°C. Se agregó cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo (7,784 g, 40 mmol) en porciones. La mezcla se agitó entre 0°C y temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se evaporaron los disolventes hasta sequedad. El aceite en bruto se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con HCl al 10% (2 x 75 ml) y salmuera (1 x 75 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio antes de filtrar y eliminar el disolvente. El sólido resultante se recrystalizó en ciclohexano/acetato de etilo 9:1. El producto deseado, *por ej.* 4-fluoro-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida (9,4754 g, 89%), se obtuvo como un sólido incoloro, con un 98% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (300 MHz, CDCl₃): 2,26 (s, 3H, CH₃), 6,63 (br s, 1H, NH), 6,92 (m, 2H, H arom.), 6,97-7,14 (m, 4H, H arom.), 7,73 (m, 2H, H arom.); M⁺ (ESI⁺): 266,20; M⁻ (ESI⁻): 264,18.

b) *Protocolo para la transformación del bloque de construcción de N-aril-bencensulfonamida XIII en XIII* por sustitución nucleofílica aromática con alcoholato de sodio (Esquema 5); por ej. 4-(2-metoxietoxi)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida*

A una suspensión de NaH (2,2 mmol, 55-65% en aceite) en dioxano anhidro (6 ml) se agregó 2-metoxietanol (158 µl, 2 mmol). La mezcla se agitó 1 h a temperatura ambiente. Se agregó una solución de 4-fluoro-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida (265,3 mg, 1 mmol) en dioxano anhidro (2 ml). La mezcla resultante se calentó 24 h a 100°C. Se evaporaron los disolventes. Se agregó solución saturada de NH₄Cl en agua (5 ml) y el producto deseado se extrajo con tres porciones de acetato de etilo (3x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio antes de filtrar y eliminar el disolvente. El producto deseado, *por ej.* 4-(2-metoxietoxi)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida, se obtuvo como un aceite incoloro, con un 77% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm). Este intermediario se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

M⁺(APCI⁺): 322.

c) *Protocolo para el desplazamiento del grupo saliente en XI (Esquema 3); por ej., ([4-(2-metoxietoxi)fenil]sulfonil)-4-metil(anilino)acetato de metilo*

El bloque de construcción en bruto de N-aril-bencensulfonamida XIII* resultante del paso que antecede, *por ej.* 4-(2-metoxietoxi)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida (1 mmol), se disolvió en dioxano anhidro (5 ml) y se agregó a una suspensión de NaH (1,2 mmol, 55-65% en aceite) en dioxano anhidro (1 ml). La mezcla se agitó 1 h a temperatura ambiente. Ester metílico del ácido 2-bromoacético (133 µl, 1-4 mmol) se agregó gota a gota. La mezcla resultante se

ES 2 340 362 T3

agitó a 60°C hasta la mañana siguiente. Se evaporaron los solventes, generando el producto deseado, *por ej.* ([4-(2-metoxietoxi)fenil]sulfonyl)-4-metilanilino)acetato de metilo como un aceite amarillo claro, con un 74% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm). Este intermediario se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

M^+ (APCI⁺): 394.

d) *Protocolo para la transformación del éster del ácido carboxílico en la hidrazida (Esquema 1); por ej. N-(2-hidrazino-2-oxoetil)-4-(2-metoxietoxi)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida*

El éster metílico del ácido carboxílico resultante del paso precedente, *por ej.* ([4-(2-metoxietoxi)fenil]sulfonyl)-4-metilanilino)acetato de metilo (1 mmol), se disolvió en MeOH (3,5 ml). Se agregó hidrato de hidrazina (0,385 ml). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes. El producto en bruto se disolvió en acetato de etilo (4 ml) y se lavó con agua (4 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x2 ml) y con cloruro de metileno (2x2 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron los disolventes.

El producto deseado, *por ej.* N-(2-hidrazino-2-oxoetil)-4-(2-metoxietoxi)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida se aisló como un sólido amarillo claro, con un 86% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm). Este intermediario se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

M^+ (ESI⁺) 394,33. M^- (ESI⁻): 392,18.

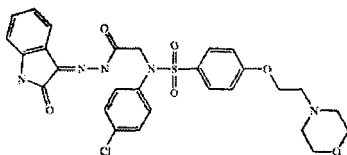
e) *Protocolo para la formación de la acil hidrazona, II (Esquema 1), por ej., 4-(2-metoxietoxi)-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida*

La hidrazida obtenida en el paso precedente, *por ej.* N-(2-hidrazino-2-oxoetil)-4-(2-metoxietoxi)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida (1 mmol), se disolvió en EtOH/5% AcOH (3 ml). Se agregó isatina (118 mg, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a 75°C. Se evaporaron los disolventes y el producto deseado se purificó por cromatografía flash usando una mezcla 1:1 de ciclohexano y acetato de etilo. El producto esperado, *por ej.* 4-(2-metoxietoxi)-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida (135,6 mg, 26% de rendimiento en 4 pasos) se aisló como un sólido amarillo con un 96% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (300 MHz, DMSO-d₆): 2,29 (s, 3H, CH₃), 3,45 (s, 3H, OCH₃), 3,76 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,39 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (68%)), 5,00 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (32%)), 6,87-7,01 (m, 3H, H arom.), 7,02-7,21 (m, 4H, H arom.), 7,32 (m, 1H, H arom.), 7,52 (m, 2H, H arom.), 7,66-7,78 (m, 2H, H arom.), 7,92 (br s, 1H, isómero menor (32%)), 8,34 (br s, 1H, isómero mayor (68%)), 12,39 (br s, 1H, isómero menor (32%)), 14,00 (br s, 1H, isómero mayor (68%)); M^+ (APCI⁺): 523,0; M^- (APCI⁻): 521,0.

Ejemplo 55

N-(4-clorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)etoxi]-N-{2-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida



Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 54, partiendo de 4-cloroanilina, 2-morfolin-4-il-etanol, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía en flash, usando una mezcla de cloruro de metileno/MeOH 40:1 como eluyente. Un polvo amarillo (342,1 mg, 8,2% en cuatro pasos) se obtuvo con un 95% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

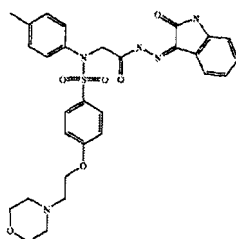
N-(4-clorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)etoxi]-N-{2-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida (342,1 mg, 0,572 mmol) se disolvió en DCM (10 ml). Se agregó una solución de HCl en éter dietílico (1M, 0,58 ml, 0,580 mmol). Se evaporaron los disolventes y la masa resultante se recrystalizó en MeOH. Un polvo amarillo. (307,9 mg, 90% de rendimiento de recrystalización) se obtuvo en 100% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

ES 2 340 362 T3

P.f. 255°C. IR (puro) ν 2971, 1682, 1506, 1492, 1350, 1233, 1159, 1089 cm^{-1} . ^1H RNM (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 3,28 (m, 2H), 3,51-3,74 (m, 4H), 3,84 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,4S-4,74 (m, 2H + 2H, NCH_2CO , isómero mayor (60%)), 5,12 (br s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (40%)), 7,03 (m, 1H, H arom.), 7,16 (m, 1H, H arom.), 7,25 (m, 2H, H arom.), 7,35 (m, 2H, H arom.), 7,41-7,56 (m, 3H, H arom.), 7,57-7,82 (m, 3H, H arom.), 10,91 (br s, 1H), 11,39 (s, 1H), 12,59 (brs, 1H, CONHN, isómero menor (40%)), 13,68 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (60%)). (ESI $^-$): 596,4. (ESI $^+$): 598,0.

Ejemplo 56

N-(4-metilfenil)-4-[2-(4-morfolinil)etoxi]-*N*-{2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

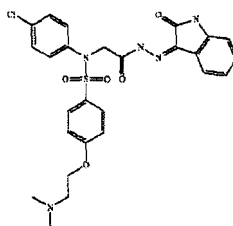


Seguendo el método general como se define en el Ejemplo 54, partiendo de 4-toluidina, 2-morfolin-4-il-etanol, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía en flash, usando una mezcla de cloruro de metileno/MeOH 40:1 como eluyente. Un sólido amarillo (39,7 mg, 7% en 4 pasos) se obtuvo en 95,38% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

^1H RNM (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2,28 (s, 3H), 2,58 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 3,73 (m, 4H), 4,15 (m, 2H), 4,40 (s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (70%)), 4,99 (s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (30%)), 6,86-7,22 (m, 5H, H arom.), 7,29 (m, 1H, H arom.), 7,51 (m, 2H, H arom.), 7,69 (m, 1H, H arom.), 8,85 (s, 1H, isómero menor (40%)), 9,32 (s, 1H, isómero mayor (60%)), 12,41 (s, 1H, isómero menor (40%)), 14,06 (s, 1H, isómero mayor (60%)). (ESI $^-$): 576,3. (ESI $^+$): 578,5.

Ejemplo 57

N-(4-clorofenil)-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-*N*-{2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida



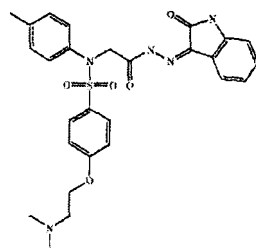
Seguendo el método general como se define en el Ejemplo 54, partiendo de 4-cloroanilina, 2-dimetilamino-etanol, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de cloruro de metileno/MeOH 20:1 como eluyente. Un aceite amarillo (20,0 mg, 8% en 4 pasos) se obtuvo con un 97,54% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

^1H RNM (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2,44 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,91 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,39 (s, 2H, NCH_2CO , isómero mayor (60%)), 4,99 (s, 2H, NCH_2CO , isómero menor (40%)), 6,86-6,98 (m, 3H, H arom.), 7,07 (m, 1H, H arom.), 7,12-7,36 (m, 5H, H arom.), 7,49 (m, 2H, H arom.), 7,69 (m, 1H, H arom.), 9,20 (br s, 1H), 12,45 (s, 1H, isómero menor (40%)), 13,98 (s, 1H, isómero mayor (60%)). (ESI $^-$): 554,1. (ESI $^+$): 556,3.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 58

4-[2-(dimetilamino)etoxi]-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

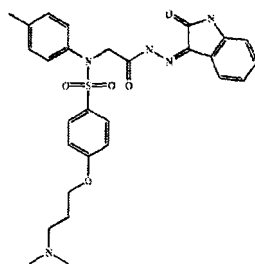


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 54, partiendo de 4-toluidina, 2-dimetilamino-etanol, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de cloruro de metileno/MeOH 20:1 como eluyente. Un aceite amarillo (23,4 mg, 9% en 4 pasos) se obtuvo con un 98,42% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,42 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,87 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,40 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (60%)), 4,99 (s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (40%)), 6,86-6,98 (m, 3H, H arom.), 7,02-7,22 (m, 5H, H arom.), 7,32 (m, 1H, H arom.), 7,50 (m, 2H, H arom.), 7,72 (m, 1H, H arom.), 8,05 (br s, 1H, isómero menor (40%)), 8,60 (br s, 1H, isómero mayor (60%)), 12,37 (s, 1H, isómero menor (40%)), 13,95 (s, 1H, isómero mayor (60%)). (APCI⁺): 534,0. (APCI⁺): 536,4.

Ejemplo 59

4-[3-dimetilamino)propoxi]-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida



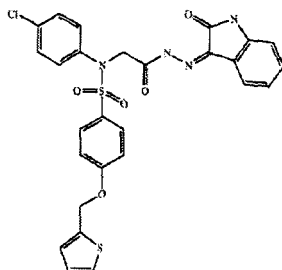
Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 54, partiendo de 4-toluidina, 3-dimetilamino-propan-1-ol, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de cloruro de metileno/MeOH 10:1 como eluyente. Un sólido amarillo (22,9 mg, 7% en 4 pasos) se obtuvo con un 97,93% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,25 (m, 2H), 2,29 (s, 3H, CH₃), 2,68 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,94 (m, 2H, isómero menor (25%)), 2,94 (m, 2H, isómero mayor (75%)), 4,08 (m, 2H, isómero menor (25%)), 4,15 (m, 2H, isómero mayor (75%)), 4,32 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (75%)), 4,97 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (25%)), 6,78-7,23 (m, 9H, H arom.), 7,32 (m, 2H, H arom.), 7,70 (m, 1H, H arom.), 8,40 (br s, 1H, isómero menor (25%)), 9,60 (br s, 1H, isómero mayor (75%)), 12,36 (s, 1H, isómero menor (25%)), 14,08 (s, 1H, isómero mayor (75%)). (APCI⁺): 548,0. (APCI⁺): 550,2.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 60

N-(4-clorofenil)-*N*-[2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-ilideno)hidrazino]etil]-4-(2-tienilmetoxi)bencensulfonamida

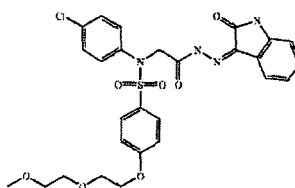


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 54, partiendo de 4-cloroanilina, tiofen-2-il-metanol, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 4:1 como eluyente. Un sólido amarillo (149,6 mg, 26% en 4 pasos) se obtuvo en 91,11% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (CDCl₃, 300 MHz) δ 4,38 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (53%)), 5,01 (s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (47%)), 5,26 (m, 2H), 6,90 (m, 1H, H arom.), 7,02 (m, 2H, H arom.), 7,05-7,39 (m, 6H, H arom.), 7,47-7,64 (m, 3H, H arom.), 7,68 (m, 2H, H arom.), 7,77 (m, 1H, H arom.), 12,42 (s, 1H, isómero menor (47%)), 13,92 (s, 1H, isómero mayor (53%)). (ESI⁻): 579,0. (ESI⁺): 581,2.

Ejemplo 61

N-(4-clorofenil)-4-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-*N*-[2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-2*H*-indol-3-iliden)hidrazino]etil]bencensulfonamida

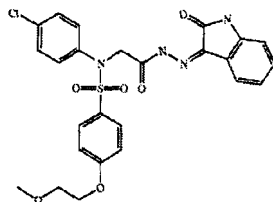


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 54, partiendo de 4-cloroanilina, 2-(2-metoxi-etoxi)-etanol, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo en proporción 1:1 y luego 2:3 como eluyente. Un sólido amarillo (447 mg, 38% en 4 pasos) se obtuvo con un 95,5% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,38 (s, 3H, OCH₃), 3,57 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,39 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (58%)), 4,99 (s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (42%)), 6,88-6,97 (m, 3H, H arom.), 7,09 (m, 1H, H arom.), 7,14-7,37 (m, 5H, H arom.), 7,52 (m, 2H, H arom.), 7,70 (m, 1H, H arom.), 7,98 (br s, 1H, isómero menor (42%)), 8,28 (br s, 1H, isómero mayor (58%)), 12,41 (s, 1H, isómero menor (42%)), 13,91 (s, 1H, isómero mayor (58%)). (ESI⁻): 586,0. (ESI⁺): 587,3.

Ejemplo 62

N-(4-clorofenil)-4-(2-metoxietoxi)-*N*-(2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)hidrazino]etil)bencensulfonamida

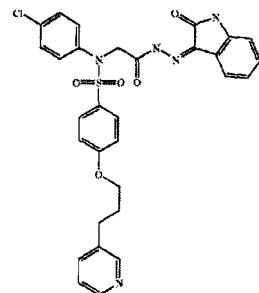


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 54, partiendo de 4-cloroanilina, 2-metoxi-etanol, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyente. Un sólido naranja (240 mg, 44% en 4 pasos) se obtuvo con un 91,3% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,45 (s, 3H, OCH₃), 3,76 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,38 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (56%)), 4,99 (s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (44%)), 6,87-7,01 (m, 3H, H arom.), 7,03-7,29 (m, 5H, H arom.), 7,33 (m, 1H, H arom.), 7,53 (m, 2H, H arom.), 7,61 (m, 1H, H arom.), 7,82 (brs, 1H, isómero menor (44%)), 8,11 (brs, 1H, isómero mayor (56%)), 12,42 (s, 1H, isómero menor (44%)), 13,94 (s, 1H, isómero mayor (56%)). (APCI⁻): 540,6. (APCI⁺): 543,0.

Ejemplo 63

N-(4-clorofenil)-*N*-(2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)hidrazino]etil)-4-[3-(3-piridinil)propoxi]bencensulfonamida



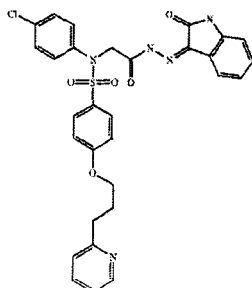
Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 54, partiendo de 4-cloroanilina, 3-piridin-3-il-propan-1-ol, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando acetato de etilo puro como eluyente. Un sólido amarillo (88,9 mg, 15% en 4 pasos) se obtuvo con un 99,67% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,16 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,42 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (64%)), 5,00 (s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (36%)), 6,83-6,99 (m, 4H, H arom.), 6,08 (m, 1H, H arom.), 7,14-7,44 (m, 5H, H arom.), 7,46-7,58 (m, 2H, H arom.), 7,63-7,77 (m, 3H, H arom.), 8,17 (s, 1H, isómero menor (36%)), 8,55 (s, 1H, H arom.), 9,18 (s, 1H, isómero mayor (64%)), 12,43 (s, 1H, isómero menor (36%)), 13,92 (s, 1H, isómero mayor (64%)). (ESI⁻): 602,06. (ESI⁺): 604,11.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 64

N-(4-clorofenil)-*N*-{2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-4-[3-(2-piridinil)propoxi]bencensulfonamida

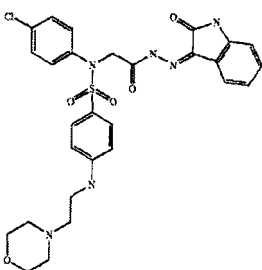


Seguendo el método general como se define en el Ejemplo 54, partiendo de 4-cloroanilina, 3-piridin-2-il-propan-1-ol, bromoacetato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 1:1 hasta 1:4 como eluyente. Un sólido amarillo (59,4 mg, 10% en 4 pasos) se obtuvo con un 95,15% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,27 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,42 (s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (60%)), 4,99 (s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (40%)), 6,83-6,94 (m, 3H, H arom.), 7,03-7,38 (m, 8H, H arom.), 7,46-7,80 (m, 4H, H arom.), 8,01 (br s, 1H, isómero menor (40%)), 8,55 (m, 1H, H arom.), 8,72 (br s, 1H, isómero mayor (60%)), 12,42 (s, 1H, isómero menor (40%)), 13,86 (s, 1H, isómero mayor (60%)). (ESI⁻): 601,98. (ES⁺): 604,06.

