(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 352 398**

(21) Número de solicitud: 200901516

(51) Int. Cl.:
C07C 311/13 (2006.01)
C07C 311/29 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación: **25.06.2009**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **18.02.2011**

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud: **18.02.2011**

(71) Solicitante/s:
Institut Univ. de Ciència i Tecnología, S.A.
c/ Álvarez de Castro, 63
08100 Mollet del Vallès, Barcelona, ES

(72) Inventor/es: **Castells Boliart, Josep;**
Miguel Centeno, David y
Pascual Gilabert, Marta

(74) Agente: **No consta**

(54) Título: ***N*-Fenetilsulfonamidas-*N*-sustituidas para la identificación de actividad biológica y farmacológica.**

(57) Resumen:
N-Fenetilsulfonamidas-*N*-sustituidas para la identificación de actividad biológica y farmacológica.
Continuamente se están buscando nuevos compuestos para el tratamiento y prevención de trastornos. La invención está relacionada con *N*-Fenetilsulfonamidas-*N*-sustituidas que son útiles para ser rastreadas biológica y farmacológicamente, para contribuir en la búsqueda e identificación de nuevos compuestos cabeza de serie, capaces de modular la actividad funcional de una diana biológica.

ES 2 352 398 A1

DESCRIPCIÓN

N-Fenetilsulfonamidas-*N*-sustituidas para la identificación de actividad biológica y farmacológica.

El campo de la invención es la química médica. La invención hace referencia a N-Fenetilsulfonamidas-N-sustituidas para la identificación de actividad biológica y farmacológica.

Estado de la técnica de la invención

Continuamente se están buscando nuevos compuestos para tratar y prevenir enfermedades y desórdenes. Las empresas farmacéuticas interesadas en el desarrollo de nuevas moléculas activas desarrollan y adquieren compuestos químicos o bibliotecas de compuestos químicos para estudiar su actividad biológica o farmacológica frente a una diana terapéutica determinada, con la finalidad de identificar nuevos productos industrialmente útiles en su sector. En este sentido, existe un mercado de empresas cliente para las cuales resulta clave la adquisición de compuestos químicos novedosos e inexplorados biológicamente. Por tanto, para las empresas que basan sus líneas de negocio en el diseño y preparación de compuestos químicos o de bibliotecas de compuestos químicos, la comercialización de estos productos presenta un claro interés industrial.

Aunque muchos grupos de investigación estén trabajando en la búsqueda de nuevos compuestos para ser utilizados en el tratamiento de enfermedades ya conocidas o nuevas enfermedades, el número de nuevas entidades químicas activas en el mercado no aumenta en la misma proporción. En los últimos años, se ha producido una progresiva reducción del número de medicamentos que entran en el mercado, principalmente debido a las exigencias regulatorias cada vez más rigurosas que han aumentado los requerimientos en cuanto a la seguridad y la eficacia de nuevos medicamentos.

Los compuestos aquí descritos son útiles para explorar el espacio de diversidad químico, aumentar la diversidad estructural de las moléculas con aplicabilidad en el sector farmacéutico e incrementar los elementos de reconocimiento estructurales para estudiar su interacción con dianas biológicas de interés industrial farmacéutico y de química médica. Por ejemplo, las moléculas pueden ser terapéuticamente útiles como agentes antiinflamatorios o anticoagulantes, entre otras muchas aplicaciones.

La invención es útil para sintetizar de manera sistemática grandes colecciones de compuestos con aplicabilidad industrial. La invención es útil para generar los compuestos y posteriormente para optimizar los que se consideren más relevantes según la diana de interés.

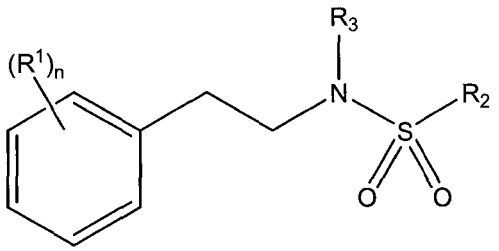
Los compuestos aquí descritos son útiles para ser explorados biológica y farmacológicamente, y por tanto, para contribuir en la búsqueda e identificación de nuevas moléculas cabeza de serie capaces modular la actividad funcional de una diana biológica, dado que dichas moléculas constituyen nuevas fuentes de diversidad química no exploradas hasta la fecha. Los compuestos de la presente invención pueden ser explorados por cualquier método de rastreo biológico conocido. Estos métodos incluyen, pero no están limitados a, ensayos de afinidad a un receptor, ensayos ELISA, "southern", "western" y "northern blot", y ensayos de unión competitiva.

US 7,126,006 B2 (The Scripps Research Institute) describe moléculas del tipo glicoluril como estructuras base (*scaffolds*) en la preparación de bibliotecas combinatorias.

US 6,939,973 B1 (The Scripps Research Institute) describe moléculas del tipo glicoluril como estructuras base (*scaffolds*) en la preparación de bibliotecas combinatorias.

Explicación de la invención

La presente invención hace referencia al compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

y las sales y estereoisómeros del mismo, en los que

R^1 es hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6} alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6} alcoxi, arilo, Het;

R^2 es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het, C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo o arilo; arilo; Het;

R^3 es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, mono-o diC_{1-6}alquilamino, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcóxido, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo o arilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het; arilo, Het; C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por -$NR^{4a}R^{4b}$, donde R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

n es uno, dos, tres, cuatro o cinco;

cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi;

cada *Het* como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con cinco o seis átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6} alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, y C_{3-7}cicloalquilo.

La invención está además relacionada con métodos para la preparación de los compuestos de fórmula (I), los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, sus intermediarios, y el uso de los intermediarios y preparación de los compuestos de fórmula (I).

La invención hace referencia a los compuestos de fórmula (I) *per se*, los *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, para ser explorados biológica y farmacológicamente en la búsqueda e identificación de compuestos cabeza de serie en el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos.

Empleado en lo anterior y en lo sucesivo, las siguientes definiciones se aplican a no ser que se especifique lo contrario.

