



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 863**

51 Int. Cl.:

**C07C 311/37** (2006.01)

**C07C 303/38** (2006.01)

**A61K 31/18** (2006.01)

**C07D 307/12** (2006.01)

**C07D 333/10** (2006.01)

**C07D 333/12** (2006.01)

**C07D 333/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07803544 .1**

96 Fecha de presentación : **18.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2081889**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.07.2009**

54

Título: **Derivados de la sulfonamida.**

30

Prioridad: **29.09.2006 EP 06121544**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.05.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.05.2011**

73

Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72

Inventor/es: **Haap, Wolfgang;**  
**Hebeisen, Paul;**  
**Kitas, Eric, A.;**  
**Kohler, Philipp Christoph;**  
**Kuehne, Holger y**  
**Ruf, Armin**

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 357 863 T3

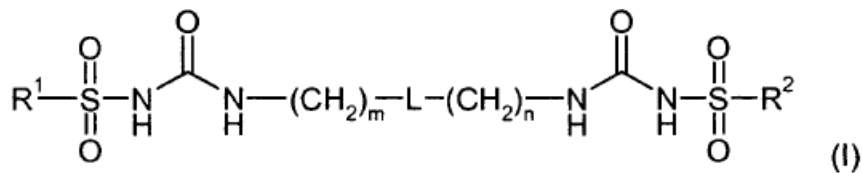
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 la sulfonamida.

La presente invención, se refiere a nuevos derivados de sulfonamida, los cuales son de utilidad como inhibidores de FBPasa.

5 La invención, se refiere, de una forma particular, a compuestos de la fórmula (I)



en donde,

L, es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}-\text{S}-$ , cicloalquileo ó fenileno, fenileno éste, el cual puede encontrarse opcionalmente sustituido por halógeno;

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son

10 a) fenilo, el cual se encuentra sustituido con un sustituyente, en la posición meta, con respecto a la porción de  $\text{SO}_2$ , opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes adicionales, sustituyentes éstos, los cuales se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxí, alcoxi inferior, tio-alcoxi-inferior, alcoxi-carbonilo inferior, amido, amino, nitro, ciano, hidroxí-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquilo inferior- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  
 15 heterociclilo, heterociclil-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, ariloxi y halo-alcoxi inferior, ó dos sustituyentes, se encuentran enlazados conjuntamente, para formar un anillo, conjuntamente con los átomos de carbono, a los cuales se encuentran éstos unidos, y los dos sustituyentes son, conjuntamente,  $-(\text{CH}_2)_{2-4}$ ; ó

20 b) heteroarilo, heteroarilo éste, el cual se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, acoxi-carbonilo inferior, amido, amino, nitro, ciano, hidroxí-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, heterociclilo, heterociclil-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, ariloxi inferior y halo-alcoxi-inferior;

m, es 2, 3 ó 4;

25 n, es 2, 3 ó 4; ó si L es cicloalquileo o fenileno, fenileno éste, el cual puede opcionalmente encontrarse sustituido con halógeno, m y n, pueden también ser 1;

y sales o ésteres de éstos, farmacéuticamente aceptables, y en donde, el compuesto, no es N,N'-[ditiobis(etano-2,1-diil-iminocarbonil)]bis(3,4-dimetilbencenosulfonamida), en donde, el término "alquilo inferior", solo o en combinación, significa un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 8 átomos de carbono; y en donde, el término "alcoxi inferior", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquilo-inferior-O-.

35 La presente invención, se refiere a nuevos compuestos químicos, los cuales son inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa), una enzima limitativa de la tasa, de la gluconeogénesis, la cual se regula alostéricamente, mediante el AMP, y que es responsable para la hidrólisis del fructosa-1,6-bisfosfato al fructosa-6-fosfato. Los compuestos de la presente invención, representan nuevos inhibidores de sitios AMP de FBPasa, y tienen unas valiosas propiedades farmacológicas, apropiadas para ambas, la medicina humana y la medicina veterinaria.