Ejemplo 65

Protocolo general C para la síntesis en fase solución de derivados de sulfanilida de Fórmula general II con R³ - H (Esquemas 3, 5); por ej. N-(4-clorofenil)-4-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-*N*-{2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida



a) *Protocolo para la formación del bloque de construcción de N-aril-bencensulfonamida, XIII (Esquema 5); por ej. 4-fluoro-N*-(4-clorofenil)bencensulfonamida

Se disolvió 4-cloroanilina (6,697 g, 52 mmol) en piridina (250 ml). La mezcla resultante se enfrió hasta 0°C. Se agregó cloruro de 4-fluoro-bencensulfonilo (7,775 g, 40 mmol) en porciones. La mezcla se agitó entre 0°C y temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se evaporaron los disolventes hasta sequedad. El aceite en bruto se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con 10% HCl (2 x 75 ml) y salmuera (1 x 75 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio antes de filtrar y eliminar el disolvente. El sólido resultante se recrystalizó en ciclohexano/acetato de etilo 9:1. El producto deseado, *por ej. 4-fluoro-N*-(4-clorofenil)bencensulfonamida (6,630 g, 58%), se obtuvo como un sólido incoloro, con un 97,3% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

ES 2 340 362 T3

¹H RNM (300 MHz, CDCl₃): 7,05 (m, 2H, H arom.), 7,15 (m, 2H, H arom.), 7,24 (m, 2H, H arom.), 7,81 (m, 2H, H arom.); M⁻ (ESI⁻): 284,12.

5 b) *Protocolo para la transformación del bloque de construcción de N-aril-bencensulfonamida XIII en XIII* por sustitución nucleofílica aromática con amiduro de litio (Esquema 5); por ej. N-(4-clorofenil)-4-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-bencensulfonamida*

10 Se disolvió N-(2-aminoetil)morfolina (293 µl, 2,25 mmol) en THF (7,5 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se agregó una solución 2,5N de nBuLi en hexano (1 ml, 2,5 mmol) gota a gota. Luego de 5 min. a -78°C, la mezcla se agitó 1 h a -40°C. Se agregó el bloque de construcción de N-aril-bencen-sulfonamida XIII, *por ej.* 4-fluoro-N-(4-clorofenil)bencensulfonamida (214 mg, 0,75 mmol), como un sólido. La mezcla de reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente y durante la noche a 60°C. La reacción se inactivó a temperatura ambiente con solución saturada de NH₄Cl en agua (5 ml). El producto deseado se extrajo con tres porciones de acetato de etilo (3x10 ml). Las fases orgánicas combinadas
15 se secaron sobre sulfato de magnesio antes de filtrar y eliminar el disolvente. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash, usando acetato de etilo puro como eluyente. El producto deseado, *por ej.* N-(4-clorofenil)-4-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]bencensulfonamida (184,2 mg, 62% de rendimiento) se obtuvo como aceite incoloro, con un 97% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm). Este intermediario se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

20 ¹H RNM (300 MHz, CDCl₃): 2,30 (m, 4H), 2,46 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 4,74 (br s, 1H), 6,35 (m, 2H, H arom.), 6,51 (br s, 1H), 6,84 (m, 2H, H arom.), 7,01 (m, 2H, H arom.), 7,37 (m, 2H, H arom.); M⁻ (ESI⁻): 394.

25 c) *Protocolo para la formación de la hidrazona de acilo, II (Esquema 1), por ej. N-(4-clorofenil)-4-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-N-[2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil]bencensulfonamida*

30 El bloque de construcción en bruto de N-aril-bencensulfonamida XIII* que resulta del paso precedente, *por ej.* N-(4-clorofenil)-4-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]bencensulfonamida (0,465 mmol), se sometió al procedimiento descrito en el protocolo general B punto c). El producto esperado, *por ej.* {4-cloro[(4-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]fenil)sulfonyl]amino}acetato de metilo se obtuvo como un aceite incoloro, con un 87% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm). Este intermediario se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

35 ¹H RNM (300 MHz, CDCl₃): 2,48 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 3,72 (m, 4H), 4,34 (s, 2H, NCH₂CO), 4,92 (br s, 1H, NH), 6,52 (m, 2H, H arom.), 7,13 (m, 2H, H arom.), 7,23 (m, 2H, H arom.), 7,42 (m, 2H, H arom.); M⁻ (ESI⁻): 468,3; M⁺ (ESI⁺): 466,3.

40 El éster metílico del ácido carboxílico resultante del paso precedente, *por ej.* {4-cloro[(4-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]fenil)sulfonyl]anilino}acetato de metilo (0,465 mmol), se transformó en la correspondientes hidrazida siguiendo el procedimiento descrito en el protocolo general B punto d). El producto esperado, *por ej.* N-(4-clorofenil)-N-(2-hidrazino-2-oxoetil)-4-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]bencensulfonamida, se obtuvo como un aceite incoloro, de un 96% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm). El intermediario se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

45 M⁺ (APCI⁺): 468,0; M⁻ (APCI⁻): 465,6.

50 La hidrazida obtenida en el paso precedente, *por ej.* N-(4-clorofenil)-N-(2-hidrazino-2-oxoetil)-4-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]bencensulfonamida (0,465 mmol), se disolvió en EtOH/5%AcOH (8 ml). Se agregó isatina (65 mg, 0,442 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a 77°C. La temperatura se enfrió hasta temperatura ambiente, y el producto del título, *por ej.* N-(4-clorofenil)-4-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-N-[2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil]bencensulfonamida (220,9 mg, 84% de rendimiento), se cristalizó en la mezcla de reacción. Se aisló por filtración como un sólido naranja-amarillo, con un 98% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

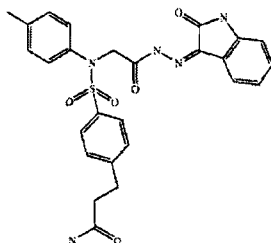
55 ¹H RNM (300 MHz, DMSO-D₆): 2,9-3,78 (m, 10H), 3,93 (m, 2H), 4,40 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (65%)), 4,93 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (35%)), 6,64 (m, 2H, H arom.), 6,77 (br s, 1H, NH isómero menor (35%)), 6,90 (m, 1H, H arom.), 7,03 (m, 1H, H arom.), 7,15-7,55 (m, 8H, H arom.), 11,38 (s, 1H, NH, isómero mayor (65%)), 11,22 (s, 1H, NH), 12,46 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (35%)), 13,60 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (65%)); M⁻ (ESI⁻): 595,0.

60

65

Ejemplo 66

Protocolo general D para la síntesis en fase solución de derivados de sulfanilida de Fórmula general II con $R^3 = H$ (Esquemas 2 y 3): por ej., 3-{4-[(4-metil{2-oxo-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}anilino)sulfonyl]fenil}propanamida



a) Formación del bloque de construcción del metil éster del ácido carboxílico, III (Esquema 3); por ej., {[4-(bromofenil)sulfonyl]-4-metilanilino}acetato de metilo

Siguiendo el protocolo general A como se define en el Ejemplo 1, puntos a) y b), partiendo de cloruro de 4-bromobencen-sulfonyl, p-toluidina y bromoacetato de metilo, el compuesto del título se aisló como un sólido amarillo claro (3,347 g, rendimiento cuantitativo) con un 98% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

^1H RNM (300 MHz, DMSO- d_6): 2,29 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 7,07 (m, 2H, H arom.), 7,17 (m, 2H, H arom.), 7,58 (m, 2H, H arom.), 7,82 (m, 2H, H arom.); M^+ (APCI $^+$): 400,0.

b) Protocolo para la transformación del bloque de construcción del metil éster del ácido carboxílico, III en III* por reacción de Heck seguido de hidrogenación (Esquema 2); por ej. ([4-(3-amino-3-oxopropil)fenil]sulfonyl)-4-metilanilino}acetato de metilo

Se disolvió acetato de sodio en agua (0,5 ml). Se agregó el bloque formador de metil éster del ácido carboxílico III, por ej. {[4-(bromofenil)sulfonyl]-4-metilanilino}acetato de metilo (398 mg, 1 mmol), en DMF (3,5 ml), seguido de acrilamida (78 mg, 1,1 mmol), trifenilofosfina (26,2 mg, 0,1 mmol, 10% mol) y diacetato de paladio (11,2 mg, 0,05 mmol, 5% mol). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min con argón y se calentó a 80°C durante 3 h. Se filtró a través de celite. Se agregó agua (5 ml) y el producto deseado se extrajo con acetato de etilo (3x7 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio antes de filtrar y eliminar el disolvente. El producto deseado, por ej. [4-(3-amino-3-oxo-1-propenil)fenil]sulfonyl)-4-metilanilino}acetato de metilo se obtuvo como un aceite incoloro, con un 88% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm). Este intermediario se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

^1H RNM (300 MHz, CDCl_3): 2,20 (s, 3H), 3,58 (s, 3H, OCH_3), 4,29 (s, 2H), 5,60-5,90 (m, 2H, CONH_2), 6,92-7,03 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,50-7,62 (m, 4H); M^+ (ESI $^+$): 389,2; M^- (ESI $^-$): 387,1.

El producto resultante del paso precedente, por ej. [4-(3-amino-3-oxo-1-propenil)fenil]sulfonyl)-4-metilanilino}acetato de metilo (1 mmol) se disolvió en DMF (5 ml). Se agregó paladio al 10% sobre carbón activado (100 mg, 0,09 mmol). La mezcla se calentó 4 días bajo 45 bares de H_2 a 60°C. La solución se filtró a través de celite se evaporaron los disolventes. El producto deseado, por ej. ([4-(3-amino-3-oxopropil)fenil]sulfonyl)-4-metilamino}acetato de metilo (308 mg, 79% de rendimiento en dos pasos), se obtuvo como un aceite incoloro, en 79% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm). Este intermediario se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

^1H RNM (300 MHz, CDCl_3): 2,25 (s, 3H), 2,47 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,97 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,62 (s, 3H, OCH_3), 4,31 (s, 2H), 5,33 (br s, 2H, CONH_2), 6,95-7,05 (m, 4H, H arom.), 7,21 (m, 2H, H arom.), 7,52 (m, 2H, H arom.); M^+ (ESI $^+$): 391,5; M^- (ESI $^-$): 389,2.

c) Protocolo para la formación de la hidrazona de acilo, II (Esquema 1), por ej. 3-{4-[(4-metil{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}anilino)sulfonyl]fenil}propanamida

El éster metílico del ácido carboxílico resultante del paso precedente III*, por ej. ([4-(3-amino-3-oxopropil)fenil]sulfonyl)-4-metilanilino}acetato de metilo (308 mg, 0,789 mmol), se transformó en la correspondientes hidrazida siguiendo el procedimiento descrito en el protocolo general B punto d). El producto esperado, por ej. 3-(4-[(2-hidrazino-2-oxoetil)-4-metilamino]sulfonyl]fenil)propanamida (197,3 mg, 64%) se obtuvo como un aceite incoloro, con un 79% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm). Este intermediario se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

ES 2 340 362 T3

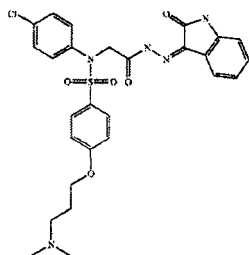
¹H RNM (300 MHz, MeOH-d₄): 2,21 (s, 3H, CH₃), 2,44 (t, 2H, 7=7,5 Hz), 2,90 (t, 2H, 7=7,5 Hz), 4,13 (s, 2H, NCH₂CO), 6,90 (m, 2H, H arom.), 7,01 (m, 2H, H arom.), 7,30 (m, 2H, H arom.), 7,41 (m, 2H, H arom.); M⁺ (ESI⁺): 391,4; M⁻ (ESI⁻): 389,2.

La hidrazida obtenida en el paso precedente, *por ej.* 3-(4-[(2-hidrazino-2-oxoetil)-4-metilanilino]sulfonil)fenil propanamida (197 mg, 0,505 mmol), se disolvió en EtOH/5%AcOH (8 ml). Se agregó isatina (71 mg, 0,480 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a 77°C. Se evaporaron los disolventes y el producto en bruto se recrystalizó en EtOH. El producto deseado, *por ej.* 3-{4-[(4-metil{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}anilino)sulfonil]fenil}propanamida (171,3 mg, 69% de rendimiento), se aisló por filtración como un sólido amarillo, con un 94% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (300 MHz, DMSO-d₆): 2,25 (s, 3H, CH₃), 2,38 (t, 2H, 7=7,5 Hz), 2,89 (t, 2H, 7=7,5 Hz), 4,50 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (65%)), 4,97 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (35%)), 6,80 (br s, 1H), 6,94 (m, 1H, H arom.), 7,03-7,17 (m, 5H, H arom.), 7,30 (br s, 1H), 7,34-7,64 (m, 6H, H arom.), 11,27 (s, 1H, NH), 12,50 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (35%)), 13,64 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (65%)); M⁺ (ESI⁺): 520,3; M⁻ (ESI⁻): 518,3.

Ejemplo 67

Protocolo general E para la síntesis en fase solución de derivados de sulfanilida de Fórmula general II con R³ - H (Esquemas 1, 4, 5): por ej. N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-N-[2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil]bencensulfonamida



a) *Protocolo para la transformación del bloque de construcción de N-aril-bencensulfonamida: XIII en XIII* por sustitución nucleofílica aromática con alcoholato de sodio (Esquema 5); por ej. N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencensulfonamida*

A una suspensión de NaH (100 mmol, 55-65% en aceite) en dioxano anhidro (140 ml) se agregó 3-dimetilamino-1-propanol (11,90 ml, 100 mmol). La mezcla se agitó 1 h a temperatura ambiente. Se agregó una solución de 4-fluoro-N-(4-clorofenil)bencensulfonamida (9,53 g, 33,35 mmol, preparación descrita en el Ejemplo 66) en dioxano anhidro (35 ml). La mezcla resultante se calentó 24 h a 100°C. Se evaporaron los disolventes. Se agregó solución saturada de NH₄Cl en agua (75 ml) y el producto deseado se extrajo con tres porciones de acetato de etilo (3x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio antes de filtrar y eliminar el disolvente. El producto deseado, *por ej.* N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencensulfonamida se obtuvo como un aceite incoloro, con un 96% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm). El intermediario se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

¹H RNM (300 MHz, CDCl₃): 1,99 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2,29 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,50 (m, 2H, NCH₂CH₂), 4,01 (m, 2H, OCH₂CH₂), 6,84 (m, 2H, H arom.), 7,01 (m, 2H, H arom.), 7,14 (m, 2H, H arom.), 7,65 (m, 2H, H arom.); M⁺ (ESI⁺): 369,17; M⁻ (ESI⁻): 366,86.

b) *Protocolo para la reacción de Mitsunobu (Esquema 4); por ej. [4-cloro(4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)sulfonil]anilino]acetato de metilo*

El bloque de construcción en bruto de N-aril-bencensulfonamida XIII* que resulta del paso precedente, *por ej.* N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencensulfonamida (33,35 mmol), se disolvió en THF anhidro (500 ml). Se agregó trifenil fosfina (33,689 g, 128,44 mmol), y la mezcla resultante se enfrió hasta 0°C. Se agregó azodicarboxilato de dietilo (19,97 ml, 128,44 mmol) gota a gota. Luego de 15 min a temperatura ambiente, se agregó glicolato de metilo en THF (100 ml) gota a gota. La mezcla se agitó 30 min., a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes y el aceite en bruto resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml). Se extrajo con solución al 30% de ácido cítrico

ES 2 340 362 T3

en agua (2x70 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con éter dietílico (2x50 ml). A continuación se alcalinizaron con 2M NaOH hasta un pH 10, y se extrajo con EtOAc (3x70 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto deseado, *por ej.* [4-cloro({4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}sulfonil)anilino]acetato de metilo (12,235 g, 83% de rendimiento en 2 pasos) se obtuvo como un aceite incoloro, en 90% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm). El intermediario se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

¹H RNM (300 MHz, CDCl₃): 2,03 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2,29 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,49 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 4,09 (m, 2H, OCH₂CH₂), 4,39 (s, 2H), 6,93 (m, 2H, H arom.), 7,16 (m, 2H, H arom.), 7,28 (m, 2H, H arom.), 7,60 (m, 2H, H arom.); M⁺ (ESI⁺): 441,09.

c) *Protocolo para la transformación del éster del ácido carboxílico en la hidrazida (Esquema 1); por ej. N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-N-(2-hidrazino-2-oxoetil)bencensulfonamida*

El éster metílico del ácido carboxílico resultante del paso precedente, *por ej.* [4-cloro({4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}sulfonil)anilino]acetato de metilo (12,235 g, 27,75 mmol), se disolvió en MeOH (95 ml). Se agregó hidrato de hidrazina (10 ml). La mezcla de reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes. El producto en bruto se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se extrajo con solución al 30% de ácido cítrico en agua (2x70 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con éter dietílico (2x50 ml). A continuación se alcalinizaron con NaOH 2M hasta un pH 10, y se extrajeron con EtOAc (3x70 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto deseado, *por ej.* N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-N-(2-hidrazino-2-oxoetil)bencensulfonamida (8,772 g, 72% de rendimiento) se obtuvo como un sólido incoloro, con un 87% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

Una fracción de este intermediario en bruto (842 mg) se recrystalizó en EtOH. El producto esperado, *por ej.* N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-N-(2-hidrazino-2-oxoetil)bencensulfonamida (283 mg, 34% de rendimiento) se aisló como un sólido incoloro, con un 97% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (300 MHz, CDCl₃): 1,79 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2,07 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,28 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3,24 (s, 2H), 4,00 (m, 2H, OCH₂CH₂), 4,09 (s, 2H), 4,12 (br s, 1H), 7,01 (m, 2H, H arom.), 7,10 (m, 2H, H arom.), 7,33 (m, 2H, H arom.), 7,45 (m, 2H, H arom.); M⁺ (ESI⁺): 441,12; M⁻ (ESI⁻): 439,12.

d) *Protocolo para la formación de la hidrazona de acilo, II (Esquema 1), por ej. N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida*

La hidrazida obtenida en el paso precedente, *por ej.* N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-N-(2-hidrazino-2-oxoetil)bencensulfonamida se disolvió en EtOH/5% AcOH (40 ml). Se agregó isatina (2,029 g, 13,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a 75°C. Se evaporaron los disolventes y el producto deseado se purificó por cromatografía flash usando una mezcla de cloruro de metileno/MeOH 40:1 hasta 40:3 como eluyente. Dos fracciones del producto esperado, *por ej.* N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida (855 mg con un 92,2% de pureza y 5,141 g con un 74% de pureza por HPLC ((detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm) se aislaron como un sólido amarillo (61% de rendimiento).