El término halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "polihaloC_{1-6}alquilo" como grupo o parte de un grupo, por ejemplo en polihaloC_{1-6}alcoxi, se define como C_{1-6}alquilo mono- o polihalo sustituido, en particular C_{1-6}alquilo sustituido con hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o más átomos de halógeno, como metilo o etilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo. Preferentemente trifluorometilo. También se incluyen grupos perfluoroC_{1-6}alquilo, que son grupos C_{1-6}alquilo donde todos los hidrógenos están sustituidos por átomos de flúor, p. ej. pentafluoroetilo. En caso de que más de un átomo de halógeno esté unido al grupo alquilo dentro de la definición de polihaloC_{1-6}alquilo, los átomos de halógeno pueden ser el mismo o diferente.

El término "C_{1-4}alquilo" como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo; "C_{1-6}alquilo" abarca radicales C_{1-4}alquilo y homólogos superiores del mismo con 5 ó 6 átomos de carbono como, por ejemplo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 2-metil-1-butilo, 2-metil-1-pentilo, 2-etil-1-butilo, 3-metil-2-fenilo, y similares. Entre los C_{1-6} alquilo es de interés el C_{1-4}alquilo.

El término "C_{2-6}alquenilo" como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que contienen enlaces carbono-carbono saturados y al menos un doble enlace, y conteniendo entre 2 y 6 átomos de carbono, como, por ejemplo, etenilo (o vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (o alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 2-metil-2-butenilo, 2-metil-2-pentenilo y similares. Entre los C_{2-6}alquenilo es de interés el C_{2-4}alquenilo.

C_{3-7}cicloalquilo es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

C_{1-6}alcoxi significa C_{1-6}alquiloxi donde C_{1-6}alquilo es tal y como se ha descrito anteriormente.

Se debe indicar que la posición de los radicales en cualquier estructura molecular utilizada en la definición puede estar en cualquier lugar de dicha estructura siempre y cuando sea químicamente estable.

Los radicales utilizados en la definición de las variables incluyen todos los posibles isómeros si no se indica lo contrario. Por ejemplo piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

Cuando una variable tiene lugar más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

De ahora en adelante, en cualquier lugar que se utilice el término "compuesto de fórmula (I)" o "los presentes compuestos" o términos similares, se pretende incluir los compuestos de fórmula (I), todos y cada uno de los subgrupos del mismo, sus profármacos, *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquúnicamente isoméricas.

Una parte de esta invención comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificada aquí, así como los *N*-óxidos, sales y posibles formas estereoisoméricas de los mismos. Otra parte de la invención, comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de fórmula (I) especificados aquí, así como las sales y posibles formas estereoisoméricas de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más centros de quiralidad y pueden existir como formas estereoquímicamente isoméricas. Así pues, el término "formas estereoquímicamente isoméricas" tal y como se utiliza aquí hace referencia a todos los posibles compuestos formados a partir de los mismos átomos unidos por la misma secuencia de átomos pero teniendo estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, y que los compuestos de fórmula (I) pueden poseer.

En referencia a los casos en los que se utiliza (*R*) o (*S*) para designar la configuración absoluta de un átomo quiral dentro de un sustituyente, la asignación se realiza teniendo en cuenta el compuesto completo y no el sustituyente aislado.

Si no se indica lo contrario, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas que dicho compuesto puede poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereoisómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas esteroquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como mezcla entre ellos, se pretenden englobar dentro del alcance de la presente invención.

Las formas estereoisoméricamente puras de los compuestos y de los intermedios mencionados anteriormente se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura básica molecular de dichos compuestos o intermediarios. En particular, el termino "estereoisoméricamente puro" se refiere a compuestos e intermedios que poseen un exceso estereoisomérico de al menos el 80% (p. ej. mínimo del 90% de un isómero y máximo del 10% de otros posibles isómeros) hasta un exceso estereoisomérico del 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), más en concreto, compuestos e intermedios que contengan un exceso estereoisomérico del 90% hasta 100%, más en concreto teniendo exceso estereoisomérico del 94% hasta el 100% y más en particular teniendo un exceso estereoisomérico del 97% hasta el 100%. Los términos "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" deben ser entendidos de una forma similar, pero haciendo referencia al exceso enantiomérico, y al exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

Las formas estereoisoméricamente puras de los compuestos e intermediarios de esta invención pueden ser obtenidas aplicando procesos conocidos. Por ejemplo, la separación de enantiómeros se puede realizar mediante una cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de ello son el ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido camfosulfónico. Alternativamente, los enantiómeros pueden ser separados por técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas esteroquímicamente isoméricas pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida adecuados, considerando que la reacción tiene lugar de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto será sintetizado por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos utilizarán de forma ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

Los racematos diastereoméricos de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse por separado mediante métodos convencionales. Los métodos de separación física que pueden ser utilizados de manera ventajosa son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, p. ej. cromatografía en columna.

Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias, o complejos metálicos, y los intermediarios utilizados en la preparación del mismo, la configuración estereoquímica absoluta no fue determinada experimentalmente. Un experto en la materia es capaz de determinar la configuración absoluta de dichos compuestos utilizando métodos conocidos del estado de la técnica como, por ejemplo, difracción de rayos X.

La presente invención también pretende incluir todos los isótopos de los átomos que contienen los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que poseen el mismo número atómico pero diferente número másico.

De manera general y sin ninguna limitación, se incluyen como isótopos del hidrógeno el tritio y el deuterio. Se incluyen como isótopos del carbono el C-13 y C-14.

El término "profármaco" tal y como se utiliza en el presente texto hace referencia a derivados farmacológicamente aceptables como esteres, amidas, y fosfatos, de tal forma que el producto resultante de la biotransformación *in vivo* del derivado es el fármaco activo tal y como se define en la fórmula (I). Se hace referencia a la definición general del término "profármaco" tal y como aparece en el texto de Goodman and Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p 13-15). Preferiblemente los profármacos tienen una excelente solubilidad en agua, una biodisponibilidad aumentada y se metabolizan fácilmente *in vivo*. Los profármacos de un compuesto de la presente invención pueden ser preparados mediante la modificación de grupos funcionales presentes en los compuestos de forma que las modificaciones se escinden, bien por manipulación rutinaria o *in vivo*, del compuesto de partida.