40 Como inhibidores de FBPasa de la producción de fructosa-6-fosfato, el cual se convierte, de una forma reversible, en glucosa-6-fosfato, un metabolito el cual representa un precursor común para diversos cursos o trayectorias esenciales que generan glucosa, glicógeno, ATP, aminoácidos, nucleótidos, NADPH y así, sucesivamente, los compuestos de la presente invención, tienen una amplia variedad de indicaciones relacionadas con el gobierno de la homeostasis corporal y la prevención de las disfunciones metabólicas.

Como inhibidores de FBPasa y de glucogénesis en el hígado, o en otros órganos capaces de producir glucosa, como los riñones o el intestino, los compuestos de la presente invención, son agentes hipoglicémicos, y están indicados para el tratamiento y / o la profilaxis de trastornos de la homeostasis de la glucosa, tales como la Diabetes Mellitus, de una forma particular, la Diabetes Mellitus del tipo II y del tipo I (NIDDM y IDMM), glucosa debilitada en ayunas (IFG), tolerancia debilitada a la glucosa (IGT), y para la prevención de la progresión de trastornos del Síndrome Metabólico (MetS, también descrito como Síndrome X, Síndrome de Resistencia a la Insulina), cuyos componentes más importantes, son la resistencia a la insulina (con o sin IGT), la obesidad, la dislipemia, la hipertensión, los estados protrombóticos o proinflamatorios. Como tales, los compuestos de la presente invención, están también indicados para la preparación de medicamentos para la prevención y / o el tratamiento de complicaciones diabéticas o de enfermedades asociadas con la diabetes, tales como la cardiomiopatía, los trastornos ateroscleróticos macrovasculares, incluyendo a las enfermedades arteriales cerebrovasculares y periféricas, enfermedades microvasculares, incluyendo a la retinopatía, cataratas, ceguera y neuropatía, neuropatía (neuropatía periférica y trastornos del nervio simpático), necrosis diabética, infección o depresión, y así, sucesivamente.

Adicionalmente, además, como inhibidores de FBPasa que provocan la acumulación de Fructosa-1,6-bisfosfato, capaces de incrementar la producción glicolítica de ATP, los compuestos de la presente invención, tienen efectos citoprotectores, como agentes anti-isquémico y son de utilidad para la prevención del daño en tejidos, inducido por isquemia. Así, por lo tanto, los compuestos de la presente invención, pueden ser de utilidad en una variedad de condiciones o trastornos isquémicos e inflamatorios, en donde, el control agudo de la lesión del tejido, podría ser beneficioso, tales como el trauma quirúrgico, el infarto de miocardio, el fallo cardíaco congestivo, la apoplejía, la enfermedad de las células falciformes y, así, sucesivamente. Como tales, los compuestos de la presente invención, pueden también utilizarse para tratar ataques de asma, la hipertensión, la aterosclerosis, y así, sucesivamente, y para el control de ciertas enfermedades del exceso de almacenaje de glicógeno, tales como la enfermedad de McArdle (GSD-tipo V) y otras.

También, como inhibidores de FBPasa, y con ello, de la producción del curso o trayectoria gluconeogénica de Fructosa-5-Fosfato y de Glucosa-6-fosfato, que sirven como precursores para otros cursos o trayectorias de metabolismo de hexosa (como por ejemplo, la síntesis de amino-azúcares / hexosaminas, que se utilizan para la biosíntesis de glicoproteínas, glicoesfingolípidos y glicosaminoglicanos, y el curso o trayectoria del ácido urónico, que conduce al glucuronato, un precursor de proteoglicanos y glucurónidos conjugados, y así, sucesivamente) o para la trayectoria o curso de pentosa fosfato (PPP, también denominado curso o trayectoria del fosfogluconato) el cual proporciona la fuente de carbonos para los cursos o trayectorias biosintéticas usuales de aromáticos (síntesis de nucleótidos y aminoácidos), y que genera NADPH para la biosíntesis reductora (lipogénesis, esteroidogénesis), los compuestos de la presente invención, pueden tener una utilidad adicional, en la prevención y / o el control de una amplia gama de enfermedades, incluyendo a la obesidad, la aterosclerosis, la inflamación, la enfermedad de Alzheimer, el cáncer, o los trastornos respiratorios, tales como el exceso de producción de mucosa y el asma alérgica, síntesis de tensioactivos por exceso, fibrosis quística, y así, sucesivamente.