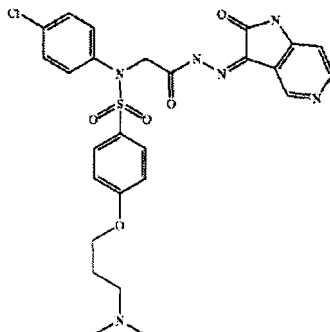
Una fracción del producto final (5,141 g, 9,018 mmol, 74% puro) se transformó en la correspondiente sal de HCl, por disolución en cloruro de metileno (120 ml) e incorporación de un equivalente de una solución 1N de HCl en éter dietílico (9,5 ml). Luego de evaporación de los disolventes, la sal en bruto se recrystalizó en EtOH. El producto esperado, *por ej.* la sal de HCl de N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida (1,734 g, 32% de rendimiento), se aisló como un sólido amarillo, con un 98% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

P.f. 232°C; IR (puro) ν 3060, 1694, 1596, 1467, 1353, 1267, 1158 cm⁻¹; ¹H RNM (300 MHz, DMSO-d₆): 2,16 (m, 2H), 2,77 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,20 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,54 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (60%)), 5,03 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (40%)), 6,96 (m, 1H, H arom.), 7,03-7,17 (m, 3H, H arom.), 7,10 (m, 2H, H arom.), 7,33-7,74 (m, 6H, H arom.), 10,55 (br s, 1H), 11,35 (s, 1H), 12,52 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (40%)), 13,61 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (60%)); M⁺ (APCI⁺): 570,2; M⁻ (APCI⁻): 568,0. Análisis calculado para C₂₇H₂₉Cl₂N₅O₅S · 0,5 H₂O: C, 52,69; H, 4,91; N, 11,38; Cl, 11,52. Experimental: C, 53,01; H, 4,95; N, 11,45; Cl, 11,57.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 68

N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-*N*-(2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-3-íli-den)hidrazino]etil)bencensulfonamida

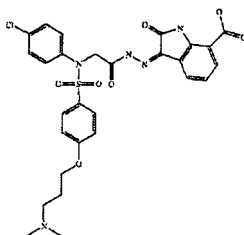


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 67, partiendo de 4-cloroanilina, 3-dimetilamino-propan-1-ol, bromoacetato de metilo y 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2,3-diona, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de cloruro de metileno/MeOH 10:1 hasta 5:1 como eluyente. Un polvo amarillo claro (296,4 mg, 43%) se obtuvo con un 94% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm). Se purificó en forma adicional por HPLC preparativa con un gradiente de H₂O/0,1%TFA y MeCN/1%TFA como eluyente. Un polvo beige (234,4%) se obtuvo con un 99,68% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

IR (puro) ν 1718, 1674, 1651, 1487, 1195, 1123 cm⁻¹. ¹H RNM (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 2,11 (m, 2H), 2,82 (s, 3H, N(CH₃)₂), 2,22 (m, 2H), 4,01 (br s, 2H, isómero mayor (65%)), 4,13 (m, 2H), 4,70 (m, 2H, isómero menor (35%)), 7,00 (m, 2H, H arom.), 7,17-7,34 (m, 3H, H arom.), 7,43 (m, 2H, H arom.), 7,59 (m, 2H), 8,57 (m, 1H, H arom.), 9,49 (s, 1H), 11,06 (br s, 1H), 12,19 (s, 1H, isómero mayor (65%)), 13,38 (s, 1H, isómero menor (35%)). (ESI⁻): 569,48. (ESI⁺): 571,47.

Ejemplo 69

Ácido (3*Z*)-3-([4-cloro({4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}hidrazono)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-7-carboxílico



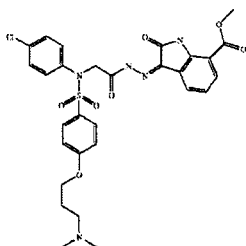
Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 67, partiendo de 4-cloroanilina, 3-dimetilamino-propan-1-ol, bromoacetato de metilo y ácido 2,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-7-carboxílico, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de cloruro de metileno/MeOH 10:1 hasta 5:1 como eluyente. Un sólido amarillo (39,7 mg, 35%) se obtuvo con un 92,02% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1,94 (m, 2H), 2,23 (s, 3H, N(CH₃)₂), 2,60 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 4,54 (br s, 2H, isómero mayor (65%)), 5,01 (m, 2H, isómero menor (35%)), 7,02-7,13 (m, 4H, H arom.), 7,28 (m, 2H, H arom.), 7,40 (m, 2H, H arom.), 7,46-7,67 (m, 3H), 7,79 (m, 1H), 11,06 (brs, 1H), 12,51 (s, 1H, isómero menor (35%)), 13,60 (s, 1H, isómero mayor (65%)). (ESI⁻): 611,89. (ESI⁺): 614,03.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 70

(3Z)-3-([4-cloro-{4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}sulfonyl}anilino)acetil]hidrazono)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxilato de metilo

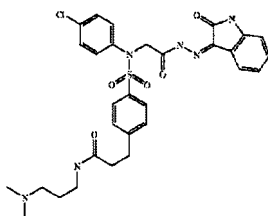


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 67, partiendo de 4-cloroanilina, 3-dimetilamino-propan-1-ol, bromoacetato de metilo y éster metílico del ácido 2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxílico, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de cloruro de metileno/MeOH 20:1 como eluyente. Un sólido amarillo. (83,8 mg, 77%) se obtuvo con un 92,52% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,85 (m, 2H), 2,13 (s, 3H, N(CH₃)₂), 2,34 (m, 2H), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 4,07 (m, 2H), 4,57 (br s, 2H, isómero mayor (65%)), 5,02 (m, 2H, isómero menor (35%)), 7,03-7,15 (m, 2H, H arom.), 7,17-7,33 (m, 3H, H arom.), 7,37-7,46 (m, 2H, H arom.), 7,55 (m, 2H, H arom.), 7,81 (m, 1H, H arom.), 7,89 (m, 1H, H arom.), 11,17 (br s, 1H), 12,45 (brs, 1H, isómero menor (35%)), 13,58 (brs, 1H, isómero mayor (65%)). (ESI⁻): 626,15. (ESI⁺): 628,22.

Ejemplo 71

Protocolo general F para la síntesis en fase solución de derivados de sulfanilida de Fórmula general II con R³ - H (Esquemas 3, 5): por ej. 3-{4-[(4-cloro{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}anilino)sulfonyl]fenil}-N-[3-(dimetilamino)propil]propanamida



a) *Protocolo para la formación del bloque de construcción de N-aril-bencensulfonamida, XIII (Esquema 4); por ej. 3-{4-[(4-cloroanilino)sulfonyl]fenil}propanoato de metil*

Se disolvió 4-cloroanilina (957 mg, 7,5 mmol) en piridina (25 ml). La mezcla resultante se enfrió hasta 0°C. Se agregó 3-(4-clorosulfonyl)fenilpropanoato de metilo (1,314 g, 5,0 mmol) en porciones. La mezcla se agitó entre 0°C y temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se evaporaron los disolventes hasta la sequedad. El aceite en bruto se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se lavó con HCl al 10% (2 x 15 ml) y salmuera (1 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio antes de filtrar y eliminar el disolvente. El producto deseado, *por ej. 3-{4-[(4-cloroanilino)sulfonyl]fenil}propanoato de metilo* (1,458 g, 82,4%), se obtuvo como un sólido incoloro, en 98,5% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (300 MHz, CDCl₃): 2,65 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,00 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,67 (s, 3H, OCH₃), 6,91 (br s, 1H, NH), 7,04 (m, 2H, H arom.), 7,22 (m, 2H, H arom.), 7,30 (m, 2H, H arom.), 7,70 (m, 2H, H arom.); M(EST): 351,4.

b) *Protocolo para la transformación del bloque de construcción de N-aril-bencensulfonamida: XIII en XIII* por saponificación seguido de formación del enlace amida (Esquema 5); por ej. 3-{4-[(4-cloroanilino)sulfonyl]fenil}-N-[3-(dimetilamino)propil]propanamida*

Una solución de hidróxido de sodio (560 mg, 14,0 mmol) en agua (7,0 ml) se agregó al intermediario resultante del paso que antecede, *por ej. 3-{4-[(4-cloroanilino)sulfonyl]fenil}propanoato de metilo* (1,458 g, 4,12 mmol) en 3:1 dioxano:agua (30 ml). La mezcla resultante se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó hasta un pH 2 con solución 2N de HCl en agua. Se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Las fases

ES 2 340 362 T3

orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto esperado, *por ej.* 3-{4-[(4-cloroanilino)sulfonyl]fenil}-N-[3-(dimetilamino)propil]propanamida (1,410 g, rendimiento cuantitativo) se obtuvo como un aceite incoloro, con un 95% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm). El intermediario se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

¹H RNM (300 MHz, DMSO-d₆): 2,53 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,84 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 7,08 (m, 2H, H arom.), 7,28 (m, 2H, H arom.), 7,40 (m, 2H, H arom.), 7,64 (m, 2H, H arom.), 10,40 (s, 1H), 12,16 (s, 1H); M⁺ (ESI⁺): 340,11; M⁺ (ESI⁺): 338,10.

Intermediario resultante del paso precedente, *por ej.* 3-{4-[(4-cloroanilino)sulfonyl]fenil}-N-[3-(dimetilamino)propil]propanamida (2,06 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se bajo la temperatura hasta -25°C. Se agregaron N-metil morfolina (0,57 ml, 5,15 mmol) e isobutylcloroformato (0,29 ml, 2,27 mmol) sucesivamente. La mezcla resultante se agitó a -25°C durante 30 min. Se agregó N,N-dimetil-1,3-propandiamina (316 mg, 3,09 mmol) y la mezcla se dejó entibiar gradualmente hasta la temperatura ambiente. Luego de 16 h, se eliminaron los disolventes. El residuo en bruto se disolvió en BtOAc y se lavó con agua y con una solución al 10% de NaHCH₃ en agua. La fase orgánica se secó Na₂SO₄ se filtró y se evaporó. El producto deseado, *por ej.* 3-{4-[(4-cloroanilino)sulfonyl]fenil}-N-[3-(dimetilamino)propil]propanamida (816,2 mg, 98%), se obtuvo como un aceite incoloro, con un 94,3% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (300 MHz, CDCl₃): 1,61 (m, 2H), 2,23 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,35 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 7,04 (m, 2H, H arom.), 7,16 (m, 2H, H arom.), 7,24 (m, 2H, H arom.), 7,64 (m, 2H, H arom.); M⁺ (ESI⁺): 424,22; M⁻ (ESI⁻): 422,16.

c) *Protocolo para la formación de la hidrazona de acilo, II (Esquema 1), por ej.* 3-{4-[(4-cloro{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}anilino)-sulfonyl]fenil}-N-[3-(dimetilamino)propil]propanamida

El bloque de construcción en bruto de N-aril-bencensulfonamida XIII* resultante del paso precedente, *por ej.* 3-{4-[(4-cloroanilino)sulfonyl]fenil}-N-[3-(dimetilamino)propil]-propanamida (1,925 mmol), se sometió a la reacción de Mitsunobu siguiendo el procedimiento descrito en el protocolo general C punto c). El producto esperado, *por ej.* (4-cloro-{[4-(3-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-oxopropil)fenil]sulfonyl}-anilino)acetato de metilo (664,5 mg, 69% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro, con un 84% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm). Este intermediario se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

¹H RNM (300 MHz, CDCl₃): 1,57 (m, 2H), 2,20 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,29 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,61 (s, 3H, OCH₃), 4,29 (s, 2H), 7,06 (m, 2H, H arom.), 7,14-7,29 (m, 4H, H arom.), 7,48 (m, 2H, H arom.); M⁺ (APCI⁺): 496,2.

El éster metílico del ácido carboxílico resultante del paso precedente, *por ej.* (4-cloro {[4-(3-{[3-(dimetilamino)acetato de metilo (0,70 mmol), se transformó en la correspondientes hidrazida siguiendo el procedimiento descrito en el protocolo general C punto d). El producto esperado, *por ej.* 3-(4-{[4-cloro(2-hidrazino-2-oxoetil)anilino]sulfonyl}fenil)-N-[3-(dimetilamino)propil]-propanamida (170,2 mg, 49% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro, con un 75% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm). Este intermediario se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

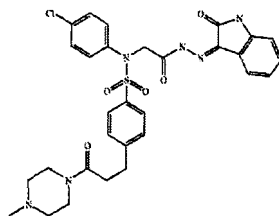
¹H RNM (300 MHz, MeOH-d₄): 1,64 (m, 2H), 2,24 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,29 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 7,18 (m, 2H, H arom.), 7,34 (m, 2H, H arom.), 7,42 (m, 2H, H arom.), 7,56 (m, 2H, H arom.); M⁺ (APCI⁺): 496.

La hidrazida obtenida en el paso precedente, *por ej.* 3-(4-{[4-cloro(2-hidrazino-2-oxoetil)-anilino]sulfonyl}fenil)-N-[3-(dimetilamino)propil]propanamida (170 mg, 0,34 mmol), se disolvió en AcOH (3,5 ml). Se agregó isatina (48 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó 1 h a 100°C. Se evaporaron los disolventes y el producto deseado se purificó por HPLC preparativa (fase reversa, gradiente H₂O 0,1% TFA/ MeCN 0,1% TFA entre 100:1 y 45:55). Después de la liofilización, la sal de TFA del producto esperado, *por ej.* 3-{4-[(4-cloro{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-anilino)sulfonyl]fenil}-N-[3-(dimetilamino)propil]propanamida (107,9 mg, 44% de rendimiento), se aisló como un sólido amarillo, con un 98% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (300 MHz, DMSO-d₆): 1,68 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,73 (s, 3H, N(CH₃)₂), 2,88-2,96 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 4,56 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (60%)), 5,05 (br s, 2H, NC/7₂C=O, isómero menor (40%)), 6,95 (m, 1H, H arom.), 7,09 (m, 1H, H arom.), 7,25 (m, 2H, H arom.), 7,34-7,68 (m, 8H), 8,00 (m, 1H), 9,19 (br s, 1H), 11,28 (s, 1H), 12,52 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (40%)), 13,58 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (60%)); M⁺ (APCI⁺): 625,2 W(APCT): 623,0. Análisis calculado para C₃₀H₃₃ClN₆O₅S 0,5 H₂O 1,7 TFA: C, 48,45; H, 4,35; N, 10,15. Experimental: C, 48,39; H, 4,64; N, 10,33.

Ejemplo 72

N-(4-clorofenil)-4-[3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxopropil]-*N*-{2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

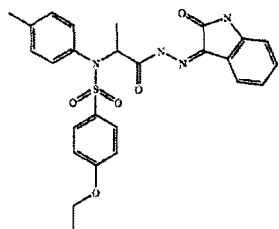


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo D1, partiendo de 3-(4-clorosulfonil)fenilopropionato de metilo, 4-cloroanilina, 1-metilpiperazina, glicolato de metilo e isatina, el compuesto del título se aisló por evaporación de los disolventes y se purificó por HPLC preparativa (fase reversa, gradiente H₂O 0,1%TFA/MeCN 0,1%TFA entre 100:1 y 45:55). Luego de la liofilización, la sal de TFA del producto esperado, *por ej.* *N*-(4-clorofenil)-4-[3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxopropil]-*N*-{2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida (68,9 mg, 27,5% de rendimiento), se aisló como un sólido amarillo, con un 98% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,65-3,05 (m, 8H), 2,79 (s, 3H, NCH₃), 3,25-3,45 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,57 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero mayor (60%)), 5,06 (br s, 2H, NCH₂CO, isómero menor (40%)), 6,95 (m, 1H, H arom.), 7,09 (m, 1H, H arom.), 7,28 (m, 2H, H arom.), 7,34-7,72 (m, 8H, H arom.), 9,79 (br s, 1H), 11,29 (s, 1H), 12,52 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (40%)), 13,57 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (60%)); M(ESI⁺): 623,12; M⁻ (ESI⁻): 621,18.