Son preferibles los profármacos de éteres que son farmacéuticamente aceptables que son hidrolizables *in vivo* y que derivan de los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo. Un éster hidrolizable *in vivo* es un éster, que es hidrolizado en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol de partida. Esteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxilos incluyen ésteres de C_{1-6}alcoximetilo por ejemplo metoximetilo, ésteres de C_{1-6}alcanoiloximetilo por ejemplo ésteres de pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de C_{3-8}cicloalcoxicarboniloxiC_{1-6}alquilo por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de C_{1-6}alcoxicarboniloxietilo por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo que pueden ser formados en cualquier grupo carboxilo de los compuestos de la presente invención.

Un grupo éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos como esteres fosfato y éteres de α-aciloxialquilo y compuestos relacionados los cuales, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del ester se rompen para formar el grupo hidroxilo de partida. Ejemplos de éteres de α-aciloxialquilos incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para grupos hidroxilo incluyen alcanoilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcoxicarbonilo (para dar esteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamoilo y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes del grupo benzoilo incluyen morfolino y piperacino unidos a través del átomo de nitrógeno del anillo vía un grupo metileno a las posiciones 3- ó 4- del anillo de benzoilo.

Son útiles para uso terapéutico aquellas sales de los compuestos de fórmula (I) donde el contraión es farmacéuticamente aceptable. De todos modos, las sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden encontrar también su aplicación, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no están incluidas en el alcance de la presente invención.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables de ácidos y bases, tal y como se mencionan anteriormente, pretenden incluir las sales de adición terapéuticamente activas y no tóxicas de formas ácidas y básicas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar.

Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables pueden ser obtenidas convenientemente mediante el tratamiento de la forma básica con el ácido apropiado. Los ácidos apropiados incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos como hidrácidos, p.ej. ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir, ácido hidroxibutanodioíco), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y los ácidos similares.

Inversamente, dichas formas de sal pueden ser convertidas mediante el tratamiento con la base apropiada en la forma básica libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también pueden ser convertidos en sus sales de adición de amina o metálicas no tóxicas mediante el tratamiento con las bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales amónicas, las sales de metales alcalinos y las sales de metales alcalinotérreos, p.ej. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p.ej. las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

El término "sal de adición" tal y como se ha usado en este documento también comprende los solvatos con los compuestos de fórmula (I) así como las sales de los mismos que se pueden formar. Tales solvatos son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

El término "amina cuaternaria" tal y como se ha utilizado con anterioridad define las sales de amonio cuaternarias que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente cuaternizante apropiado, como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de alquilarilo opcionalmente sustituido, p.ej. yoduro de metilo o yoduro de bencilo. Otros reactantes con buenos

grupos salientes también pueden ser utilizados, como por ejemplo trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo, y *p*-toluensulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno positivamente cargado. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión seleccionado puede ser incluido mediante resinas de intercambio iónico.

Las formas *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (I) en el que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados al denominado *N*-óxido.

Se tendrá en cuenta que los compuestos de fórmula (I) pueden tener propiedades de unión a metales, quelantes, o formadores de complejos y por lo tanto pueden existir como complejos metálicos o quelatos metálicos. Tales derivados metálicos de los compuestos de fórmula (I) se pretenden incluir en el alcance de la presente invención.

Algunos compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautomérica. Tales formas aunque no estén indicadas explícitamente en la fórmula anterior se pretenden incluir en el alcance de la presente invención.

Una parte de la presente invención hace referencia a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de compuestos de la fórmula (I), en el que una o varias de las condiciones siguientes se aplican:

a) R^1 es hidrógeno, arilo, Het;

b) R^2 es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7} cicloalquilo o arilo, C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het; arilo; Het;

c) R^3 es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6} alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alqu1lo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo o arilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het; arilo; Het;

d) n es uno o dos;

e) cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi;

f) cada *Het* como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con cinco a seis átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6} alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, y C_{3-7}cicloalquilo.

Una parte de la presente invención comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), donde una o más de las siguientes condiciones se aplican:

a) R^1 es hidrógeno;

b) R^2 es arilo o Het;

c) R^3 es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, mono-o diC_{1-6}alquilamino, polihalo C_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo o arilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het; arilo, Het, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por -$NR^{4a}R^{4b}$, donde R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

d) n es uno;

e) cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi;

f) cada *Het* como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con cinco a seis átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6} alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, y C_{3-7}cicloalquilo.

Otra parte de la presente invención comprende los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), donde una o más de las siguientes condiciones se aplican:

a) R^1 es hidrógeno;

b) R^2 es arilo, Het o C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het;

c) R^3 es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo o arilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het; arilo; Het;

d) n es uno;

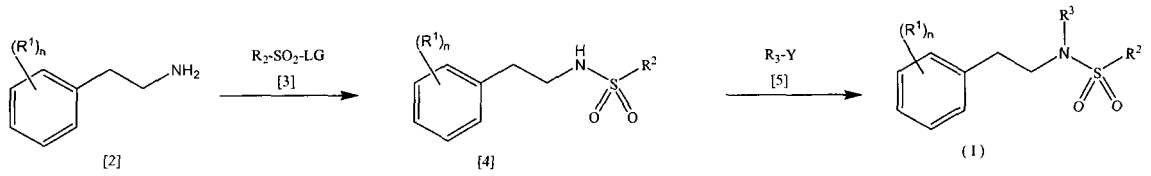
e) cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi;

f) cada *Het* como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con cinco a seis átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6} alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, y C_{3-7}cicloalquilo.

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados según los procedimientos que se describen a continuación que pretenden ser aplicables tanto para racematos, intermedios estereoquímicamente puros o productos finales, o cualquier mezcla estereoisomérica.

Los racematos o mezclas estereoquímicas pueden ser separados en sus formas estereoisoméricas en cualquier etapa de los procedimientos sintéticos.