Adicionalmente, además, los compuestos de la presente invención, pueden utilizarse en cualquier síndrome de enfermedad, de síntoma de enfermedad, o de mal funcionamiento o disfunción de órgano, asociados con una expresión incrementada y / o actividad incrementada de una u otra isoforma de la FBPasa, con la obvia excepción de ciertas deficiencias en donde, la regulación por incremento de la FBPasa, pueda ser beneficiosa para asegurar la función corporal normal, como por ejemplo, ciertos almacenajes de glicógeno, tales como, por ejemplo, GSD-tipo 0 (deficiencia de glicógeno sintasa).

Los compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, son nuevos, y tienen unas valiosas propiedades farmacológicas. De una forma particular, éstos son inhibidores de FBPasa, y éstos pueden utilizarse en la profilaxis y / o el tratamiento de la Diabetes Mellitus, tales como la Diabetes del tipo I, del tipo II y del tipo III, Glucosa Debilitada en Ayunas (IFG), Tolerancia Debilitada a la Glucosa (IGT), Síndrome Metabólico, resistencia a la insulina, dislipemia, obesidad, hipertensión, aterosclerosis, complicaciones diabéticas, inflamación, enfermedades respiratorias o isquemia. Se prefiere la profilaxis y / o la prevención de la progresión y / o el tratamiento de la Diabetes Mellitus del tipo II, la Diabetes Mellitus del tipo I, la Diabetes Mellitus del tipo III, Glucosa Debilitada en Ayunas (IFG), Tolerancia Debilitada a la Glucosa (IGT), Síndrome Metabólico, las complicaciones diabéticas, y la isquemia.

Son objetos de la presente invención, los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres anteriormente mencionados, arriba, per sé, y su uso como sustancias terapéuticamente activas, un procedimiento para la fabricación de dichos compuestos, intermediarios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen los citados compuestos, sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables,

el uso de los citados compuestos, ésteres y sales para la preparación de medicamentos para la profilaxis y / o la terapia de enfermedades, especialmente, en la preparación y / o profilaxis de la Diabetes Mellitus del tipo II, la Diabetes Mellitus del tipo I, la Diabetes Mellitus del III, la Glucosa Debilitada en Ayunas (IFG), la Tolerancia Debilitada a la Glucosa (IGT), las complicaciones diabéticas, y la isquemia.

5 Los compuestos de la presente invención, pueden combinarse con uno o más sustancias activas adicionales, indicadas para el control de la homeostasis humana y veterinaria, en cualquier relación apropiada. Dichas sustancias, pueden ser sensibilizantes de la insulina, tales como los  
 10 modulares de receptores activados del proliferador de peroxisoma (agonistas de PPAR-alfa, gama y delta, de una forma particular, las tiazolinodionas, tales como la rosiglitazona y la pioglitazona), los secretagogos de insulina (sulfonilureasa, tales como la gliburida, la glimepirida y la glipizida, y los secretagogos no sulfonilurea, tales como las meglitinidas repaglinida y nateglinida), la insulina, la metformina, los inhibidores de glicosidasa (como por ejemplo, acarbosa, miglitol), análogos de péptidos semejantes al glucagón (GLP-1)(como por ejemplo, exenatida), inhibidores de dipeptidil-peptidasa-IV (DPP-IV), inhibidores de glucógeno-fosforilasa, inhibidores de glucógeno-sintasa quinasa-3, inhibidores de 11-hidroxiesteroides  
 15 deshidrogenasa-1, inhibidores de cartinina palmitoil transferasa-1, antagonistas de receptores de glucocorticoides, antagonistas de receptores de glucagon, antagonistas de receptores de Adenosina (A<sub>2B</sub>), antagonistas de amilina (como por ejemplo, pramlintida), inhibidor de lipasa (como por ejemplo, Orlistat), o cualquier otra sustancia sintética o natural que presente propiedades farmacológicas valiosas, de utilidad en el tratamiento y / o la prevención de disfunciones metabólicas.

20 En la presente descripción, el término “alquilo” ó “alquilo inferior”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 8 átomos de carbono, de una forma preferible, un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono y, de una forma particularmente preferida, un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, con  
 25 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, de cadena lineal y de cadena ramificada, son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert.-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos y los octilos isoméricos, , de una forma preferible, metilo y etilo, y de una forma mayormente preferida, metilo.