Ejemplo 73

*Protocolo general para la síntesis en fase solución de derivados de sulfanilida de Fórmula general II con R³ = Me (Esquemas 1, 2, 3); por ej. 4-etoxi-N-{1-metil-2-oxo-2-[(2*Z*)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida*



a) Protocolo para el desplazamiento del grupo saliente en XI (Esquema 3); por ej. 2-[[[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metilanilino]propanoato de metilo]

El bloque de construcción en bruto de *N*-aril-bencensulfonamida XIII, *por ej.* 4-etoxi-*N*-(4-metilfenil)bencensulfonamida (204 mg, 0,70 mmol, preparación descrita en el Ejemplo 1, paso a)), se disolvió en DMF (5 ml). Se agregaron metil-2-bromopropionato (0,117 ml, 1,05 mmol) y carbonato de potasio (193 mg, 1,40 mmol). La mezcla se calentó hasta la mañana siguiente a 60°C. Se evaporaron los disolventes. El residuo en bruto se suspendió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con solución 1N de HCl (7 ml) y con salmuera (7 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto deseado, *por ej.* 2-[[[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metilanilino]propanoato de metilo] (276 mg, rendimiento cuantitativo en bruto) se aisló como un sólido amarillo claro, con un 94,3% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (300 MHz, CDCl₃): 1,42 (t, 3H, 7,1 Hz), 2,30 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,01-4,17 (m, 3H), 6,85 (m, 2H, H arom.), 6,98-7,10 (m, 4H, H arom.), 7,58 (m, 2H, H arom.); M⁺ (APCI⁺): 378.

b) Protocolo para la transformación del éster del ácido carboxílico en la hidrazida (Esquema 1); por ej. 4-etoxi-N-(2-hidrazino-1-metil-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)bencen-sulfonamida

El éster metílico del ácido carboxílico en bruto, *por ej.* 2-[[[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metilanilino]propanoato de metilo] (264 mg, 0,70 mmol), se disolvió en MeOH (2 ml). Se agregó hidrato de hidrazina (0,44 ml). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a 60°C. Se evaporaron los disolventes. La masa en bruto se disolvió

ES 2 340 362 T3

nuevamente en MeOH se evaporaron los disolventes nuevamente. Este proceso se repitió tres veces. El producto deseado, *por ej.* 4-etoxi-N-(2-hidrazino-1-metil-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida (138,4 mg, 52%) se aisló como un sólido incoloro con un 91,1% de pureza por HPLC (Detección con MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (300 MHz, CDCl₃): 1,13 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz), 1,45 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz), 2,36 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 4,15 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz), 7,03 (m, 2H, H arom.), 7,09 (m, 2H, H arom.), 7,15 (m, 2H, H arom.), 7,63 (m, 2H, H arom.); M⁺ (APCI⁺): 378,0; M⁻ (APCI⁻): 376,0.

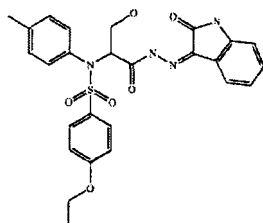
c) *Protocolo para la formación de la acil hidrazona, II (Esquema 1), por ej. 4-etoxi-N-{1-metil-2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida*

La hidrazida obtenida en el paso precedente, *por ej.* 4-etoxi-N-(2-hidrazino-1-metil-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida 4-etoxi-N-(2-hidrazino-1-metil-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida (138 mg, 0,37 mmol), se disolvió en EtOH/5% AcOH (8 ml). Se agregó isatina (54 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a 76°C. Se evaporaron los disolventes y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 6:4 como eluyente. El producto deseado, *por ej.* 4-etoxi-N-{1-metil-2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida (86 mg, 46%) se aisló como un sólido amarillo con un 89% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

¹H RNM (300 MHz, CDCl₃): 1,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (m, 3H, OCH₂CH₃), 4,04 (m, 2H, OCH₂CH₃), 5,05 (m, 1H, NCHCO, isómero mayor (65%)), 6,11 (m, 1H, NCHCO, isómero menor (35%)), 6,72-6,95 (m, 3H, H arom.), 6,98-7,22 (m, 5H, H arom.), 7,29 (m, 1H, H arom.), 7,52-7,80 (m, 3H, H arom.), 8,23 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (35%)), 8,67 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (65%)), 12,40 (br s, 1H, CONHN, isómero menor (35%)), 13,83 (br s, 1H, CONHN, isómero mayor (65%)); M⁺ (APCI⁺): 507; M⁻ (APCI⁻): 505.

Ejemplo 74

Protocolo general para la síntesis en fase solución de derivados de sulfanilida de Fórmula general II con R³ = CH₂OH (Esquemas 1, 3): por ej. 4-etoxi-N-(1-(hidroximetil)-2-oxo-2-[(2Z)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida



a) *Protocolo para la preparación del intermediario XI con R³ = CH₂O^tBu (Esquema 3); por ej. ácido 2-bromo-3-terc-butoxipropanoico*

Una mezcla de bromuro de potasio (6,830 g, 57,39 mmol) y solución 0,75 M HBr (91 ml, 68,24 mmol) se enfrió hasta -7°C. Se agregaron nitrito de sodio (2,093 g, 29,47 mmol) y éter terc-butílico de L-Serina (2,50 g, 15,51 mmol) sucesivamente y la mezcla se agitó 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x180 ml), se secaron MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto esperado, *por ej.* ácido 2-bromo-3-terc-butoxipropanoico (3,481 g, rendimiento cuantitativo), se aisló como un sólido amarillo claro. Este intermediario se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

¹H RNM (300 MHz, MeOH-d₄): 1,21 (s, 9H), 3,68 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,22 (m, 1H); M⁺ (APO⁺): 168,4.

El ácido de bromo aislado en el paso precedente, *por ej.* ácido 2-bromo-3-terc-butoxipropanoico (1,276 g, 5,67 mmol), se disolvió en una mezcla de 3:1 cloroformo/MeOH (81 ml). Se agregó trimetilsilil diazometano (8,505 ml, 17,01 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Se evaporaron los solventes a presión atmosférica, generando el producto deseado, *por ej.* 2-bromo-3-terc-butoxipropanoato de metilo (1,482 g), en rendimiento cuantitativo. El intermediario se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

¹H RNM (300 MHz, CDCl₃): 1,01 (s, 9H), 3,51 (m, 1H), 3,67 (s, 3H, OCH₃), 3,69 (m, 1H), 4,05 (m, 1H); M⁺ (APCI⁺): 240.

ES 2 340 362 T3

b) Protocolo para el desplazamiento del grupo saliente en XI con $R^3 = \text{CH}_2\text{O}^t\text{Bu}$ (Esquema 3); por ej. 3-terc-butoxi-2-[[4-(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metilamino]propanoato de metilo

El bloque de construcción en bruto de N-aril-bencensulfonamida XH1, por ej. 4-etoxi-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida (388 mg, 1,33 mmol, preparación descrita en el Ejemplo 1, paso a)), se disolvió en DMF (5 ml). Se agregaron Intermediario XI con $R^3 = \text{CH}_2\text{O}^t\text{Bu}$, por ej. 2-bromo-3-terc-butoxi-propanoato de metilo (478 mg, 2 mmol) y carbonato de potasio (368 mg, 2,66 mmol). La mezcla se calentó hasta la mañana siguiente a 60°C. Se evaporaron los disolventes. El residuo en bruto se suspendió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con solución de HCl 1N (7 ml) y con salmuera (7 ml). La fase orgánica se secó MgSO_4 , se filtró y se evaporó. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla 8:2 ciclohexano/acetato de etilo como eluyente. El producto deseado, por ej. 2-terc-butoxi-2-[[4-(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metilanilino]propanoato de metilo (157 mg, 26,3%) se aisló como un sólido amarillo claro, con un 96,4% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

^1H NRM (300 MHz, CDCl_3): 1,28 (s, 9H), 1,61 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 2,49 (s, 3H), 3,50 (t, 1H; 7-9,4 Hz), 3,85 (dd, 1H, $J = 4,9, 9,4$ Hz), 3,92 (s, 3H), 4,25 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 5,33 (dd, 1H, 4,9, 9,4 Hz), 7,03 (m, 2H, H arom.), 7,23 (m, 2H, H arom.), 7,28 (m, 2H, H arom.), 7,87 (m, 2H, H arom.); M^+ (APCI⁺): 450.

c) Protocolo para la transformación del éster del ácido carboxílico en la hidrazida (Esquema 1); por ej. N-[1-(terc-butoximetil)-2-hidrazino-2-oxoetil]-4-etoxi-N-(4-metilfenil) bencensulfonamida

El éster metílico del ácido carboxílico en bruto, por ej. 3-terc-butoxi-2-[[4-(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metilanilino]propanoato de metilo (157 mg, 0,35 mmol), se disolvió en MeOH (1 ml). Se agregó hidrato de hidrazina (0,11 ml). La mezcla de reacción se agitó 3 días a 60°C. Al enfriar la mezcla de reacción, el producto deseado, por ej. N-[1-(terc-butoximetil)-2-hidrazino-2-oxoetil]-4-etoxi-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida (40,5 mg, 25%) se cristalizó. Se aisló por filtración como un sólido incoloro con un 86% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

^1H NRM (300 MHz, MeOH-d_4): 1,21 (s, 9H), 1,60 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 2,51 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,29 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 7,15 (m, 2H, H arom.), 7,29 (m, 4H, H arom.), 7,82 (m, 2H, H arom.); M^+ (APCI⁺): 450,2.

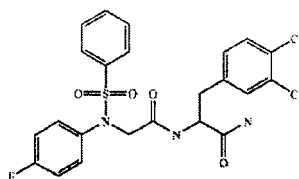
d) Formación de la acil hidrazona, II (Esquema 1), por ej. 4-etoxi-N-{1-(hidroximetil)-2-oxo-2'-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

La hidrazida obtenida en el paso precedente, por ej. N-[1-(ter-butoximetil)-2-hidrazino-2-oxoetil]-4-etoxi-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida (40 mg, 0,09 mmol), se disolvió en EtOH/5% AcOH (2 ml). Se agregó isatina (13 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a 76°C. Se evaporaron los disolventes y la mezcla en bruto se disolvió en cloruro de metileno (1 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (0,5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó 3 días a temperatura ambiente y se evaporaron los solventes. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash, usando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyente. El producto deseado, por ej. 4-etoxi-N-{1-(hidroximetil)-2-oxo-2'[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida (17,2 mg, 36%) se aisló como un sólido naranja con un 90% de pureza por HPLC (detección por MaxPlot entre 230 y 400 nm).

^1H NRM (300 MHz, MeOH-d_4): 1,16 (m, 3H, OCH_2CH_3), 2,20 (s, 3H, CH_3), 3,56 (m, 1H), 3,64-3,81 (m, 1H), 3,84-4,02 (m, 2H), 4,86 (m, 1H, NCHCO , isómero mayor (68%)), 5,22 (m, 1H, NCHCO , isómero menor (32%)), 6,77-6,87 (m, 3H, H arom.), 7,93-7,04 (m, 5H, H arom.), 7,26 (m, 1H), 7,44-7,72 (m, 3H, H arom.). M^- (APCI⁻): 521.

Ejemplo 75

Protocolo general para la síntesis en fase sólida de los derivados de sulfanilida de Fórmula general I con $R^3 = \text{H}$ (Esquema 10); por ej. 3-(3,4-Diclorofenil)-2-([4-fluoro(fenilsulfonyl)anilino]acetil)amino)propanamida



ES 2 340 362 T3

a) *Protocolo para la preparación de resina amina de Rink, XXIV, por desprotección de Fmoc de resina amida de Fmoc-Rink*

Se suspendió resina de amida Fmoc-Rink (0,84 mmol/g) en 10 ml/g de 20% piperidina en DMF y se agitó durante 30 min. La resina se filtró y se lavó con DMF, DCM, DMF, DCM, MeOH y dos veces con Et₂O. Finalmente se secó en un sinterizador. La desaparición del estiramiento de C=O en el IR indicó una desprotección completa de la amida Fmoc-Rink.

b) *Protocolo para la carga de aminoácidos Fmoc protegidos en la resina amina de Rink, XXIV, por ej. carga de ácido N-fmoc-2-amino-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico*

La resina resultante del paso precedente, la resina amina de Rink, XXIV, se suspendió en DMF (10 ml/g), se agregó aminoácido Fmoc protegido (3 eq), junto con diisopropilcarbodiimida (3 eq). La suspensión se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. La resina se lavó con DMF, DCM, DMF, DCM, MeOH y dos veces con Et₂O. Finalmente se secó en el sinterizador. La formación de este nuevo enlace amida podría controlarse por la prueba negativa a la ninhidrina y la aparición de nuevos estiramientos de C=O en el IR.

c) *Protocolo para la desprotección de Fmoc del aminoácido cargado con resina de Rink, XXV*

El aminoácido Fmoc protegido cargado en la resina de Rink (0,84 mmol/g) se suspendió en 10 ml/g de 20% piperidina en DMF y se agitó durante 30 min. La resina se filtró y se lavó con DMF, DCM, DMF, DCM, MeOH y dos veces con Et₂O. Finalmente se secó en sinterizador. La pérdida del estiramiento del C=O en IR indicó una desprotección completa del aminoácido.

d) *Protocolo para formación de enlace amida entre el aminoácido y XIa con R³ = H (Esquema 10); formación de XXVI*

La amina de resina recuperada del paso precedente se suspendió en DMF (10 ml/g). Se agregaron ácido carboxílico XIa (3 eq), por ej. ácido bromoacético, y diisopropilcarbodiimida (3 eq) y la mezcla se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. La resina se lavó con DMF, DCM, DMF, DCM, MeOH y dos veces con Et₂O. Finalmente se secó en un sinterizador. La formación de este nuevo enlace amida podría controlarse por análisis negativo de ninhidrina y la aparición de nuevos estiramientos de C=O en el IR.

e) *Protocolo para el desplazamiento del grupo saliente en XIa con R³ = H con XII (Esquema 10); formación de XXVII.*

La amina XII, por ej. 4-fluoroanilina (25 eq), se disolvió en DMSO (10 ml/g de resina). Esta solución se agregó a la resina resultante del paso precedente y la mezcla se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. La resina se recubrió y se lavó con DMF, DCM, DMF, DCM, MeOH y dos veces con Et₂O. Finalmente se secó en un sinterizador. La formación de este nuevo enlace amida se controló en una muestra de resina que se suspendió en 50%TFA/DCM durante 10 min a temperatura ambiente. La solución resultante se analizó por LC-MS y ¹H RNM.

f) *Protocolo para la sulfonilación de XXVII (Esquema 10); formación de XXVIII*

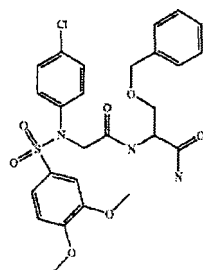
Se disolvió cloruro de sulfonilo VH, por ej. cloruro de bencensulfonilo (5 eq), en dicloroetano (10 ml/g de resina) y se agregó N-metilmorfolina (5 eq). Esta solución se agregó en la resina resultante del paso precedente. La mezcla completa se agitó hasta la mañana siguiente a 60°C. La resina se recuperó y se lavó con DMF, DCM, DMF, DCM, MeOH y dos veces con Et₂O. Finalmente se secó en un sinterizador.

g) *Protocolo para la separación de la resina XXVIII de los derivados de sulfanilida de Fórmula general I con R³ = H (Esquemas 10); por ej. 3-(3,4-Diclorofenil)-2-([4-fluoro(fenilsulfonil)anilino]acetil)amino)propanamida*

Una solución al 50% de TFA en DCM (3 x 0,5 ml) se dejó sumergir a través de la resina resultante del paso precedente. Este procedimiento se repitió dos veces. El filtrado combinado se evaporó y se analizó por LC-MS y ¹H RNM. A través de este procedimiento, el producto deseado, por ej. 3-(3,4-Diclorofenil)-2-([4-fluoro(fenilsulfonil)anilino]acetil)amino)propanamida, se aisló en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁺): 525.

Ejemplo 76

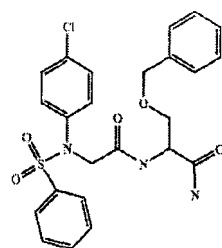
3-(benciloxi)-2-[(4-cloro[3,4-dimetoxifenil)sulfonyl]anilino]-acetil)-amino]propanamida



Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 75, partiendo de ácido N-fmoc-2-amino-3-benciloxi-propiónico, bromoacetato de metilo, 4-cloroanilina y cloruro de 3,4-dimetoxi-bencensulfonyl, el compuesto del título se obtuvo en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁺): 563.

Ejemplo 77

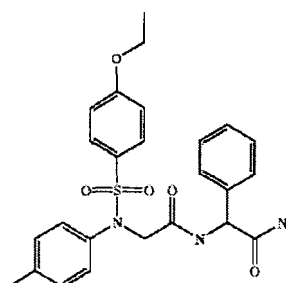
3-(benciloxi)-2-[(4-cloro(fenilsulfonyl)anilino)acetil]amino)-propanamida



Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 75, partiendo de ácido N-fmoc-2-amino-3-benciloxi-propiónico, bromoacetato de metilo, 4-cloroanilina y cloruro de bencensulfonyl, el compuesto del título se obtuvo en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁺): 502.

Ejemplo 78

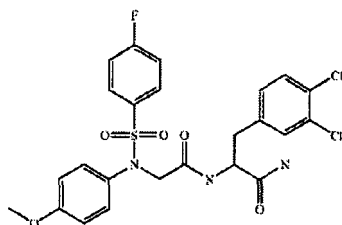
2-[(4-etoxyfenil)sulfonyl]-4-metilanilino)acetil)amino]-2-fenilacetamida



Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 75, partiendo de ácido N-fmoc-amino-fenil-acético, bromoacetato de metilo, 4-toluidina y cloruro de 4-etoxi-bencensulfonyl, el compuesto del título se obtuvo en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁺): 482.

Ejemplo 79

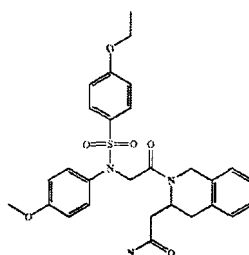
3-(3,4-Diclorofenil)-2-([[(4-fluorofenil)sulfonyl]-4-metoxianilino]-acetil)amino]-propanamida



Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 75, partiendo de ácido N-fmoc-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)-propiónico, bromoacetato de metilo, 4-metoxianilina y cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo, el compuesto del título se obtuvo en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁺): 555.