Figura 1



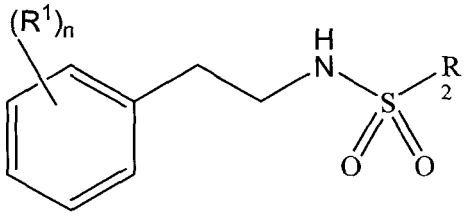
Según se muestra en el esquema 1 anterior, el acoplamiento de un compuesto de fórmula [2] con componentes de formula R_2-SO_2-LG, donde LG significa grupo saliente ("leaving group"), siendo dicho grupo LG preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente bromo o cloro, rinde las correspondientes sulfonamidas sustituidas de fórmula [4]. El disolvente de reacción es un disolvente clorado, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, o un disolvente polar aprótico, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, a una temperatura preferiblemente entre 0ºC y 40ºC, más preferiblemente entre 10ºC y 25ºC.

Bajo condiciones de sustitución o acoplamiento con compuestos de fórmula R_3-Y, donde Y significa grupo saliente en reacciones de sustitución y grupo activante en reacciones de acoplamiento, donde Y preferiblemente es un átomo de halógeno, más preferiblemente bromo o cloro en reacciones de sustitución o un derivado carbonílico activado en reacciones de acoplamiento, el compuesto [4] es convertido en el compuesto final de fórmula (I). El disolvente de reacción es un disolvente polar aprótico anhidro o no, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una temperatura preferiblemente entre -78ºC y 60ºC, más preferiblemente -78ºC y 25ºC.

Tanto mezclas racémicas como compuestos enantioméricamente puros de (1) pueden ser accesibles a través de esta aproximación dependiendo de la integridad estereoquímica del material de partida.

Así pues, en uno de los apartados, la presente invención hace referencia al proceso de preparación de compuestos de fórmula (I) tal y como se describe aquí, dicho proceso incluye:

a) Reaccionar en un medio adecuado un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III)



(II)

(III),

y

b) opcionalmente, en un medio adecuado continuar la reacción del producto del paso a) con R_3-Y; donde

R_1, R_2, R_3, y n tienen la misma definición que en lo indicado anteriormente LG es un grupo saliente;

Y es un grupo activante en reacciones de acoplamiento o un grupo saliente en reacciones de sustitución.

El medio adecuado de la reacción en el paso a) es un disolvente clorado anhidro o no, preferiblemente diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, o un disolvente polar aprótico anhidro o no, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una temperatura preferiblemente entre 0ºC y 40ºC, más preferiblemente entre 0ºC y 25ºC.

El medio adecuado de la reacción en el paso b) es en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferiblemente hidruro sódico, *terc*-butóxido potásico o diisopropilamiduro de litio, a una temperatura preferiblemente entre -78ºC y 60ºC, más preferiblemente entre -78ºC y 25ºC. El disolvente de reacción es un disolvente polar aprótico, preferiblemente acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

El término grupo saliente preferiblemente es un átomo de halógeno, más preferiblemente bromo o cloro.

El termino "grupo activante" es preferiblemente pero no de forma limitada un activante carboxílico en reacciones de acoplamiento, preferiblemente en forma de cloruro de ácido, anhídrido, o ésteres activos, como derivados *O*-acilisoureas o aciloxifosfonio.

Compuestos de fórmula (I) se pueden interconvertir entre ellos siguiendo reacciones de transformación de grupos funcionales conocidos. Por ejemplo, grupos amino pueden ser *N*-alquilados, grupos nitro reducidos a grupos amino, átomos de halógeno pueden ser intercambiados por otros halógenos.

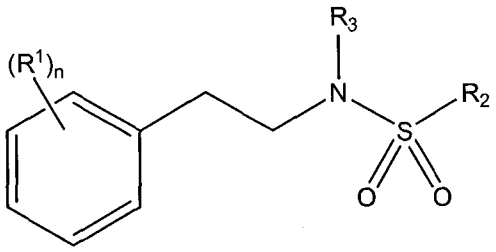
Los compuestos de fórmula (I) pueden ser convertidos en las correspondientes formas *N*-óxido siguiendo procesos conocidos para convertir un nitrógeno trivalente en su forma *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación puede generalmente ser llevada a cabo por la reacción de un material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Como peróxido inorgánico apropiado se incluye, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxido de metal alcalino o peróxido de metal alcalinotérreo, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; Como peróxido orgánico adecuado se incluyen peróxidos de ácidos como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halógenos, p. ej. ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácido peroxoalcanoico, p. ej. ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, ej. *terc*-butil hidroperóxido. Son solventes apropiados, por ejemplo, agua, alcoholes de bajo peso molecular, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, p. ej. tolueno, cetonas, p. ej. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej. diclorometano, y mezclas de dichos solventes.

Formas estereoquímicamente isoméricas puras de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse mediante procesos conocidos del estado del arte. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante métodos físicos como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, p. ej. cromatografía en contra corriente, cromatografía líquida y similares.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser obtenidos como mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse el uno del otro siguiendo procesos resolutivos conocidos. Los compuestos racémicos de fórmula (I), que son suficientemente ácidos o básicos pueden ser convertidos en sus correspondientes sales diastereoméricas por una reacción con un ácido quiral adecuado, o base quiral adecuada respectivamente. Dichas sales diastereoméricas son

subsecuentemente separadas, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros son liberados de las sales por un ácido o una base. Como una forma alternativa de separación de formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) se incluye la cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida empleando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras podrían proceder de la correspondiente forma estereoquímicamente isomérica pura del material de partida apropiado, asegurando que la reacción tiene lugar estereoespecíficamente. Preferiblemente si un estereoisómero específico es deseado, dicho compuesto puede ser sintetizado por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos pueden emplear de forma ventajosa los materiales de partida enantioméricamente puros.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos podrían por consiguiente ser utilizados para ser explorados biológica o farmacológicamente en la búsqueda e identificación de compuestos cabeza de serie en el proceso de descubrimiento de fármacos. Dicho uso comprende los compuestos de fórmula (I),



(I)

donde

R^1 es hidrógeno, halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihalo C_{1-6}alcoxi, arilo, Het;

R^2 es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6}alquilo; C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo o arilo, C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido con C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het; arilo; Het;

R^3 es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, mono-o diC_{1-6}alquilamino, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo o arilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het; arilo, Het, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por $-NR^{4a}R^{4b}$, donde R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos formando un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

n es uno, dos, tres, cuatro o cinco;

cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi;

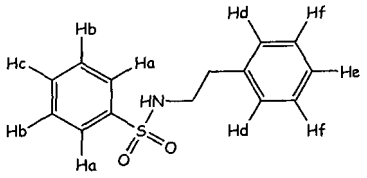
cada *Het* como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con cinco a seis átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6} alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, y C_{3-7}cicloalquilo.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención y en ningún caso son limitantes de las especificaciones y reivindicaciones descritas en ella.