El término “cicloalquilo”, solo o en combinación, se refiere a un grupo cíclico alquilo, con 3 a 8  
 30 átomos de carbono y, de una forma preferible, un grupo cíclico alquilo, con 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> son, ciclopropilo, metil-ciclopropilo, dimetilciclo-propilo,, ciclobutilo, metil-ciclobutilo, ciclopentilo, metil-ciclopentilo, ciclohexilo, metil-ciclohexilo, dimetil-ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término “alcoxi” o “alcoxi inferior”, solo o en combinación, significa un grupo de la alquilo inferior-O-, en donde, el término “alquilo inferior”, tiene el significado proporcionado anteriormente, arriba,  
 35 tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi y tert.-butoxi, de una forma preferible, metoxi y etoxi y, de una forma mayormente preferida, metoxi.

El término “tio-alcoxi” ó “tioalcoxi inferior”, solo o en combinación, se refiere a un grupo Alquil-S, ó alquilo-inferior-S, en el cual, el término “alquilo” ó “alquilo inferior”, tiene el significado proporcionado anteriormente, arriba.

40 El término “halo-alquilo inferior”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo inferior, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en donde, de uno a cinco átomos de hidrógeno, se encuentran sustituidos por halógeno, de una forma preferible, flúor. Los ejemplos preferidos, son el pentafluoroetilo y, de una forma particular, el trifluorometilo y el difluorometilo.

El término “halo-alcoxi inferior”, solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula halo-  
 45 alquilo inferior-O-, en el cual, el término “halo-alquilo inferior”, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba.

El término “hidroxi-alquilo inferior”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo inferior, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en donde, uno o más grupos de hidrógeno, de una forma preferible, un átomo de hidrógeno, se encuentra reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de  
 50 hidroxialquilo, son el hidroximetilo y el hidroxietilo.

El término “cicloalquileno”, solo o en combinación, significa un grupo cíclico alquileno, que tiene de 3 a 8 átomos de carbono y, de una forma preferible, de 4 a 6 átomos de carbono. Un ejemplo de cicloalquileno, es el ciclohexileno.

El término “arilo”, solo o en combinación, significa un grupo fenilo o naftilo, de una forma preferible, un grupo fenilo, el cual porta, de una forma opcional, uno o más sustituyentes, de una forma preferible, de uno a tres sustituyentes, independientemente seleccionados, cada uno de ellos, de entre

- halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, ciano, carbamoilo, alcoxicarbamoilo, metilendioxi, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxilo, nitro, alquil-SO<sub>2</sub>, amino-SiO<sub>2</sub>, cicloalquilo y por el estilo. Los ejemplos de éstos, son fenilo o naftilo, de una forma particular, fenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, de una forma preferible, con uno a tres sustituyentes, independientemente seleccionados de entre alquilo, halógeno, alcoxi, trifluorometoxi, nitro trifluorometilo. Los ejemplos preferidos, son fenilo o fenilo sustituido, con uno a tres sustituyentes, de una forma preferible, de uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionados de entre alquilo, halógeno y alcoxi.
- 5
- 10 El término “ariloxi”, solo o en combinación, significa un grupo aril-O-, en el cual, el término “arilo”, tiene el significado proporcionado anteriormente, arriba.
- 15 El término “heterociclilo”, solo o en combinación, significa un heterociclo saturado o parcialmente saturado o aromático, el cual contiene uno o más heteroátomos, seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y / o azufre. En caso deseado, éste puede encontrarse sustituido en uno o más átomos de carbono, por ejemplo, mediante halógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, oxo, etc. y / o en un átomo de nitrógeno secundario (es decir, -NH-), mediante alquilo, cicloalquilo, aralcoxycarbonilo, alcanilo, fenilo o fenilalquilamino, o en un átomo de nitrógeno terciario (es decir, -NH-), mediante óxido, prefiriéndose los halógeno, alquilo, cicloalquilo y alcoxi. Los ejemplos de tales tipos de grupos heterociclilo, son pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirazoloilo, imidazoilo (como por ejemplo, imidazol-4-ilo y 1-benciloxycarbonilo-imidazol-4-ilo), pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, hexahidro-pirimidilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, indolilo (como por ejemplo, 2-indolilo), guinolilo (como por ejemplo, 2-quinolilo, 3 quinililo y 1-óxido-2-quinolilo), isoquinolilo (como por ejemplo, 1-isoquinolilo y 3-isoquinolilo), tetrahidro-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo y quinoxalinilo. Se prefieren los oxazolilo, tienilo, pirazolilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo y pirrolidinilo, en donde, los oxazolilo, tienilo, pirazolilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, se encuentren opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, de una forma preferible, con uno o dos sustituyentes, independientemente seleccionados de entre alquilo, halógeno y cicloalquilo, de una forma particular, ciclohexilo.
- 20
- 25 El término “heterociclil-alquilo inferior”, solo o en combinación, significa el grupo heterociclil-alquilo, en donde, los términos “heterociclilo” y “alquilo inferior”, son tal y como se han definido anteriormente, arriba.
- 30 El término “amino”, solo o en combinación”, significa un grupo amino primario, secundario ó terciario, enlazado, vía el átomo de nitrógeno, portando, el grupo amino secundario, un sustituyente alquilo o cicloalquilo, y portando, el grupo amino terciario, dos sustituyentes alquilo o cicloalquilo, similares o diferentes, o formando conjuntamente, los sustituyentes nitrógeno, un anillo tal como, por ejemplo, -NH<sub>2</sub>-, metilamino, etilamina, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, pirrolidin-1-ilo, ó piperidino, etc., de una forma preferible, amino primario, dimetilamino y dietilamino y, particularmente, dimetilamino.
- 35
- El término “amido”, solo o en combinación, significa un grupo -C(O)-amino, en donde, el término amino, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba.
- El término halógeno, solo o en combinación, significa flúor, cloro, bromo ó yodo y, de una forma preferible, flúor, cloro ó bromo.
- 40 El término “carbonilo”, solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-.
- El término “aril-alquilo inferior”, solo o en combinación, significa el grupo aril-alquilo, en donde, los términos “arilo” y “alquilo inferior”, son tal y como se han definido anteriormente, arriba. Se prefiere el bencilo.
- El término “oxi”, solo o en combinación, significa el grupo -O-.
- 45 El término “hidroxilo”, solo o en combinación, significa el grupo -OH-.
- El término “nitro”, solo o en combinación, significa el grupo -NO<sub>2</sub>.
- El término “ciano”, solo o en combinación, significa el grupo -CN-.
- El término “tio”, solo o en combinación, significa el grupo -S-.
- 50 El término “heteroarilo”, solo o en combinación, significa un heterociclo aromático, monocíclico o bicíclico, provisto de 5 a 10 miembros, el cual contiene de 1 a 2 heteroátomos, seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los ejemplos preferidos de heteroarilo, son el furanilo, el tiofenilo y el benzodioxilo. Adicionalmente, además, se prefieren también, como grupos heteroarilo, el tiazolilo, el tiofenilo, el piridinilo, el pirimidilo, el piradizínilo, el oxazolilo, y el isoxazoilo.



m, es 2, 3 ó 4;

n, es 2, 3 ó 4; ó si L es cicloalquileo o fenileno, fenileno éste, el cual puede opcionalmente encontrarse sustituido con halógeno, m y n, pueden también ser 1;

5 y sales o ésteres de éstos, farmacéuticamente aceptables, y en donde, el compuesto, no es N,N'-[ditiobis(etano-2,1-diil-iminocarbonil)]bis(3,4-dimetilben-cenosulfonamida), en donde, el término "alquilo inferior", solo o en combinación, significa un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 8 átomos de carbono; y en donde, el término "alcoxi inferior", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquilo-inferior-O-.

10 Los compuestos de la fórmula I, pueden contener varios centros asimétricos, y pueden encontrarse presentes en forma de enantiómeros óptimamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros óptimamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos, o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I y las sales de éstos, farmacéuticamente aceptables, de una forma particular, los compuestos de la fórmula I.