Ejemplo 80

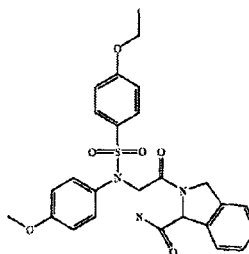
2-[2-([[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metoxianilino)acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinil]acetamida



Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 75, partiendo de ácido N-fmoc-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-il)-acético, bromoacetato de metilo, 4-metoxi-anilina y cloruro de 4-etoxi-bencenosulfonilo, el compuesto del título se obtuvo en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁺): 538.

Ejemplo 81

2-([[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metoxianilino)acetil]-1-isoindolin-carboxamida

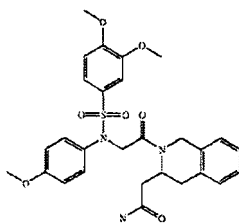


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 75, partiendo de ácido N-fmoc-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-carboxílico, bromoacetato de metilo, 4-metoxi-anilina y cloruro de 4-etoxi-bencenosulfonilo, el compuesto del título se obtuvo en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁺): 510.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 82

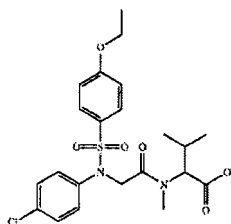
2-[2-({[(3,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-4-metoxianilino}acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinil]acetamida



Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 75, partiendo de ácido N-fmoc-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-il)-acético, bromoacetato de metilo, 4-metoxianilina y cloruro de 3,4-dimetoxi-bencensulfonilo, el compuesto del título se obtuvo en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁺): 554,

Ejemplo 83

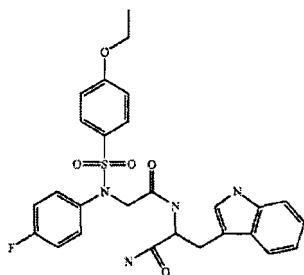
N-({4-cloro[(4-etoxifenil)sulfonyl]anilino}acetil)valina



Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 75, partiendo de ácido N-fmoc-3-metil-2-metilamino-butírico, bromoacetato de metilo, 4-cloroanilina y 4-etoxicloruro de bencensulfonilo, el compuesto del título se obtuvo en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁺): 483.

Ejemplo 84

2-[({[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-fluoroanilino}acetil)amino]-3-(1H-indol-3-il)propanamida

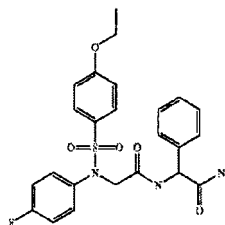


Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 75, partiendo de ácido N-fmoc-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-propiónico, bromoacetato de metilo, 4-fluoroanilina y cloruro de 4-etoxi-bencensulfonilo, el compuesto del título se obtuvo en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁺): 539.

ES 2 340 362 T3

Ejemplo 85

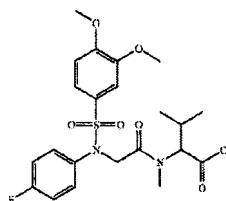
2-([[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-fluoroanilino]acetil)amino]-2-fenilacetamida



Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 75, partiendo de ácido N-fmoc-amino-fenil-acético, bromoacetato de metilo, 4-fluoroanilina y cloruro de 4-etoxi-bencensulfonilo, el compuesto del título se obtuvo en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁺): 486.

Ejemplo 86

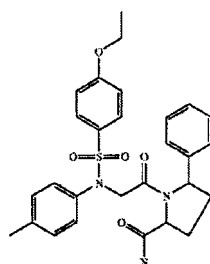
N-([[(3,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-4-fluoroanilino]acetil)valina



Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 75, partiendo de ácido N-fmoc-3-metil-2-metilamino-butírico, bromoacetato de metilo, 4-fluoroanilina y cloruro de 3,4-dimetoxi-bencensulfonilo, el compuesto del título se obtuvo en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁺): 483.

Ejemplo 87

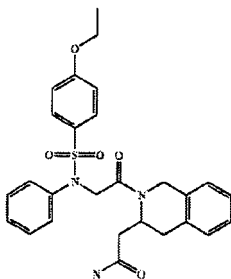
1-([[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metilanilino]acetil)-5-fenil-2-pirrolidincarboxamida



Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 75, partiendo de ácido N-fmoc-5-fenil-pirrolidin-2-carboxílico, bromoacetato de metilo, 4-toluidina y cloruro de 4-etoxi-bencensulfonilo, el compuesto del título se obtuvo en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁺): 522.

Ejemplo 88

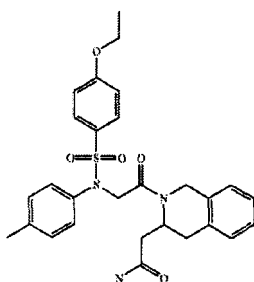
2-[2-([(4-etoxifenil)sulfonyl]anilino)acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinil]acetamida



Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 75, partiendo de ácido N-fmoc-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-il)-acético, bromoacetato de metilo, anilina y cloruro de 4-etoxi-bencensulfonilo, el compuesto del título se obtuvo en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁻): 508.

Ejemplo 89

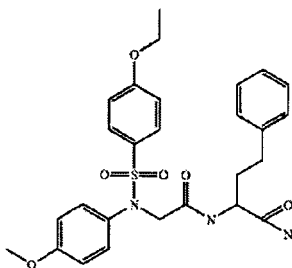
2-[2-([(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metilanilino)acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinil]acetamida



Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 75, partiendo de ácido N-fmoc-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-il)-acético, bromoacetato de metilo, 4-toluidina y cloruro de 4-etoxi-bencensulfonilo, el compuesto del título se obtuvo en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁺): 522.

Ejemplo 90

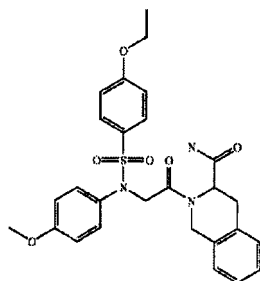
2-[([(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metoxianilino)acetil]amino]-4-fenilbutamida



Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 75, partiendo de ácido N-fmoc-2-amino-4-fenil-butírico, bromoacetato de metilo, 4-metoxi-anilina y cloruro de 4-etoxi-bencensulfonilo, el compuesto del título se obtuvo en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁺): 526.

Ejemplo 91

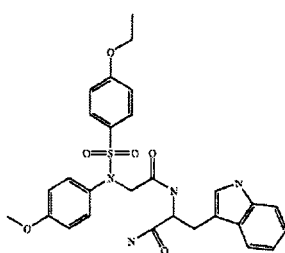
2-[(4-etoxisulfonil)-4-metoxianilino]acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxamida



Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 75, partiendo de ácido N-fmoc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, bromoacetato de metilo, 4-metoxianilina y cloruro de 4-etoxi-bencensulfonilo, el compuesto del título se obtuvo en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁺): 524.

Ejemplo 92

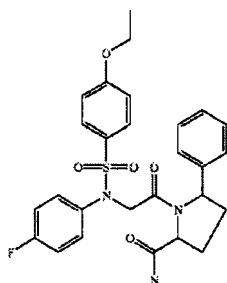
2-[(4-etoxisulfonil)-4-metoxianilino]acetil)amino]-3-(1H-indol-3-il)propanamida



Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 75, partiendo de ácido N-fmoc-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-propiónico, bromoacetato de metilo, 4-metoxi-anilina y cloruro de 4-etoxi-bencensulfonilo, el compuesto del título se obtuvo en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁻):551.

Ejemplo 93

1-[(4-etoxisulfonil)-4-fluoroanilino]acetil)-5-fenil-2-pirrolidincarboxamida



Siguiendo el método general como se define en el Ejemplo 75, partiendo de ácido N-fmoc-5-fenil-pirrolidin-2-carboxílico, bromoacetato de metilo, 4-fluoroanilina y cloruro de 4-etoxi-bencenosulfonilo, el compuesto del título se obtuvo en >60% de pureza por LC/MS. (ESI⁻): 526.

Ejemplo 94

Preparación de una Formulación farmacéutica

- 5 Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas de acuerdo con la presente invención, no estando la ésta restringida a las mismas.

Formulación 1

10

Comprimidos

- 15 Un compuesto con estructura de sulfanilida de Fórmula I se mezcla como polvo seco con un aglutinante a base de gelatina en una relación aproximada en peso de 1:2. Se incorpora una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se convierte en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo con estructura de sulfanilida por comprimido) en una prensa para comprimidos.

Formulación 2

20

Cápsulas

- 25 Un compuesto con estructura de sulfanilida de Fórmula I se mezcla como polvo seco con un diluyente de almidón en una relación aproximada en peso de 1:1. La mezcla se carga en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo con estructura de sulfanilida por cápsula).

Formulación 3

30

Líquido

- 35 Un compuesto con estructura de sulfanilida de Fórmula I (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma xántica (4 mg) se mezclan, se pasan a través de un tamiz de EE. UU. malla No. 10, y a continuación se mezcla con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen benzoato de sodio (10 mg), sabor y color con agua y se añaden con agitación. A continuación se añade suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación 4

40

Comprimidos

- 45 Un compuesto con estructura de sulfanilida de Fórmula I se mezcla como polvo seco con un aglutinante a base de gelatina en una relación aproximada en peso de 1:2. Se incorpora una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se convierte en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo con estructura de sulfanilida) en una prensa para comprimidos.

Formulación 5

50

Inyección

- 55 Un compuesto con estructura de sulfanilida de Fórmula I se disuelve en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

Ejemplo 95

Ensayos biológicos

60

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden someterse a los siguientes ensayos:

a) *Ensayo de unión por competencia in vitro sobre el receptor de hOT con Ensayo de Proximidad por Centelleo (Pharmaceutical Manufacturing International, 1992, p. 49-53 de Cook, N.D. et al)*

65

Este ensayo permite determinar la afinidad de los compuestos experimentales por el receptor de OT. Se resuspendieron membranas de células HEK293EBNA que expresan el receptor de hOT en tampón que contiene Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM y 0,1% de BSA (p/v). Las membranas (2-4 µg) se mezclaron con 0,1 mg de perlas de

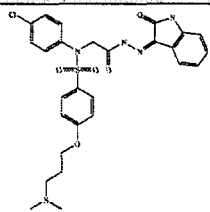
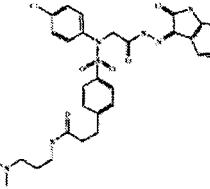
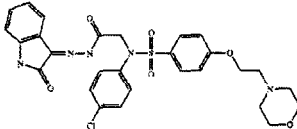
ES 2 340 362 T3

SPA aglutinina de germen de trigo (WGA) (tipo A) y 0,2 nM del [¹²⁵I]-OVTA radiomarcado (siendo OVTA Ornitina Vasoactiva y es un análogo de OT para experimentos de unión por competencia). La unión no específica se determinó en presencia de Oxitocina 1 μ M. El volumen total del ensayo fue de 100 μ l. Las placas (placa Corning[®] NBS) se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min y se contaron en un contador de placas Microbeta. Los compuestos

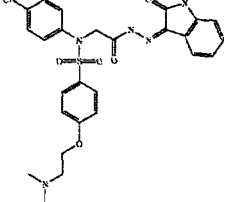
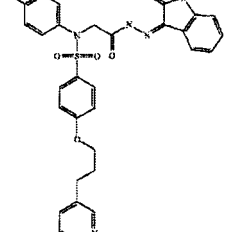
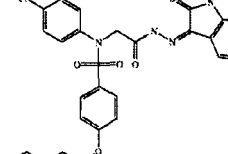
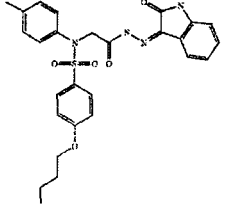
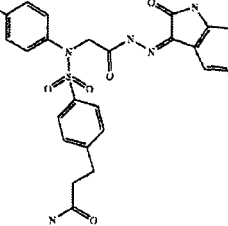
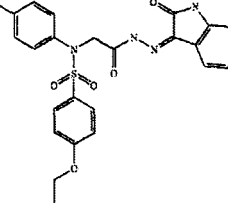
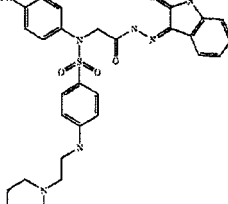
análisis se usaron en concentraciones de 30 μ M, 10 μ M, 1 μ M, 300 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 100 pM y 10 pM. Los datos de unión por competencia se analizaron usando el programa "Prism" de ajuste de curva, no lineal, iterativo,.

Las afinidades de unión al receptor de oxitocina de los derivados de sulfanilida reivindicados en la fórmula I se evaluaron usando el mencionado ensayo biológico *in vitro*. Los valores representativos para algunos compuestos ejemplificativos se dan en la Tabla 1 que sigue. Los valores se refieren a la afinidad de unión (IC₅₀; μ M) de los compuestos ejemplificativos de acuerdo con la Fórmula I para el receptor de Oxitocina. A partir de los valores que se muestran en la Tabla 1 puede observarse que dichos compuestos de prueba de acuerdo con la Fórmula I realmente muestran una unión significativa al receptor de oxitocina.

TABLA 1

Estructura Química	Nombre IUPAC	Afinidad de Unión OT-R Humano Ki (μ M)
	N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetiloamino)propoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etilo}bencensulfonamida	0,0006
	3-{4-[(4-cloro{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etilo}anilino)sulfonilo]fenil}-N-[3-(dimetiloamino)propil]propanamida	0,0007
	N-(4-clorofenil)-4-[2-(4-morfolinilo)etoxi]-N-{2-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}bencensulfonamida	0,0008

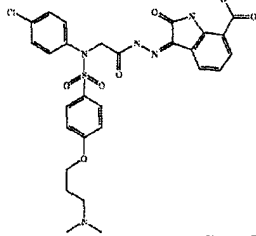
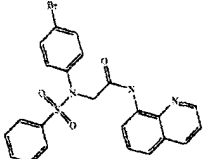
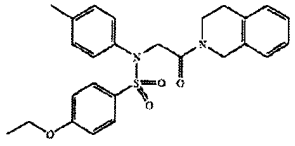
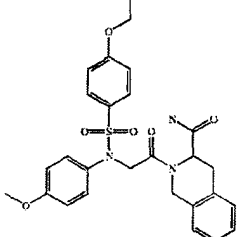
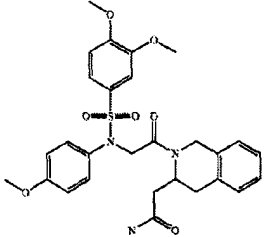
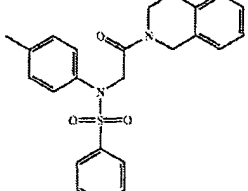
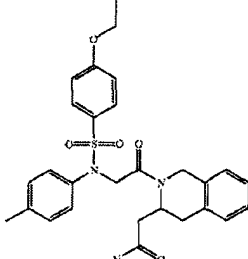
ES 2 340 362 T3

Estructura Química	Nombre IUPAC	Afinidad de Unión OT-R Humano Ki (μM)
	N-(4-clorofenil)-4-[2-(dimetiloamino)propoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida	0,0018
	N-(4-clorofenil)-N-(2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etilo)-4-[3-(3-piridinil)propoxi]bencensulfonamida	0,0028
	N-(4-clorofenil)-4-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida	0,0029
	4-[3-(dimetiloamino)propoxi]-N-(4-metilofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida	0,003
	3-{4-[(4-metilfenil{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}anilino)sulfonil]fenil}propanamida	0,0034
	N-(4-clorofenil)-4-etoxi-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida	0,004
	N-(4-clorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)etil]amino}-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida	0,0069

ES 2 340 362 T3

Estructura Química	Nombre IUPAC	Afinidad de Unión OT-R Humano Ki (μM)
	4-etoxi-N-{2-[(2Z)-2-(2-hidroxibenciliden)hidrazino]-2-oxoetil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida	0,012
	N-(4-clorofenil)-4-etoxi-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-hidroxibenciliden)hidrazino]-2-oxoetil}bencensulfonamida	0,0148
	4-etoxi-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-etil}bencensulfonamida	0,0173
	N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-2-tiofensulfonamida	0,0293
	N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-4-(2-tienilmetoxi)bencensulfonamida	0,0533
	N-(4-clorofenil)-4-etoxi-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-pirrol-3-iliden)-hidrazino]etil}bencensulfonamida	0,0571
	N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetiloamino)propoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-pirrol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida	0,0781

ES 2 340 362 T3

Estructura Química	Nombre IUPAC	Afinidad de Unión OT-R Humano Ki (µM)
	(3Z)-3-({[4-cloro({4-[3-(dimetiloamino)propoxi]fenil}-sulfonil)anilino]acetil}hidrazono)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxilato de metilo	0,1081
	2-[Bencensulfonil-(4-bromo-fenil)-amino]-N-quinolin-8-il-acetamida	0,192
	N-[2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etil]-4-etoxi-N-p-tolil-bencensulfonamida	0,246
	Amida del ácido 2-{2-[(4-etoxi-bencensulfonamida)-(4-metoxi-fenil)-amino]-acetil}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico	0,316
	2-(2-{2-[(3,4-Dimetoxi-bencensulfonil)-(4-metoxi-fenil)amino]-acetil}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-il)-acetamida	0,465
	N-[2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinilín-2-il)-2-oxo-etil]-N-p-tolil-bencensulfonamida	0,472
	2-(2-{2-[(4-Etoxi-bencensulfonil)-p-tolil-amino]-acetil}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-il)-acetamida	0,498

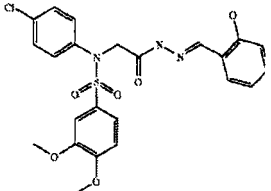
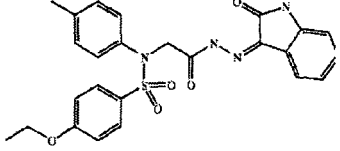
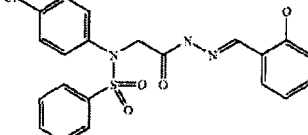
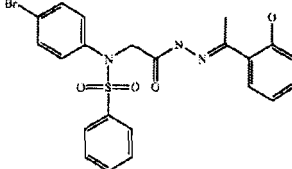
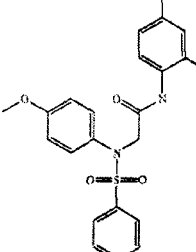
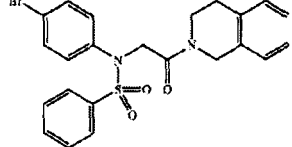
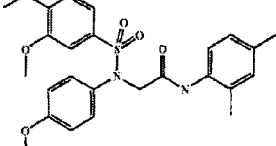
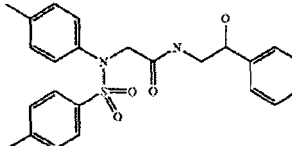
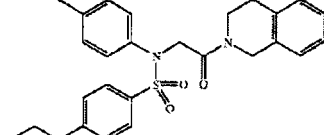
b) Ensayo de unión por competencia *in vitro* sobre el receptor de hV1a con Ensayo de Proximidad por Centelleo

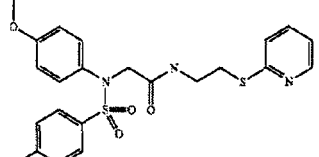
Este ensayo permite determinar la afinidad de los compuestos experimentales por el receptor de V1a. Se resuspendieron membranas de células de CHO que expresan el receptor de hV1a en tampón que contiene Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM y 0,1% de BSA (p/v). Las membranas (5-10 µg) se mezclaron con 0,2 mg de perlas SPA aglutinina de germen de trigo (WGA) (tipo A) y 0,03 nM de [¹²⁵I]-LVA (siendo LVA el Antagonista de Vasopresina Lineal y es un análogo de AVP para experimentos de unión por competencia). La unión no específica se determinó en presencia de de AVP 1 µM. El volumen total del ensayo fue de 100 µl. Las placas (placa Corning® NBS) se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas y se realizó el recuento en un contador de placas Microbeta. Los compuestos de prueba se usaron en concentraciones de 30 µM, 10 µM, 1 µM, 300 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 100 pM, 10 pM. Los datos de unión por competencia se analizaron usando el programa Graph y "Prism" de ajuste de curva, no lineal, iterativo.