Ejemplo 1

N-(Fenetil)bencenosulfonamida



A una solución en agitación de 2-feniletilamina (2 g, 16.5 mmol) en 105 ml dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente se le adicionó trietilamina (Et_3N) (2.75 ml, 19.8 mmol). Esta mezcla estuvo en agitación durante 5 minutos, y a continuación se le adicionó cloruro de bencenosulfonilo (2.3 ml, 18.1 mmol) a temperatura ambiente.

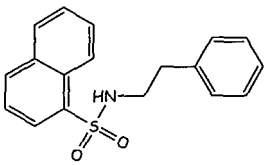
La reacción se agito durante 2.5 h, y más tarde, la mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo obtenido fue cromatográficamente purificado sobre SiO_2 empleando Hexano/AcOEt (acetato de etilo) 60/40 como eluyente, obteniéndose 3.12 g (72%) del producto deseado.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.79 (d, 2H, J = 7.6 Hz, H_a), 7.7 (sa, 1H, NH), 7.60 (m, 3H, $2H_b + H_c$), 7.26 (t, 2H, J = 7.6 Hz, H_d), 7.19 (m, 1H, H_e), 7.15 (m, 2H, H_f), 2.9 (t, 2H, J = 7.3 Hz, $NHC\underline{H}_2CH_2$), 2.6 (t, 2H, J = 7.4 Hz, $NHCH_2C\underline{H}_2$) ppm.

CAS nr: [77198-99-3].

Ejemplo 2

Preparación de N-(Fenetil)-1-naftalenosulfonamida



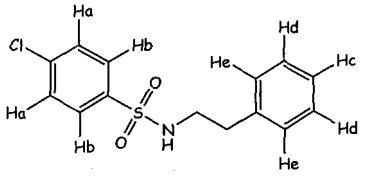
A una solución en agitación de 2-feniletilamina (3.5 mmol, 1 eq) en 40 ml CH_2Cl_2 se adiciona consecutivamente, Et_3N (0.58 ml, 4.18 mmol, 1.2 eq) y el correspondiente cloruro de sulfonilo (cloruro de 2-naftalenosulfonilo, 0.87 g, 3.84 mmol, 1.1 eq). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 4 h, hasta que el producto de partida estuvo completamente agotado. Una vez se evaporó el disolvente, la mezcla fue cromatográficamente purificada sobre Al_2O_3 utilizando Hexano/AcOEt (70:30) como eluyente. El rendimiento final del producto obtenido fue del 91%, y la pureza ≥ 99% (expresada en % de área HPLC).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.39 - 7.61 (m, 7H, $H_{Ar\ naph}$), 7.25 - 7.04 (m, 5H, $H_{Ar\ Phe}$), 4.43 (sa, 1H, N$\underline{H}$), 3.27 (c, 2H, J = 6.3 Hz, $NHC\underline{H}_2CH_2$), 2.77 (t, 2H, J = 6.6 Hz, $NHCH_2C\underline{H}_2$) ppm.

CAS nr: [126402-52-6].

Ejemplo 3

Preparación de 4-Cloro-N-(fenetil)bencenosulfonamida



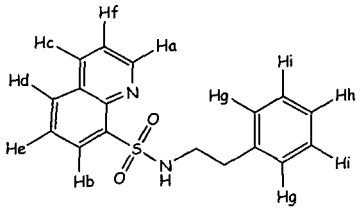
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2, utilizando cloruro de 4-clorobencenosulfonilo como material de partida, el citado compuesto se obtuvo con un rendimiento del 91% (Pureza ≥ 99%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.74 (d, 2H, J = 4.7 Hz, H_b), 7.47 (d, 2H, J = 4.7 Hz, H_a), 7.28 (m, 3H, 2H_e + H_c), 7.10 (m, 2H, H_d), 4.46 (t, 1H, J = 6 Hz, NH), 3.26 (c, 2H, J = 6.7 Hz, $NHCH_2CH_2$), 2.80 (t, 2H, J = 6.8 Hz, $NHCH_2CH_2$) ppm.

CAS nr: [133276-82-1].

Ejemplo 4

Preparación de N-(Fenetil)-8-quinolinasulfonamida



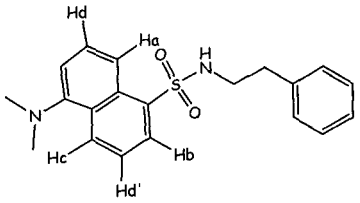
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2, empleando cloruro de 8-quinolinasulfonilo como material de partida, dicho compuesto se obtuvo con un rendimiento del 93% (Pureza ≥ 99%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.64 (dd, 1H, $^3J_{a-f}$ = 4.3 Hz, $^4J_{a-c}$ = 1.7 Hz, Ha), 8.42 (dd, 1H, $^3J_{b-e}$ = 7.3 Hz, $^4J_{b-d}$ = 1.2 Hz, Hb), 8.23 (dd, 1H, $^3J_{c-f}$ = 8.3 Hz, $^4J_{c-a}$ = 1.7 Hz, Hc), 8.03 (dd, 1H, $^3J_{d-e}$ = 8.2 Hz, $^4J_{d-b}$ = 1.2 Hz, Hd), 7.64 (dd, 1H, $^3J_{e-d}$ = 8 Hz, $^3J_{e-b}$ = 7.6 Hz, He), 7.46 (dd, 1H, $^3J_{f-c}$ = 8.3 Hz, $^3J_{f-a}$ = 4.3 Hz, Hf), 7.14 (m, 3H, Hg + Hh), 6.95 (m, 2H, Hi), 6.35 (t, 1H, J = 5.8 Hz, NH), 3.15 (c, 2H, J = 6.6 Hz, $NHCH_2$), 2.76 (t, 2H, J = 6.5 Hz, $NHCH_2CH_2$) ppm.