15 Se prefieren, los compuestos de la fórmula (I), según se definen anteriormente, arriba, en donde,

L, es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}-\text{S}-$ , ó cicloalquileo;

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son

20 a) fenilo, el cual se encuentra sustituido con un sustituyente, en la posición meta, con respecto a la porción de  $\text{SO}_2$  y, opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes adicionales, sustituyentes éstos, los cuales se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, tio-alcoxi-inferior, alcoxi-carbonilo inferior, amido, amino, nitro, ciano, hidroxilo-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, heterociclilo, heterociclilo-alquilo inferior, arilo, arilo-alquilo inferior, ariloxi y halo-alcoxi inferior; ó

25 b) heteroarilo, heteroarilo éste, el cual se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, acoxi-carbonilo inferior, amido, amino, nitro, ciano, hidroxilo-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, heterociclilo, heterociclilo-alquilo inferior, arilo, arilo-alquilo inferior, ariloxi inferior y halo-alcoxi-inferior;

30 m, es 2, 3 ó 4;

n, es 2, 3 ó 4; ó si L es cicloalquileo, m y n, pueden también ser 1.

35 Los compuestos preferidos de la fórmula (I), según se describen anteriormente, arriba, son aquéllos, en donde, L, es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}-\text{S}-$ , ó cicloalquileo. De una forma más preferible, L, es  $-\text{CH}_2-$  ó  $-\text{S}-$ . Las diferentes porciones específicas que son posibles, para L, también individualmente, constituyen formas preferidas de presentación.

Otros compuestos preferidos de la presente invención, son aquéllos, en donde,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , son, de una forma independiente la una con respecto a la otra,

40 a) fenilo, el cual se encuentra sustituido con un sustituyente, en la posición meta, con respecto a la porción de  $\text{SO}_2$  y, opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes adicionales, sustituyentes éstos, los cuales se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, amido, amino y nitro; ó

45 b) heteroarilo seleccionado de entre el grupo consistente en tiofenilo, furanilo y benzodioxilo, heteroarilo éste, el cual se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, alcoxi-alquil-carbonilo inferior, ciano, e hidroxilo-alquilo inferior.

50 De una forma más preferida,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son fenilo, el cual se encuentra sustituido con un sustituyente en la posición meta, con respecto a la porción de  $\text{SO}_2$ , con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior e hidroxilo. De una forma todavía más preferible,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , son iguales, y son 3-cloro-fenilo, 3-metil-fenilo, 3-fluoro-fenilo, ó 3-hidroxilo-fenilo.

Otros compuestos preferidos de la fórmula (I), según se describe anteriormente, arriba, son aquéllos, en donde,  $R^1$  y  $R^2$ , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son tiofenilo, el cual se encuentra opcionalmente sustituido con alquilo inferior. De una forma más preferible,  $R^1$  y  $R^2$ , son ambas 5-metil-tiofeno.

5 Si  $R^1 = R^2$ , se obtienen compuestos simétricos, los cuales son una forma preferida de presentación. No obstante, a menudo, se prefieren, también, en concordancia con la presente invención, los compuestos de la fórmula 1, con  $R^1 \neq R^2$ .

10 Adicionalmente, además, se prefiere el hecho de que, m, sea 2 ó 3. Se prefiere también el hecho de que, n, sea 2 ó 3. Se prefieren, también, los compuestos en donde, m y n son 1, y L es ciclohexileno.

Se prefieren, especialmente, los compuestos en donde, el grupo  $-(CH_2)_m-L-(CH_2)_n-$ , representa un grupo  $-(CH_2)_6-$ ,  $-(CH_2)_7-$ ,  $-(CH_2)_5-$  ó  $-(CH_2)_2-S-(CH_2)_2-$ , de una forma mayormente preferible,  $-(CH_2)_6-$  ó  $-(CH_2)_7-$ .

15 Cuando  $R^1$  y  $R^2$ , son fenilo, éstas se encuentran sustituidas, en concordancia con la presente invención, con un sustituyente, en la posición meta, con respecto a la porción de  $SO_2$ . De una forma especialmente preferible, dicho residuo de fenilo, no tiene ningún sustituyente adicional, a parte del sustituyente en la posición meta. En otras formas de presentación, el residuo de fenilo, puede encontrarse opcionalmente sustituido, con uno o dos sustituyentes adicionales. Ambos sustituyentes en la posición meta y, opcionalmente, uno o dos sustituyentes adicionales, se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, tio-alcoxi-inferior, alcoxi-carbonilo inferior, amido, amino, nitro, ciano, hidroxí-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, heterociclilo, heterociclil-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, ariloxi y halo-alcoxi inferior. Se prefieren, adicionalmente, los compuestos, en los cuales, dos o más sustituyentes del grupo fenilo, forman una porción cíclica, conjuntamente con los dos átomos de carbono, en el residuo fenilo, al cual se encuentran éstos unidos.