Las afinidades de unión por el receptor de V_{1a} de los derivados de sulfanilida reivindicados en la fórmula I se evaluaron usando el mencionado ensayo biológico *in vitro*. Los valores representativos para algunos compuestos ejemplificativos se dan en la Tabla 2 que sigue. Los valores se refieren a la afinidad de unión (IC₅₀; µM) de los compuestos ejemplificativos de acuerdo con la Fórmula I al receptor de V_{1a}. A partir de los valores que se muestran en la Tabla 2 puede observarse que dichos compuestos de prueba de acuerdo con la Fórmula I realmente muestran una unión significativa al receptor de V_{1a}.

TABLA 2

Estructura Química	Nombre IUPAC	Afinidad de Unión V1a Humano Li (µM)
	N-(4-Bromo-fenil)-N-[1-(2-hidroxi-fenil)-etiliden-hidrazinocarbonilmetil]-bencensulfonamida	0,391
	N-(3-Bromo-fenil)-N-(2-hidroxi-benciliden-hidrazinocarbonilmetil)-bencensulfonamida	0,503

Estructura Química	Nombre IUPAC	Afinidad de Unión V1a Humano Li (µM)
	N-(4-Cloro-fenil)-N-(2-hidroxi-benciliden-hidrazinocarbonilmetil)-3,4-dimetoxi-bencensulfonamida	0,55
	4-Etoxi-N-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-iliden-hidrazinocarbonilmetil)-N-p-tolil-bencensulfonamida	0,75
	N-(4-Cloro-fenil)-N-(2-hidroxi-benciliden-hidrazinocarbonilmetil)-bencensulfonamida	0,75
	N-(4-Bromo-fenil)-N-[1-(2-hidroxi-fenil)-etiliden-hidrazinocarbonilmetil]-bencensulfonamida	0,8
	2-[Bencenosulfonil-(4-metoxi-fenil)-amino]-N-(2,4-dimetil-fenil)-acetamida	0,045
	N-(4-Bromo-fenil)-N-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etil]-bencensulfonamida	0,058
	2-[(3,4-Dimetoxi-bencensulfonil)-(4-metoxi-fenil)-amino]-N-(2,4-dimetil-fenil)-acetamida	0,135
	N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-[(toluen-4-sulfonil)-p-tolil-amino]-acetamida	0,37
	N-[2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-oxo-etil]-4-etoxi-N-p-tolil-bencensulfonamida	0,375

Estructura Química	Nombre IUPAC	Afinidad de Unión V1a Humano Li (μM)
	2-[(4-Metoxi-fenil)-(toluen-sulfonyl)-amino]-N-(2-(piridin-2-ilsulfanil)-etil]-acetamida	0,43

c) *Ensayo funcional No. 1: Inhibición de la movilización de Ca^{2+} mediada por oxitocina mediante FLIPR (Lector de Placas para Imágenes Fluorescentes)*

FLIPR es una máquina para imágenes de fluorescencia que utiliza un láser, que es capaz de iluminar una placa de 96 pocillos y un medio para lectura simultánea de cada pocillo, permitiendo de este modo mediciones rápidas en un número mayor de muestras.

Este ensayo pretende mostrar la inhibición de la movilización de calcio mediada por OT/OT-R - que es necesaria para provocar las contracciones uterinas - usando los compuestos de prueba de Fórmula (I).

Preparación de las placas: Se pre-recubrieron placas FLIPR con PLL (Poli-1-Lisina) a razón de 10 μg/ml + 0,1% de gelatina para unir las células HEK (Riñón de Embrión Humano) durante 30 min hasta 2 días a 37°C. Las células se colocaron en placas de 96 pocillos (60000 células/pocillo).

Marcado con fluo-4: Se disolvieron 50 μg de fluo-4 (marcador fluorescente) en 20 μl de ácido plurónico (20% en DMSO). El fluo-4 disuelto a continuación se diluyó en 10 ml de DMEM (Medio de Dubecq Minimal Essential Medium-F12 sin FCS (Suero Fetal de Cabra). El medio se eliminó de las placas, seguido de un lavado con medio DMEM-F12. Ahora, se agregaron 100 μl del medio DMEM-F12 que contenía fluo-4 y las células se incubaron durante 1,5-2 h (células HEK). Las células ahora contienen el marcador fluorescente.

Tampón: NaCl 145 mM, KCl 5 mM, MgCl_2 1 mM, Hepes 10 mM, Glucosa 10 mM, EGTA (ácido etilen-bis oxietilen nitrilo tetraacético). Ajustar hasta pH 7,4.

Realización del ensayo: Se preparó un mínimo de 80 μl/pocillo de antagonistas (5x) en el tampón anterior (1x) (placas de 96 pocillos). Se agregaron los antagonistas a las placas de pocillos en concentraciones diferentes (30 μM, 10 μM, 1 μM, 300 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 100 pM, 10 pM).

Se agrega OT a una concentración de 40 nM.

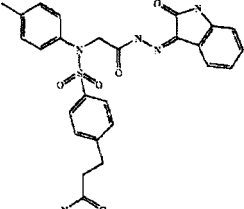
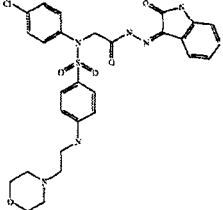
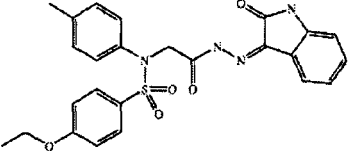
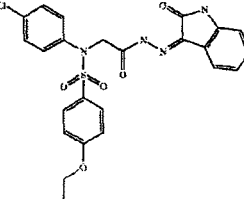
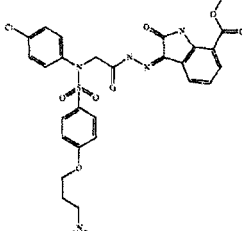
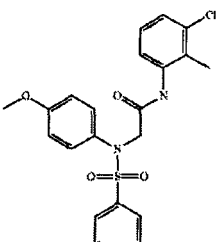
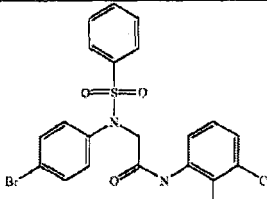
El marcador fluorescente que es sensible a la cantidad de Ca^{2+} movilizado dentro de la célula puede cuantificarse mediante la máquina FLIPR.

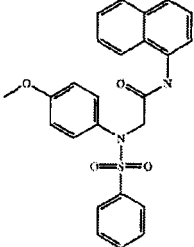
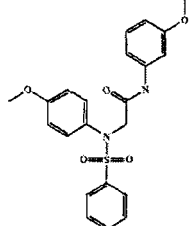
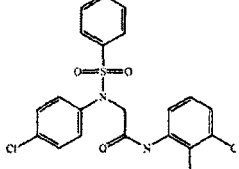
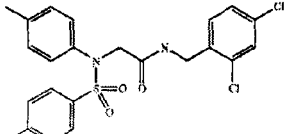
Las actividades de los derivados de sulfanilida de acuerdo con la Fórmula I se evaluaron usando el mencionado ensayo biológico *in vitro*. Los valores representativos para algunos compuestos ejemplificativos se dan en la Tabla 3 que sigue. Los valores se refieren a la capacidad de los compuestos ejemplificativos de acuerdo con la Fórmula I para antagonizar en forma efectiva la movilización de Ca^{2+} inducida por oxitocina mediada por el receptor de oxitocina. A partir de los valores que se muestran en la Tabla 3 puede observarse que dichos compuestos de prueba ejemplificativos de acuerdo con la Fórmula I exhiben una actividad significativa como antagonistas del receptor de oxitocina.

TABLA 3

Estructura	Nombre IUPAC	Inhibición de movilización de Ca^{2+} , hOT-R IC ₅₀ (μM)
	N-(4-clorofenil)-4-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bensensulfonamida	0,0069
	N-(4-clorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)etoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bensensulfonamida	0,007
	N-(4-clorofenil)-4-(2-metoxietoxi)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bensensulfonamida	0,008
	N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetiloamino)propoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bensensulfonamida	0,0136
	3-{4-[4-cloro{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}anilino)-sulfonil}fenil}-N-[3-(dimetilamino)propil]propanamida	0,014
	N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-4-[3-(3-piridinil)propoxi]bensensulfonamida	0,017

ES 2 340 362 T3

Estructura	Nombre IUPAC	Inhibición de movilización de Ca^{2+} ; hOT-R IC50(μM)
	3-{4-[(4-metil{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-anilino)sulfonil]fenil}propanamida	0,019
	N-(4-clorofenil)-4-{[2-(4-morfolinilo)etil]amino}-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida	0,049
	4-etoxi-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida	0,055
	N-(4-clorofenil)-4-etoxi-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida	0,102
	(3Z)-3-({[(4-cloro((4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)sulfonil)anilino]acetil)-hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxilato de metilo	0,393
	2-[Bencensulfonil-(4-metoxi-fenil)-amino]-N-(3-cloro-2-metil-fenil)-acetamida	0,045
	2-[Bencensulfonil-(4-bromo-fenil)-amino]-N-(3-cloro-2-metil-fenil)-acetamida	0,353

Estructura	Nombre IUPAC	Inhibición de movilización de Ca^{2+} , hOT-R IC50(μ M)
	2-[Bencensulfonil-(4-metoxi-fenil)-amino]-N-naftalen-1-il-acetamida	0,363
	2-[Bencensulfonil-(4-metoxi-fenil)-amino]-N-(3-metoxi-fenil)-acetamida	0,392
	2-[Bencensulfonil-(4-cloro-fenil)-amino]-N-(3-cloro-2-metil-fenil)-acetamida	0,443
	N-(2,4-Dicloro-bencil)-2-[(toluen-4-sulfonil)p-tolil-amino]-acetamida	0,595

d) *Ensayo funcional No. 1: Inhibición de movilización de Ca^{2+} mediada por vasopresina mediante FLIPR (Lector de Placas de Imágenes Fluorescentes)*

FLIPR es una máquina para imágenes de fluorescencia que utiliza un láser que es capaz de iluminar una placa de 96 pocillos y un medio de lectura simultánea de cada pocillo, permitiendo de este modo mediciones rápidas en un número grande de muestras.

Este ensayo pretende mostrar la inhibición de la movilización de calcio mediada por AVP/ V_{1a} -R - necesaria para producir las contracciones uterinas - usando los compuestos de prueba de Fórmula (I).

Preparación de las Placas: Se pre-cubrieron placas de FLIPR con PLL (Poli-L-Lisina) a razón de 10 μ g/ml + 0,1% de gelatina para adherir las células de CHO (que expresan hV_{1a}) durante 30 min hasta 2 días a 37°C. Las células se colocaron en placas de 96 pocillos (60000 células/pocillo).

Marcado con fluo-4: Se disolvieron 50 μ g de fluo-4 (marcador fluorescente) en 20 μ l de ácido plurónico (20% en DMSO). El fluo-4 disuelto se diluyó a continuación en 10 ml de DMEM (Medio de Dubecq Minimal Essential Medium-F12 sin FCS (Suero Fetal de Cabra). El medio se eliminó de las placas, seguido de un lavado con medio DMEM-F12. Ahora, se añadieron 100 μ l del medio DMEM-F12 que contenía fluo-4 y se incubaron las células durante 1-1,5 h (células CHO). Las células ahora contienen el marcador fluorescente.

Tampón: NaCl 145 mM, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 1 mM, Hepes 10 mM, Glucosa 10 mM, EGTA (ácido etilen-bis oxietilen nitrilo tetraacético). Ajustar hasta pH 7,4.

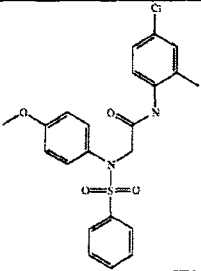
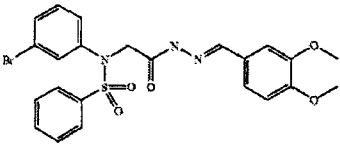
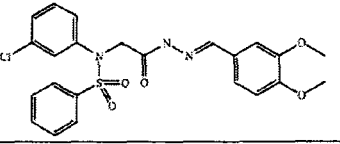
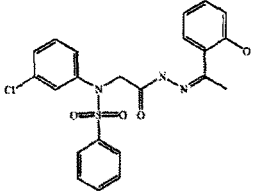
Realización del ensayo: Se preparó un mínimo de 80 μ l/pocillo de antagonistas (5x) en el tampón anterior (1x) (placas de 96 pocillos). Los antagonistas se añadieron a las placas de los pocillos en diferentes concentraciones (30 μ M, 10 μ M, 1 μ M, 300 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 100 pM, 10 pM).

Se añade AVP a una concentración de 40 nM.

Siendo el marcador fluorescente sensible a la cantidad de Ca^{2+} movilizado dentro de la célula, puede cuantificarse con la máquina FLIPR.

Las actividades de los derivados de sulfanilida de acuerdo con la Fórmula I se evaluaron usando el mencionado ensayo biológico *in vitro*. Los valores representativos para algunos compuestos ejemplificativos se dan en la Tabla 4 que sigue. Los valores se refieren a la capacidad de los compuestos ejemplificativos de acuerdo con la Fórmula I para antagonizar en forma efectiva la movilización de Ca^{2+} intracelular inducida por AVP mediada por el receptor de V_{1a} . A partir de los valores que se muestran en la Tabla 4 puede observarse que dichos compuestos de prueba ejemplificativos de acuerdo con la Fórmula I exhiben una actividad significativa como antagonistas del receptor de V_{1a} .

TABLA 4

Estructura	Nombre IUPAC	Inhibición de movilización de Ca^{2+} ; hOT-R IC ₅₀ (μM)
	2-[Bencesulfonil-(4-metoxi-fenil)-amino]-N-(4-cloro-2-metil-fenil)-acetamida	0,09
	N-(3-Bromo-fenil)-N-(3,4-dimetoxi-benciliden-hidrazinocarbonilmetil)-bencensulfonamida	0,44
	N-(3-Cloro-fenil)-N-(3,4-dimetoxi-benciliden-hidrazinocarbonilmetil)-bencensulfonamida	0,55
	N-(3-Cloro-fenil)-N-[1-(2-hidroxi-fenil)-etiliden-hidrazinocarbonilmetil]-bencensulfonamida	0,37

e) Ensayo funcional No. 2: Inhibición de la síntesis de IP₃ (Inositol Tri-Fosfato) en células HEK/EBNA-OTR

Este ensayo pretende mostrar la inhibición de la síntesis de IP₃ mediada por OT/OT-R - necesaria para provocar contracciones uterinas - mediante el uso de los compuestos de prueba de Fórmula (I).

Estimulación de las células: Se colocaron en placas células HEK/EBNA OTR (de rata o humanas) en placas costar de 12 pocillos, y se equilibraron durante 15-24 h con [³H]-inositol radiomarcado en medio sin suplemento de inositol, con 1% de FCS (0,5 ml/pocillo). Se usaron 4 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$. Luego de esto, se aspiró el medio que contenía marcador. A continuación se agregó DMEM (sin FCS, inositol), Hepes (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin-etan-sulfónico) 20 mM, 1 mg/ml de BSA que contenía LiCl 10 mM (recién preparado), durante 10-15 min a 37°C. El agonista (es decir, oxitocina utilizada a una concentración de 10 nM) y los antagonistas (es decir, los compuestos de prueba de Fórmula (I) usados a una concentración de 10 μM , 1 μM , 300 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 100 pM, 10 pM, 3 pM) se agregaron durante el tiempo requerido (15-45 min), seguido de aspiración del medio. Debido a la antagonización del receptor de OT, el inositol radiomarcado se fosforila para dar IP₃, la cantidad de IP₃ radiomarcado puede determinarse a través del procesamiento consiguiente. La reacción se detuvo con 1 ml de solución STOP (es decir, ácido perclórico 0,4 M), y se dejó en reposo durante 5-10 min a temperatura ambiente. Luego, se transfirieron 0,8 ml a tubos que contenían 0,4 ml de solución neutralizante (KOH 0,72 M/ KHCO_3 0,6M), y se sometieron los tubos a agitación con vórtex y se mantuvieron en el frío por lo menos durante 2 h.