CAS nr: [289500-01-2].

Ejemplo 5

Preparación de 5-(Dimetilamino)-N-(fenetil)-1-naftalenosulfonamida



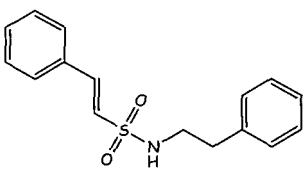
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2, utilizando cloruro de dansilo como material de partida, el citado compuesto se obtuvo con un rendimiento del 95% (Pureza ≥ 99%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.55 (d, 1H, J = 8.6 Hz, Ha), 8.24 (dd, 1H, $^3J_{b-d'}$ = 7.3 Hz, $^4J_{b-c}$= 1.3 Hz, Hb), 8.17 (d, 1H, J= 8.6 Hz, Hc), 7.50 (m, 2H, Hd + Hd'), 7.16 (m, 4H, H_{Ar}), 6.93 (m, 2H, H_{Ar}), 4.62 (t, 1H, J = 6.2 Hz, NH), 3.17 (c, 2H, J = 6.5 Hz, $NHCH_2$), 2.89 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 2.65 (t, 2H, J = 6.9 Hz, $NHCH_2CH_2$) ppm.

CAS nr: [5282-81-5].

Ejemplo 6

Preparación de (E)-N-(Fenetil)-2-feniletenosulfonamida



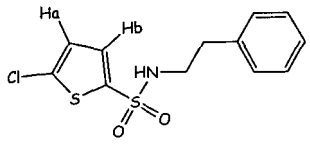
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2, utilizando cloruro de *trans*-omega-estirenosulfonilo como material de partida, el citado compuesto se obtuvo con un rendimiento del 75% (Pureza ≥ 94%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24 (d, 1H, $^3J_{a-b}$ =15.1 Hz, Ha), 7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 6.60 (d, 1H, $^3J_{b-a}$ = 15.4 Hz, Hb), 4.37 (t, 1H, *J* = 6.1 Hz, NH), 3.35 (c, 2H, *J* = 6.7 Hz, $NHCH_2$), 2.88 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, $NHCH_2CH_2$) ppm.

CAS nr: [464902-17-8].

Ejemplo 7

Preparación de 5-Cloro-N-(fenetil)-2-tiofenosulfonamida



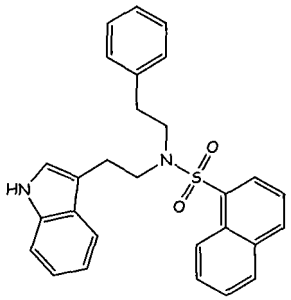
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2, utilizando cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo como material de partida, el citado compuesto se obtuvo con un rendimiento del 98% (Pureza ≥ 97%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.33 (d, 1H, $^3J_{a-b}$ = 4 Hz, Ha), 7.30 - 7.11 (m, 5H, H_{Ar}), 6.89 (d, 1H, $^3J_{b-a}$ = 4 Hz, Hb), 4.59 (t, 1H, *J* = 5.8 Hz, NH), 3.31 (c, 2H, *J* = 6.7 Hz, $NHCH_2$), 2.82 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, $NHCH_2CH_2$) ppm.

CAS nr: [900407-92-3].

Ejemplo 8

Preparación de N-(Fenetil)-N-[2-(1H-3-indolil)etil]-1-naftalenosulfonamida



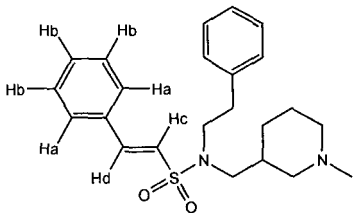
Bajo condiciones de atmósfera inerte una suspensión de NaH (0.016 g, 0.36 mmol) en 0.20 ml de DMF anhidra a 0ºC, se adicionó una disolución de compuesto del Ejemplo 2 (0.108 g, 0.35 mmol) en 0.60 ml de DMF anhidra. La temperatura se mantuvo durante 1.5 h. Después de este tiempo, una disolución de 3-(2-Bromoetil)indol (0.088 g, 0.39 mmol) en 0.6 ml de DMF anhidra fue añadida gota a gota a la mezcla de reacción a 0ºC, y se mantuvo en agitación durante 2.5 h. Una vez evaporado el disolvente, el crudo de reacción se purificó cromatográficamente sobre SiO_2 usando Hexano/AcOEt 70/30 como eluyente. Se obtuvieron 133 mg del producto deseado con un rendimiento del 84% (pureza ≥ 80%, expresada en % área HPLC).

FT-IR (KBr): 3408 cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): 8.38 (m, 1H, H_{Ar-Naf}), 7.98 (m, 3H, H_{Ar-Naf}), 7.76 (m, 1H, H_{Ar-Naf}), 7.64 (m, 2H, H_{Ar-Naf}), 7.41 (m, 1H, H_{Ar-Ph}), 7.28 (m, 1H, H_{Ar-Ind}), 7-20 - 6.92 (m, 8H, $4H_{Ar-Ph}$ + $4H_{Ar-Ind}$), 3.50 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, NCH_2CH_2Ind), 3.12 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, NCH_2CH_2Ph), 2.93 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, NCH_2CH_2Ind), 2.70 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, NCH_2CH_2Ph) ppm.

Ejemplo 9

Preparación de (E)-N-(Fenetil)-2-fenil-N-[(1-metil-3-piperidil)metil]



Etapa 1

Bajo atmósfera inerte, a una suspensión de NaH (20 mg, 0.45 mmol) en 0.20 ml de DMF anhidra a 0ºC, se adicionó una disolución del Ejemplo 6 (0.101 g, 0.20 mmol) en 0.60 ml de DMF anhidra. La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1.5 h.