Separación de los IP: Las muestras se centrifugaron en una centrífuga de mesa a 3000-4000 rpm durante 15 min. Se transfirió 1 ml del sobrenadante a nuevos tubos que contenían 2,5 ml de H_2O . La resina empacada (0,8 ml) se

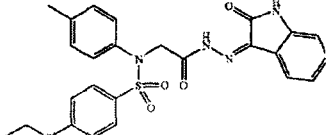
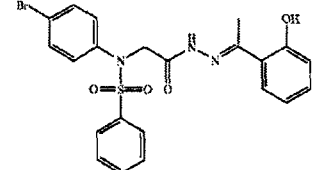
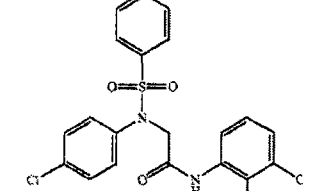
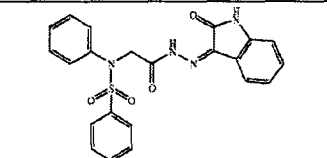
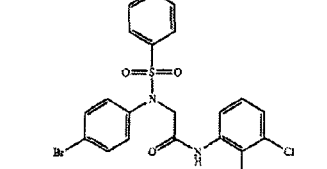
ES 2 340 362 T3

equilibró con 20 ml de H₂O, y las muestras completas se vertieron sobre las columnas de cromatografía, separando de este modo la mezcla. Para descartar el inositol libre, se llevaron a cabo dos lavados con 10 ml de H₂O.

Elución del IP total: La elución se logró usando 3 ml de formiato de amonio 1M/ácido fórmico 0,1M. El eluyente se recolectó en tubos de recuento de centelleo, seguido de la incorporación de 7 ml del líquido de centelleo. La cantidad de IP3 se determina mediante el contador de centelleo.

Las actividades de los derivados de sulfanilida reivindicados en la fórmula I se evaluaron usando el mencionado ensayo biológico *in vitro*. Los valores representativos para algunos compuestos ejemplificativos se dan en la Tabla 5 que sigue. Los valores se refieren a la capacidad de los compuestos ejemplificativos de acuerdo con la Fórmula I para antagonizar en forma efectiva la síntesis de IP3 inducida por oxitocina mediada por el receptor de oxitocina. A partir de los valores que se muestran en la Tabla 5 puede observarse que dichos compuestos de prueba ejemplificativos de acuerdo con la Fórmula I exhiben una actividad significativa como antagonistas del receptor de oxitocina.

TABLA 5

Estructura	Nombre IUPAC	Inhibición de movilización de Ca ²⁺ , OT-R de rata IC ₅₀ (μM)
	4-etoxi-N-(4-metilofenil)-N-{2-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}bencensulfonamida	0,013
	N-(4-bromofenil)-N-(2-{2-[1-(2-hidroxifenil)etiliden]hidrazino}-2-oxoetil)bencensulfonamida	0,048
	N-(3-cloro-2-metilofenil)-2-[4-cloro(fenilsulfonil)anilino]acetamida	0,32
	N-{2-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-N-fenilbencensulfonamida	0,3
	2-[4-bromo(fenilsulfonil)anilino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)acetamida	0,11

f) Modelo *in vivo* para la inhibición de contracciones uterinas

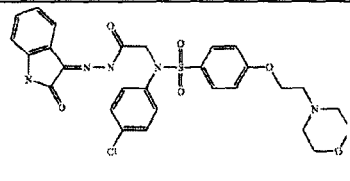
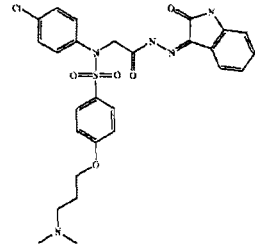
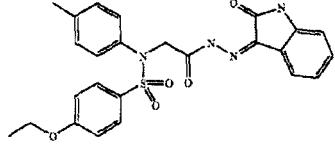
El ensayo pretende mostrar el efecto biológico de los compuestos evaluados en un modelo *in vivo* de trabajo de parto prematuro, parto prematuro.

Se trataron ratas hembra no preñadas de Charles River CD(SD) BR (9-10 semanas de vida, 200-250 g) a las 18 y 24 horas antes del experimento con 250 μg/kg, i.p. de dietilstilbestrol (DES). Para el ensayo, el animal se anestesió con uretano (1,75 g/kg, i.p.) y se colocó en una tabla de operaciones homeotérmica. Se aisló la tráquea y se canuló con una sonda de polietileno (PE) apropiada. Se realizó una incisión de la línea media en el nivel hipogástrico y se expuso una trompa uterina, su extremo cefálico se canuló con una sonda PE240 y, después de llenar la cavidad interna con

0,2 ml de solución salina fisiológica estéril, se conectó a un sistema de registro/amplificación "Gemini" a través de un transductor de presión P23ID Gluld Statham. Para la vía de administración i.v. de los compuestos experimentales, se aisló una vena yugular y se canuló con una sonda PE60 conectada a una aguja mariposa para permitir la administración con una jeringa de administración. En el caso de la administración intraduodenal de los compuestos experimentales, se aisló el duodeno y en forma similar se canuló a través de una pequeña incisión en su pared. También se aisló una arteria carótida y se canuló con catéter PE60 y se conectó a una jeringa apropiada para la recolección de muestras de sangre (ver más abajo). Después de un período de estabilización, se inyectó en forma reiterada la misma dosis de oxitocina por vía endovenosa a intervalos de 30 min. Cuando se obtuvieron respuestas de contracción comparables del útero a la dosis seleccionada de oxitocina, se administró la dosis del compuesto de prueba o de referencia. Se realizaron a continuación otras inyecciones de la misma dosis de oxitocina durante un tiempo apropiado después del tratamiento para evaluar los efectos inhibidores de los compuestos en estudio. La respuesta contráctil del útero a la oxitocina se cuantificó midiendo la presión intra-uterina y el número de contracciones. El efecto de los compuestos de referencia y de prueba se evaluó comparando los valores pre- y post-tratamiento. Además, a los 2, 30, 90 y 210 minutos posteriores a la administración del compuesto, se tomó una muestra de 0,5 ml de sangre de la arteria carótida canulada de cada animal experimental. Se obtuvo plasma por un procedimiento de laboratorio estándar y las muestras resultantes se conservaron a -20°C.

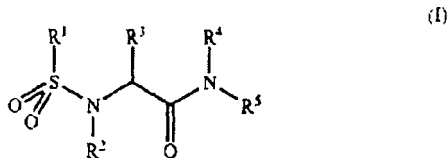
Las actividades de los derivados de sulfanilida reivindicados en la fórmula I se evaluaron usando el mencionado ensayo biológico *in vivo*. Los valores representativos para un compuesto ejemplificativo se dan en la Tabla 6 que sigue. Los valores se refieren a la capacidad del compuesto ejemplificativo de acuerdo con la Fórmula I para antagonizar en forma efectiva las contracciones uterinas inducidas por oxitocina en la rata. A partir de los valores que se muestran en la Tabla 6 puede observarse que dicho compuesto ejemplificativo de prueba de acuerdo con la Fórmula I no exhibe una actividad significativa como agente tocolítico, *es decir*, relajante uterino.

TABLA 6

Estructura Química	Nombre IUPAC	% de reducción de contracción uterina	Dosis (mg/kg)
	N-(4-clorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)etoxi]-N-{2-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}bencensulfonamida	4,3 ± 1,7	0,3
		18,2 ± 3,7	1
		39,8 ± 5,1	3
		41,7 ± 12,5	10
		71,3 ± 6,4	30
	N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)-propoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}bencensulfonamida	9,3 ± 2,5	0,3
		20,8 ± 2,2	1
		34,4 ± 3,9	3
		57,1 ± 4,8	10
		67,4 ± 7,1	30
	4-etoxi-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-bencensulfonamida		
		23,9 ± 4,0	5
		40,3 ± 4,2	7,5
		62,6 ± 5,0	10

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de sulfanilida de Fórmula I:



sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racémicas, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R¹ y R² son grupos “arilo” o “heteroarilo”, que pueden estar condensados con 1-2 grupos cicloalquilo o arilo o heteroarilo adicionales;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, “alquilo C₁-C₆”, “alquil C₁-C₆-arilo”, “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo “C₁-C₆”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo” saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede contener 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C₁-C₆-arilo”, “alquil C₁-C₆-heteroarilo”,

o R⁴ y R⁵ pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, S y O y que está condensado opcionalmente con un arilo, heteroarilo o un anillo cicloalquilo saturado o insaturado de 3-8 miembros;

o R⁴ puede ser H o alquilo C₁-C₆, y R⁵ puede ser -N=CR⁶R⁷, en el que:

R⁶ es un anillo “arilo” o “heteroarilo” que porta desde 1 hasta 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en H, “alquilo C₁-C₆”, “alquil C₁-C₆-arilo”, “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, grupos amino primarios, secundarios o terciarios, “acilo”, “aciloxi”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxycarbonilo”, “arilo”, “heteroarilo”, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxi, sulfonilo, “alcoxi C₁-C₆”, tioalcoxi, 2-alcoxi etoxi, 2-(2-alcoxi etoxi) etoxi, 2-hidroxietoxi, 2-(2-hidroxietoxi) etoxi, 2-(dimetilamino) etoxi, 2-(2-(dimetilamino)-etoxi) etoxi, 2-carboxietoxi, 2-(2-carboxietoxi) etoxi, carboximetoxi, 2-sulfoxietoxi, 2-(2-sulfoxietoxi) etoxi, 2-[(2-metoxietil)sulfanil] etoxi, 2-[(2-hidroxietil)sulfanil] etoxi, 2-[(2-carboxietil)sulfanil] etoxi, 2-[(2-carboximetil)-sulfanil] etoxi, 2-[(2-sulfoxietil)sulfanil] etoxi;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, “alquilo C₁-C₆”, “alquil C₁-C₆-arilo”, “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “acilo”, “aminocarbonilo”, “alcoxycarbonilo”, “arilo”, “heteroarilo”, carboxilo, ciano, sulfonilo;

o R⁶ y R⁷ pueden formar junto con el átomo de C al que están unidos un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, S y O y que está condensado opcionalmente con un arilo, heteroarilo o anillo cicloalquilo saturado o insaturado de 3-8 miembros;

en los que los grupos seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, acilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, acilamino, sulfonilo y sulfoxi están sustituidos en forma opcional con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-arilo, alquil C₁-C₆-heteroarilo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, grupos amino primarios, secundarios o terciarios o restos amonio cuaternarios, acilo, aciloxi, acilamino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxi, sulfonilo, alcoxi, tioalcoxi, trihalometilo,

para usar en el tratamiento del trabajo de parto prematuro, parto prematuro, dismenorrea, secreción inapropiada de vasopresina, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cirrosis hepática, síndrome nefrótico e hipertensión ocular.

2. El derivado de sulfanilida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ y/o R² están sustituidos con 1 hasta 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en “alquilo C₁-C₆”, “alquil C₁-C₆-arilo”, “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, grupos amino primarios, secundarios o terciarios, o restos amonio cuaternarios, “acilo”, “aciloxi”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxycarbonilo”, “arilo”, “heteroarilo”, carboxilo, ciano, halógeno,

no, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxo, sulfonilo, alcoxi, tioalcoxi, 2-alcoxi-etoxi, 2-(2-alcoxi-etoxi)-etoxi, 2-hidroxi-etoxi, 2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi, 2-(dimetilamino)-etoxi, 2-(2-(dimetilamino)-etoxi)-etoxi, 2-carboxi-etoxi, 2-(2-carboxi-etoxi)-etoxi, carboxi-metoxi, 2-sulfoxi-etoxi, 2-(2-sulfoxi-etoxi)-etoxi, 2-[(2-metoxi-etil)sulfanil]-etoxi, 2-[(2-hidroxi-etil)sulfanil]-etoxi, 2-[(2-carboxi-etil)sulfanil]-etoxi, 2-[(2-carboxi-metil)-sulfanil]-etoxi, 2-[(2-sulfoxi-etil)sulfanil]-etoxi.

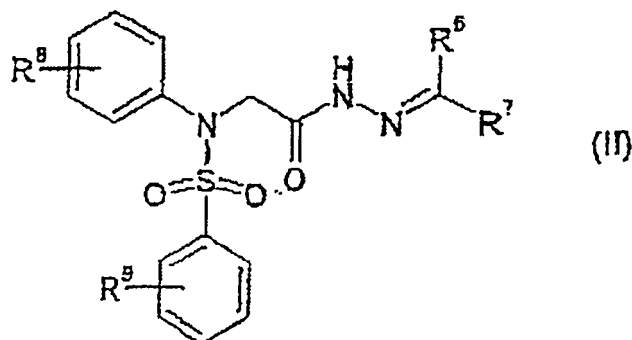
3. El derivado de sulfanilida de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^1 y R^2 son anillos arilo y heteroarilo en los que cualquiera o ambos anillos están sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógenos, ciano, alquilo C_1-C_6 , aminas primarias, secundarias o grupos alcoxi C_1-C_6 .

4. El derivado de sulfanilida de acuerdo con la reivindicación 3, en el que los grupos alcoxi C_1-C_6 se seleccionan del grupo que consiste en grupos metoxi, etoxi y grupos etoxi sustituidos tales como, por ejemplo, 2-alcoxi-etoxi, 2-(2-alcoxi-etoxi)-etoxi, 2-hidroxi-etoxi, 2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi, 2-(dimetilamino)-etoxi, 2-(2-(dimetilamino)-etoxi)-etoxi, 2-carboxi-etoxi, 2-(2-carboxi-etoxi)-etoxi, carboxi-metoxi, 2-sulfoxi-etoxi, 2-(2-sulfoxi-etoxi)-etoxi, 2-[(2-metoxi-etil)sulfanil]-etoxi, 2-[(2-hidroxi-etil)sulfanil]-etoxi, 2-[(2-carboxi-etil)sulfanil]-etoxi, 2-[(2-carboxi-metil)sulfanil]-etoxi, 2-[(2-sulfoxi-etil)sulfanil]-etoxi.

5. El derivado de sulfanilida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el que R^1 y R^2 son fenilo no sustituido o sustituido.

6. El derivado de sulfanilida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el que R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidroximetilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, carboxi-metilo, (aminocarbonil)-metilo, 2-carboxi-etilo, 2-aminocarboni-etilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 3-guanidinopropilo, fenilmetilo, 2-fenil-etilo, hidroxi(fenil)-metilo, (imidazol-4-il)-metilo, (indol-3-il)-metilo, (piridi-2-il)-metilo, (pirid-3-il)-metilo, (pirid-4-il)-metilo, (tien-2-il)-metilo, (tien-3-il)-metilo.

7. El derivado de sulfanilida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el que R^3 y R^4 son H, y R^5 es un grupo $N=CR^6R^7$, de acuerdo con la Fórmula II:



sus formas tautoméricas, tales como, por ejemplo, la forma ceto-enólica del grupo carbonilo o las diferentes formas del grupo $N=CR^6R^7$, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racémicas, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R^6 es un grupo "arilo" o "heteroarilo";

R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, "alquilo C_1-C_6 ", "alquil C_1-C_6 -arilo", "alquil C_1-C_6 -heteroarilo", "alquil C_1-C_6 -cicloalquilo", "alqueno C_2-C_6 ", "alquino C_2-C_6 ", "acilo", "aminocarbonilo", "alcoxycarbonilo", "arilo", "heteroarilo", carbonilo, carboxilo, ciano, sulfonilo;

o R^6 y R^7 forman junto con el átomo de C al que están unidos un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, S y O y que está condensado opcionalmente con un arilo, heteroarilo o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros saturado o insaturado;

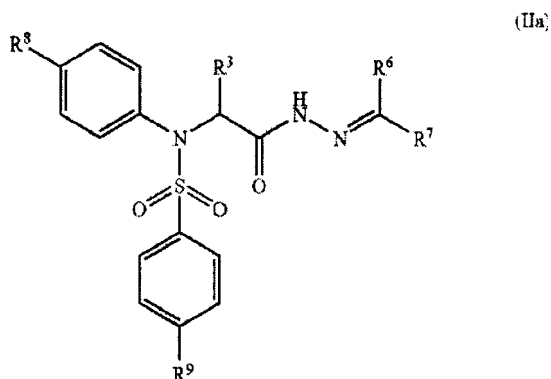
R^8 y R^9 se seleccionan del grupo que consiste en "alquilo C_1-C_6 ", "alquil C_1-C_6 -arilo", "alquil C_1-C_6 -heteroarilo", "alquil C_1-C_6 -cicloalquilo", "alqueno C_2-C_6 ", "alquino C_2-C_6 ", grupos amino primarios, secundarios o terciarios o restos amonio cuaternario, "acilo", "aciloxi", "acilamino", "aminocarbonilo", "alcoxycarbonilo", "arilo", "heteroarilo", carbonilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxo, sulfonilo, alcoxi C_1-C_6 , tioalcoxi;

o 2 sustituyentes de R^8 y/o de R^9 pueden sufrir cierre del anillo, n y n' se seleccionan independientemente de 1 hasta 5.

8. El derivado de sulfanilida de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R^6 y R^7 forman un anillo de oxindol.

9. Uso de un derivado de sulfanilida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la preparación de un medicamento para el tratamiento del trabajo de parto prematuro, parto prematuro, dismenorrea, secreción inapropiada de vasopresina, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cirrosis hepática, síndrome nefrótico e hipertensión ocular.