Etapa 2

Paralelamente, en otro recipiente de reacción, se añadió NaOH 0.1M gota a gota hasta un pH=12.5. La fase sólida se extrajo con $CHCl_3$/IPA (alcohol isopropílico) 3:1 (3x2 ml). Una vez el solvente estuvo totalmente eliminado, se obtuvieron 10 mg (0.067 mmol) del reactivo base libre. El sólido se disolvió en 0.6 ml de DMF anhidro.

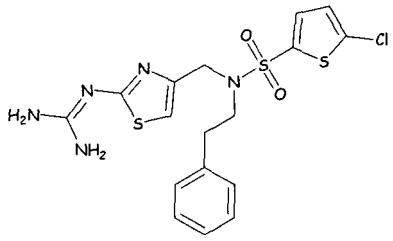
Etapa 3

Pasadas 1.5 h, la mezcla obtenida en la etapa 2 se adicionó a la mezcla obtenida en la etapa 1, en agitación a una temperatura de 0ºC durante 2.5 h. El producto final cristalizó en el disolvente cuando la mezcla de reacción se mantuvo durante toda la noche a -18ºC. El sólido obtenido fue filtrado a vacío y lavado con acetona a 0ºC, obteniéndose 16 mg (60% de rendimiento) del producto deseado.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.51 (m, 2H, Ha), 7.38 (m, 3H, Hb), 7.30 (d, 1H, J = 15.6 Hz, Hc), 7.18 (m, 5H, $NHCH_2CH_2$Ph), 6.8 (d, 1H, J = 15.6 Hz, Hd), 3.18 (m, 2H, $NHCH_2$), 2.81 (t, 2H, J = 7.3 Hz, $NHCH_2CH_2$) ppm.

Ejemplo 10

Preparación de 5-Cloro-N-[(2-(diaminometilenamino)-4-tiazolil)metil]-N-(fenetil)-2-tiofenosulfonamida



Etapa 1

Bajo atmósfera inerte, a una suspensión de NaH (9 mg, 0.19 mmol) en 0.20 ml de DMF anhidro a 0ºC, se adicionó una disolución del Ejemplo 7 (0.053 g, 0.17 mmol) en 0.50 ml de DMF anhidra. La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1 h.

Etapa 2

Tras la primera hora de la etapa 1, en otro recipiente de reacción, se añadió butillitio (2.2 eq) gota a gota a una disolución de hidrobromuro de 1-(4-bromometil-2-tiazolil)guanidina, (45 mg, 0.20 mmol) en 0.5 ml de DMF anhidra a -70ºC. La reacción se mantuvo en agitación durante 15 min.

Etapa 3

Pasadas 1.5 h de la etapa 1 y 15 min de la etapa 2, la disolución de la etapa 2 se adicionó lentamente a la mezcla obtenida en la etapa 1, en agitación a una temperatura de 0ºC durante 2.5 h.

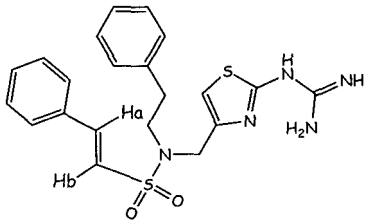
El crudo de reacción fue diluido en una proporción 1/5 H_2O/DMF y purificado cromatográficamente empleando HPLC preparativa en condiciones de fase reversa, utilizando MeOH (metanol)/H_2O 65/35 como fase móvil. El eluyente fue evaporado por completo, obteniéndose 48 mg (60% de rendimiento) del producto deseado.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.24 (m, 4 H_{Ar}), 7.07 (d, 2H, 1 H_{Ar} + 1 $H_{thiophen}$), 6.89 (d, 1 H, J = 4 Hz, $H_{thiophen}$), 6.65 (sa, 1H, $H_{thiazole}$), 4.30 (s, 2H, $NC\underline{H}_{2\ thiazole}$), 3.41 (t, 2H, J = 7.5 Hz, $NC\underline{H}_2CH_2Ph$), 2.80 (t, 2H, J = 7.5 Hz, $NCH_2C\underline{H}_2Ph$) ppm.

MS: modo positivo [M+H$^+$] = 459.3.

Ejemplo 11

Preparación de (E)-N-(Fenetil)-2-Fenil-N-[(2-guanidino-4-tiazolil]metil]etenosulfonamida



Etapa 1

Bajo atmósfera inerte, a una suspensión de NaH (10 mg, 0.24 mmol) en 0.20 ml de DMF anhidra a 0ºC, se adicionó una disolución del Ejemplo 6 (0.053 g, 0.19 mmol) en 0.50 ml de DMF anhidra. La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1.5 h.

Etapa 2

Tras la primera hora de la etapa 1, en otro recipiente de reacción, se añadió butillitio (2.3 eq) gota a gota a una disolución de hidrobromuro de 1-(4-bromometil-2-thiazolil)guanidina (50 mg, 0.22 mmol) en DMF anhidra a -10ºC. La reacción se mantuvo en agitación durante 15 min.

Etapa 3

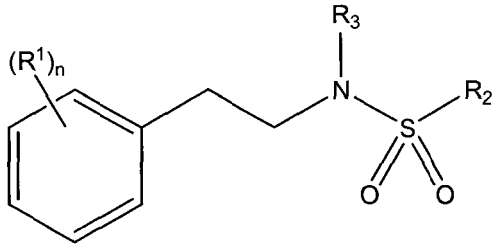
Pasadas 1.5 h de la etapa 1 y 15 min de la etapa 2, la disolución de la etapa 2 se adicionó lentamente a la disolución de la etapa 1, en agitación a una temperatura de 0ºC durante 2.5 h.

El crudo de reacción fue diluido en una proporción 1/5 H_2O/DMF y purificado cromatograficamente empleando HPLC preparativa en condiciones de fase reversa, utilizando MeOH/H_2O 65/35 como fase móvil. El eluyente fue evaporado por completo, obteniéndose 30 mg (42% de rendimiento) del producto deseado.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.60 (~ d, 2H, H_{Ar}), 7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.37 (d, 1H, $^3J_{a-b}$ = 15.7 Hz, Ha), 7.30-7.12 (m, 6H, H_{Ar}), 6.94 (d, 1H, $^3J_{b-a}$ = 15.5 Hz, Hb), 6.65 (sa, 1H, H_{tiazol}), 4.33 (s, 2H, $NC\underline{H}_2$ tiazol), 3.42 (t, 2H, J = 7.6 Hz, $NC\underline{H}_2CH_2Ph$), 2.92 (t, 2H, J = 7.5 Hz, $NCH_2C\underline{H}_2Ph$) ppm.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

y las sales y estereoisómeros del mismo, en los que

R^1 es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6} alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihalo C_{1-6}alcoxi, arilo, Het;

R^2 es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het, C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo o arilo; arilo; Het;

R^3 es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, mono-o diC_{1-6}alquilamino, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo o arilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het; arilo, Het; C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por $-NR^{4a}R^{4b}$, donde R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

n es uno, dos, tres, cuatro o cinco;

cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi;

cada *Het* como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con cinco o seis átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6} alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, y C_{3-7}cicloalquilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R^1 es hidrógeno, arilo, Het;

R^2 es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo o arilo, C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het; arilo; Het;

R^3 es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihalo C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7} cicloalquilo o arilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het; arilo; Het;

n es uno o dos;

cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi;

cada *Het* como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con cinco a seis átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6} alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, y C_{3-7}cicloalquilo.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, donde

R^1 es hidrógeno;

R^2 es arilo o Het;

R^3 es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, mono-o diC_{1-6}alquilamino, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi, C1 – 6alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo o arilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het; arilo, Het, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por -$NR^{4a}R^{4b}$, donde R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

n es uno;

cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi;

cada *Het* como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con cinco a seis átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6} alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, y C_{3-7}cicloalquilo.

4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, donde

R^1 es hidrógeno;

R^2 es arilo, Het o C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het;

R^3 es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo o arilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het; arilo; Het;

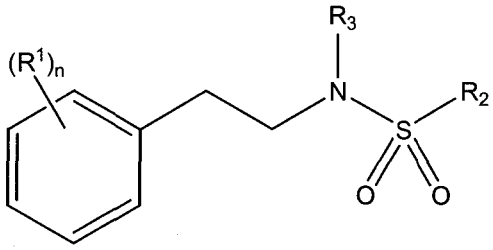
n es uno;

cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi;

cada *Het* como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con cinco a seis átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada

uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6} alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, y C_{3-7}cicloalquilo.

5. Uso de un compuesto de fórmula (I) y de sus sales y de sus estereoisómeros, o de cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I), para ser explorado biológica o farmacológicamente



(I)

donde

R^1 es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6} alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihalo C_{1-6}alcoxi, arilo, Het;

R^2 es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por arilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het, C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo o arilo; arilo; Het;

R^3 es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, mono-o diC_{1-6}alquilamino, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, o C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo o arilo, C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por Het, C_{3-7}cicloalquilo opcionalmente sustituido por C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo opcionalmente sustituido por C_{3-7}cicloalquilo, arilo o Het; arilo, Het; C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido por $-NR^{4a}R^{4b}$, donde R^{4a} y R^{4b} son, cada uno independientemente, C_{1-6}alquilo, o R^{4a} y R^{4b} conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5- ó 6-miembros;

n es uno, dos, tres, cuatro o cinco;

cada *arilo* como un grupo o parte de un grupo es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, y polihaloC_{1-6}alcoxi;

cada *Het* como grupo o parte de un grupo es un anillo monocíclico con cinco o seis átomos en el anillo o un anillo bicíclico conteniendo un anillo de 6 miembros fusionado a un anillo de 4, 5, ó 6 miembros; siendo cada uno de los anillos saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado; al menos uno de los anillos conteniendo de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y cualquiera de los anillos siendo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo consistente en halo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, C_{1-6} alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilcarbonilo, amino, mono- o diC_{1-6}alquilamino, azido, mercapto, polihaloC_{1-6}alquilo, polihaloC_{1-6}alcoxi, y C_{3-7}cicloalquilo.

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 200901516

(22) Fecha de presentación de la solicitud: **25.06.2009**

(32) Fecha de prioridad: **00-00-0000**
00-00-0000
00-00-0000

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** ***C07C 311/13*** (2006.01)
C07C 311/29 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 8705856, ES 8705855, ES 8705378, ES 8705664 & EP 194548 A1 (DR KARL THOMAE GMBH) 17.09.1986, fórmula (II).	1-5
A	ES 2036168 T3 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 13.05.1987, fórmula (II).	1-5
A	Base de datos HCAPLUS en STN, nº de acceso 1984:169843 & K YONEYAMA et al., Agricultural and Biological Chemistry 1984, vol 48, págs 491-497. "Phytotoxic activity of N-benzylbenzenesulfonamides", resumen.	1-4

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	Examinador	Página
27.09.2010	P. Fernández Fernández	1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC,WPI,CAS,REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 27.09.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-5	**SÍ**
	Reivindicaciones	_____	**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	1-5	**SÍ**
	Reivindicaciones	_____	**NO**

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial.** Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	EP 194548	17.09.1986
D02	ES 2036168	13.05.1987

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a las N-fenetilsulfonamidas-N-sustituídas de fórmula (I) (ver reivindicación 1) y su uso como compuestos útiles en la búsqueda de nuevos productos activos biológicamente (reivindicación 5).

En el estado de la técnica se encuentran descritas numerosas N-fenetilsulfonamidas no sustituídas en el N, es decir en las que el sustituyente R3 de la fórmula (I) de la solicitud es H, sin embargo no hay referencias significativas en las que el sustituyente R3 sea distinto de H, lo que permite una gran variedad de compuestos que no es posible si R3=H. El documento D1 divulga un compuesto de fórmula (II) y el documento D2 un compuesto de fórmula (II) que se consideran los más próximos del estado de la técnica; no puede considerarse que afecten a la novedad y actividad inventiva de las reivindicaciones de la solicitud ya que dichos productos no se describen en la solicitud ni tienen aplicación como se menciona en la reivindicación 5 de la solicitud.
Por tanto se considera que las reivindicaciones 1-5 de la solicitud cumplen los requerimientos de novedad y actividad inventiva tal como se establece en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.