10. Derivados de sulfanilida de Fórmula (IIa):



en el que:

R^3 es H o "alquilo C_1-C_6 ";

R^6 , R^7 se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en H, "alquilo C_1-C_6 ", "alquil C_1-C_6 -arilo", "alquil C_1-C_6 -heteroarilo", "alquil C_1-C_6 -cicloalquilo", "alqueno C_2-C_6 ", "alquino C_2-C_6 ", "acilo", "aminocarbonilo", "alcoxicarbonilo", "arilo", "heteroarilo", carboxilo, ciano, sulfonilo;

o R^6 y R^7 forman junto con el átomo de C al que están unidos un anillo (cíclico o) heterocíclico saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, S y O y que puede estar condensado con un arilo, heteroarilo o anillo cicloalquilo de 3-8 miembros;

R^8 es H, halógeno o "alquilo C_1-C_6 ".

R^9 se selecciona del grupo que consiste en -X-(alquil C_1-C_6)-Y, en el que X es un enlace, O, NR, -CONR; Y es un cicloalquilo de 3-8 miembros, un cicloalquilo de 3-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, arilo, heteroarilo, OR, NRR', -(C=O)-NRR', siendo R, R' independientemente H, "alquilo C_1-C_6 ", "alquil C_1-C_6 -arilo", "alquil C_1-C_6 -heteroarilo", "alquil C_1-C_6 -cicloalquilo", "alcoxi C_1-C_6 " o R, R' forman junto con el átomo de N - al que están unidos - un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3-8 miembros que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, S y O y que puede estar condensado con un arilo, heteroarilo o anillo cicloalquilo de 3-8 miembros,

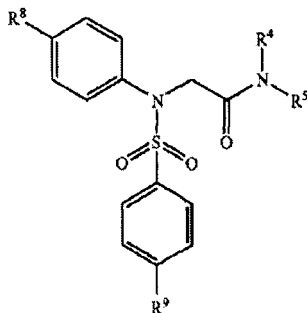
donde los grupos seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, acilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi y sulfonilo están sustituidos en forma opcional con 1 hasta 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -arilo, alquil C_1-C_6 -heteroarilo, alqueno C_2-C_6 ; minalquino C_2-C_6 ; grupos amino primarios, secundarios o terciarios o restos amonio cuaternario; acilo, aciloxi; acilamino; aminocarbonilo; alcoxicarbonilo; arilo; heteroarilo; carboxilo; ciano; halógeno; hidroxilo; mercapto; nitro; sulfoxi; sulfonilo; alcoxi; tioalcoxi; y trihalometilo.

11. Derivados de sulfanilida de acuerdo con la reivindicación 10, en los que R^3 es H, R^6 es fenilo y R^7 es H o alquilo C_1-C_6 .

12. Derivados de sulfanilida de acuerdo con la reivindicación 10, en los que R^6 y R^7 forman juntos un anillo de tetrahydroisoquinolina o un anillo de oxindol.

13. Derivados de sulfanilida de Fórmula Ib:

(Ib)



en la que

R^8 y R^9 se seleccionan en forma independiente de H, halógeno, “alcoxi C_1-C_6 ” o “alquilo C_1-C_6 ”.

R^4 es hidrógeno o “alquilo C_1-C_6 ” y R^5 es una acetamida, una amida propiónica, un resto de ácido propiónico, que está sustituido por “alquilo C_1-C_6 ”, “alquil C_1-C_6 -arilo”, “alquil C_1-C_6 -heteroarilo”, “alcoxi C_1-C_6 ”; o

R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno - al que están unidos - un anillo de pirrolidina, piperidina, tetrahydroisoquinolina, isoindol o indol que porta una acetamida, amida propiónica o resto de ácido propiónico, dicha acetamida, amida propiónica o resto de ácido propiónico pueden estar sustituidos por “alquilo C_1-C_6 ”, “alquil C_1-C_6 -arilo”, “alquil C_1-C_6 -heteroarilo”, “alcoxi C_1-C_6 ”,

donde los grupos seleccionados de alquilo, alquilarilo, alquilheteroarilo y alcoxi están sustituidos opcionalmente con 1 hasta 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -arilo, alquil C_1-C_6 -heteroarilo, alqueno C_2-C_6 ; minalqueno C_2-C_6 ; grupos amino primarios, secundarios o terciarios o restos amonio cuaternario; acilo, aciloxi; acilamino; aminocarbonilo; alcocarbonilo; arilo; heteroarilo; carboxilo; ciano; halógeno; hidroxilo; mercapto; nitro; sulfoxi; sulfonilo; alcoxi; tioalcoxi; y trihalometilo.

14. Un derivado de sulfanilida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 8, o las reivindicaciones 10 hasta 13, seleccionado del siguiente grupo:

4-etoxi-N-(2-{(2E)-2-[1-(2-hidroxifenil)etiliden]hidrazino}-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

4-etoxi-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

4-etoxi-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-N-fenilbencensulfonamida

4-etoxi-N-[2-((2E)-2-[5-[hidroxi(oxido)amino]-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden]hidrazino)-2-oxoetil]-N-fenilbencensulfonamida

4-etoxi-N-{2-[(2E)-2-(5-yodo-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-2-oxoetil}-N-fenilbencensulfonamida

4-etoxi-N-(hidrazino-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-1-naftalensulfonamida

N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-1-naftalensulfonamida

4-cloro-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-1-bencensulfonamida

4-metoxi-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-1-bencensulfonamida

4-metil-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-1-bencensulfonamida

ES 2 340 362 T3

4-ciano-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-1-bencensulfonamida

4-etoxi-N-{2-[(2Z)-2-(2-fluorobencilideno)hidrazino]-2-oxoetil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

ácido (3E)-3-[[[(4-etoxifenil)sulfonil]-4-metilanilino]acetil]hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfónico

N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-etil}[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida

N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-4-fenoxibencensulfonamida

4-etoxi-N-{2-[(2Z)-2-(2-hidroxibenciliden)hidrazino]-2-oxoetil}-N-(4-metilfenil)-bencensulfonamida

N-(2-{(2Z)-2-[4-(dietilamino)-2-hidroxibenciliden]hidrazino}-2-oxoetil)-4-etoxi-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

4-etoxi-N-{2-[(2Z)-2-(2-hidroxi-1-naftil)metilen]hidrazino}-2-oxoetil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

4-etoxi-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

4'-metoxi-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida

4-etoxi-N-{2-[(2Z)-2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-2-oxoetil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

N-(2-{(2E)-2-[1-(2,4-dihidroxifenil)etiliden]hidrazino}-2-oxoetil)-4-etoxi-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

3,4-dimetoxi-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

4-etoxi-N-(2-{(2Z)-2-[1-(2-hidroxi-1-naftil)etilen]hidrazino}-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

4-etoxi-N-(2-{(2E)-2-[1-(2-hidroxi-1-naftil)etilen]hidrazino}-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

4-terc-butil-N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

N-(4-clorofenil)-3,4-dimetoxi-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

4-terc-butil-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-4-propilbencensulfonamida

4-butoxi-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

4-butoxi-N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-4-propilbencensulfonamida

N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-4-propilbencensulfonamida

N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-4-propilbencenosulfonamida

N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-2-tiofensulfonamida

N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-2-tiofenosulfonamida

ES 2 340 362 T3

- N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-hidroxibenciliden)hidrazino]-2-oxoetil}-3,4-dimetoxibencensulfonamida
- N-(4-clorofenil)-4-etoxi-N-{2-[(2E)-2-(2-hidroxibenciliden)hidrazino]-2-oxoetil}-bencensulfonamida
- 5 N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-4-terc-pentilbencensulfonamida
- N-(4-clorofenil)-4-etoxi-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 10 N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}bencensulfonamida
- N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-4-propilbencensulfonamida
- 15 4-etoxi-N-{1-metil-2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida
- 20 4-etoxi-N-{1-(hidroximetil)-2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida
- N-(4-clorofenil)-4-etoxi-N-{2-[(2E)-2-(1H-imidazol-2-ilmetilen)hidrazino]-2-oxoetil}bencensulfonamida
- N-(4-clorofenil)-4-etoxi-N-{2-oxo-2-[(2E)-2-(2-piridinilmetilen)hidrazino]etil}-bencensulfonamida
- 25 4-fluoro-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 4-fluoro-N-{2-[(2E)-2-(2-hidroxibenciliden)hidrazino]-2-oxoetil}-N-(4-metilfenil)-bencensulfonamida
- 30 4-etoxi-N-{2-[(2E)-2-(2-[hidroxi(oxido)amino]benciliden)hidrazino]-2-oxoetil}-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida
- N-{2-[(2E)-2-(2-aminobenciliden)hidrazino]-2-oxoetil}-4-etoxi-N-(4-metilfenil)-bencensulfonamida
- 35 N-(2-{(E)-[2-(2-{[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metilanolino}acetil)hidrazono]metil}fenil)-acetamida
- N-(4-clorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)etoxi]-N-{2-oxo-2-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 40 N-(4-metilfenil)-4-[2-(4-morfolinil)etoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- N-(4-clorofenil)-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 45 4-[2-(dimetilamino)etoxi]-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[2-(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 4-[3-(dimetilamino)propoxi]-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[2-(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 50 N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 55 N-(4-clorofenil)-4-etoxi-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-pirrol[3,2-c]-piridin-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- N-(4-clorofenil)-4-{[2-(4-morfolinil)etil]amino}-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida
- 60 3-{4-[4-(metil{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-etil}anilino)sulfonyl]fenil}propanamida
- 65 N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]-etil}-4-(2-tienilmetoxi)bencensulfonamida

ES 2 340 362 T3

N-(4-clorofenil)-4-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

N-(4-clorofenil)-4-(2-metoxietoxi)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)-hidrazino]etil}-4-[3-(3-piridinil)propoxi]bencensulfonamida

N-(4-clorofenil)-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-4-[3-(2-piridinil)propoxi]bencensulfonamida

4-(2-metoxietoxi)-N-(4-metilfenil)-N-{2-oxo-2-[2-(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

4-etoxi-N-{2-[(2E)-2-(1H-indol-3-ilmetilen)hidrazino]-2-oxoetil}-N-(4-metilfenil)-bencensulfonamida

4-etoxi-N-(2-{(2E)-2-[(2-metil-1H-indol-3-il)metilen]hidrazino}-2-oxoetil)-N-(4-metilfenil)bencensulfonamida

N-(4-clorofenil)-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-pirrol[3,2-c]piridin-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

ácido (3Z)-3-({[4-cloro({4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)sulfonil}anilino]acetil}-hidrazono)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxílico

(3Z)-3-({[4-cloro({4-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil)sulfonil}anilino]acetil}hidrazono)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxilato de metilo

4-etoxi-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-N-(2-pirimidinil)bencensulfonamida

3-{4-[(4-cloro{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}-anilino)sulfonil]fenil}-N-[3-(dimetilamino)propil]propanamida

N-(4-clorofenil)-4-[3-(4-metil-1-piperazinil)-3-oxopropil]-N-{2-oxo-2-[(2Z)-2-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)hidrazino]etil}bencensulfonamida

3-(benciloxi)-2-[(4-cloro[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]anilino)acetil]amino]-propanamida

3-(benciloxi)-2-[(4-cloro(fenilsulfonil)anilino)acetil]amino)propanamida

2-[(4-etoxifenil)sulfonil]-4-metilanolilino)acetil]amino]-2-fenilacetamida

3-(3,4-diclorofenil)-2-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-metoxianilino)acetil]amino]-propanamida

2-[2-[(4-etoxifenil)sulfonil]-4-metoxianilino)acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinil]acetamida

2-[(4-etoxifenil)sulfonil]-4-metoxianilino)acetil]-1-isoindolincarboxamida

2-[2-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-4-metoxianilino)acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinil]acetamida

N-[(4-cloro[(4-etoxifenil)sulfonil]anilino)acetil]valina

2-[(4-etoxifenil)sulfonil]-4-fluoroanilino)acetilamino]-3-(1H-indol-3-il)propanamida

2-[(4-etoxifenil)sulfonil]-4-fluoroanilino)acetil]amino]-2-fenilacetamida

N-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-4-fluoroanilino)acetil]valina

1-[(4-etoxifenil)sulfonil]-4-metilanolilino)acetil]-5-fenil-2-pirrolidincarboxamida

2-[2-[(4-etoxifenil)sulfonil]anilino)acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinil]-acetamida

2-[2-[(4-etoxifenil)sulfonil]-4-metilanolilino)acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinil]-acetamida

2-[(4-etoxifenil)sulfonil]-4-metoxianilino)acetil]amino]-4-fenilbutanamida

2-[(4-etoxifenil)sulfonil]-4-metoxianilino)acetil]1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxamida

2-([[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-metoxianilino}acetil)amino]-3-(1H-indol-3-il)-propanamida

1-([[(4-etoxifenil)sulfonyl]-4-fluorolanilino}acetil)-5-fenil-2-pirrolidincarboxamida

3-(3,4-diclorofenil)-2-([4-fluoro(fenilsulfonyl)anilino}acetil)amino)propanamida.

15. Derivados de sulfanilida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, para usar como medicamento.

16. Uso de un derivado de sulfanilida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del trabajo de parto prematuro, parto prematuro, dismenorrea, secreción inapropiada de vasopresina, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cirrosis hepática, síndrome nefrótico e hipertensión ocular.

17. Uso de un derivado de sulfanilida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del trabajo de parto prematuro, parto prematuro, dismenorrea.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 16 a 17, en el que dicho tratamiento y/o prevención se asocia con la modulación del receptor de oxitocina y/o vasopresina.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que dicha modulación consiste en el bloqueo del receptor de oxitocina y/o vasopresina o en la antagonización de la unión de la oxitocina y/o vasopresina a su receptor.

20. Un derivado de sulfanilida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 para usar en el tratamiento del trabajo de parto prematuro, parto prematuro, dismenorrea, secreción inapropiada de vasopresina, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cirrosis hepática, síndrome nefrótico e hipertensión ocular.

21. Un derivado de sulfanilida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 para usar en el tratamiento del trabajo de parto prematuro, parto prematuro y la dismenorrea.

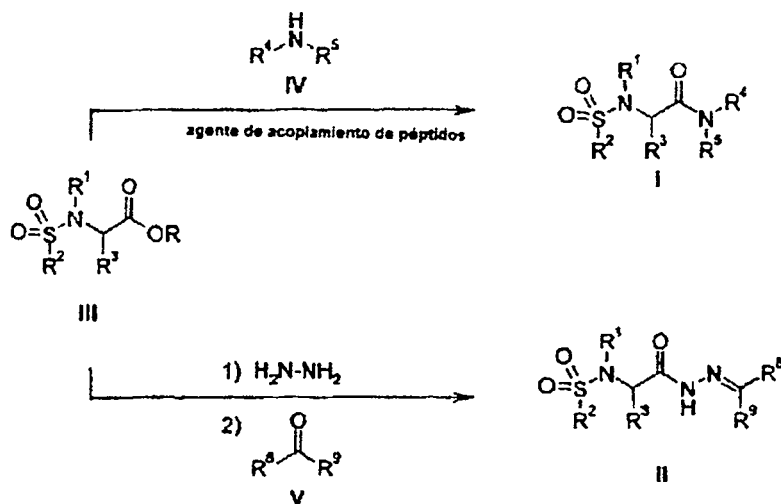
22. El derivado de sulfanilida de acuerdo con la reivindicación 20 o la reivindicación 21, en el que dicho tratamiento se asocia con la modulación del receptor de oxitocina y/o vasopresina.

23. El derivado de sulfanilida de acuerdo con la Reivindicación 22, en el que dicha modulación consiste en el bloqueo del receptor de oxitocina y/o vasopresina o en la antagonización de la unión de la oxitocina y/o vasopresina a su receptor.

24. Uso de un derivado de sulfanilida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 para la preparación de una composición farmacéutica.

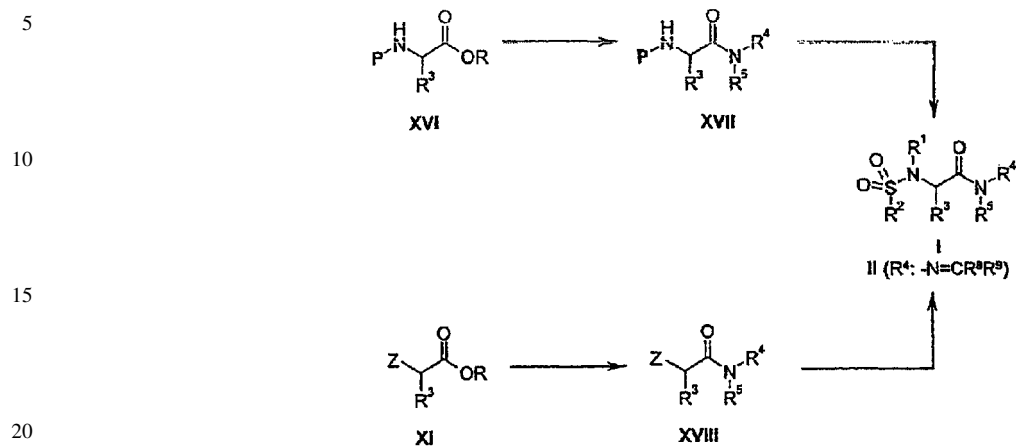
25. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos un derivado de sulfanilida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14 y uno de sus vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

26. Proceso para la preparación de un derivado de sulfanilida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que se realiza una de las siguientes reacciones:



en el que n es un número entero de 1 hasta 3, R es H o alquilo C_1-C_6 y los sustituyentes R^1-R^9 son como se los definió con anterioridad.

27. Proceso para la preparación de un derivado de sulfanilida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que se realiza una de las siguientes reacciones:



en el que n es un número entero de 1 hasta 3, R es H o alquilo C₁-C₆ y los sustituyentes R¹-R⁹ son como se los definió con anterioridad.