20

25

Son más preferidos, los compuestos en los cuales uno o más sustituyentes en el residuo fenilo, se seleccionan de entre Cl, F, Br, metilo, etilo,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $-CO-NH_2$ , CN, ú  $-O-CH_3$ , ó en donde, dos sustituyentes, conjuntamente forman una porción  $-O-C(CH_3)_2-O-$  ú  $-O-CH_2-O-$ .

30 En una forma de presentación adicionalmente preferida,  $R^1$  y  $R^2$ , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son heteroarilo, de una forma particular, heteroarilo que tiene un heteroátomo, de una forma particular, un átomo de O ó de S. El residuo heteroarilo tiene, de una forma particular, un sustituyente. En el caso en el que se encuentren presentes uno o más sustituyentes, éstos se seleccionan, de una forma preferible, de entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, carbonilo e hidroxí-alquil-carbonilo, de una forma particular, de entre Br, Cl, metilo,  $-C(O)-O-CH_3$  e hidroxietilo. En una forma de presentación particularmente preferida, los sustituyentes, en el residuo heteroarilo, son alquilo inferior, de una forma particular, metilo, ó el heteroarilo, no tiene un sustituyente.

35

Otros compuestos preferidos, según se definen anteriormente, arriba, son aquéllos, en donde,

$R^1$  y  $R^2$ , son, de una forma independiente la una con respecto a la otra,

40 a) fenilo, el cual se encuentra sustituido con un sustituyente, en la posición meta, con respecto a la porción de  $SO_2$  y, opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes adicionales, sustituyentes éstos, los cuales se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxí, halo-alquilo inferior, alcoxi-inferior-alquilo inferior, alquilo inferior- $C(O)O$ , ó dos sustituyentes, se encuentran unidos conjuntamente, para formar un anillo, conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales se encuentran éstos unidos, y los dos sustituyentes, conjuntamente, son  $-(CH_2)_3$ ; ó

45

b) heteroarilo, heteroarilo éste, el cual se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior-alquilo inferior.

50 De una forma preferible,  $R^1$  y  $R^2$ , son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, fenilo, el cual se encuentra sustituido con un sustituyente, en la posición meta, con respecto a la porción de  $SO_2$  y, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en hidroxí y alquilo-inferior- $C(O)O$ . De una forma más preferible,  $R^1$  y  $R^2$ , son iguales, y son 3-hidroxí-fenilo ó 3-acetil-fenilo.

Otros compuestos preferidos, son aquéllos, en donde,  $R^1$  y  $R^2$ , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son tiofenilo, el cual se encuentra sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados, de una forma independiente, de entre alquilo inferior y alcoxi inferior-alquilo inferior. De



una forma preferible, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, son iguales, y son 4-metil-tiofen-2-ilo, 5-metil-tiofen-3-ilo, 5-metil-tiofen-2-ilo, ó 5(2-metoxietil)-4-metil-tiofen-2-ilo.

Los ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula (I), son aquéllos seleccionados de entre el grupo consistente en

- 5 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloroben-cenosulfonamida),  
 N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloro-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[dithiobis(etano-2,1-diiliminocarbonil)]bis(3-clorobencenosulfonamida),  
 N,N'-[octano-1,8-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloroben-cenosulfonamida),  
 N,N'-[oxibis(propano-3,1-diiliminocarbonil)]bis(3-clo-ro-bencenosulfonamida),
- 10 N,N'-[pentano-1,5-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloro-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[ciclohexano-1,4-diilbis(metileniminocarbonil)]-bis(3-clorobencenosulfonamida), mezcla  
 cis/trans,  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida),  
 N,N'-[(3E)-hex-3-eno-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-clorobencenosulfonamida),
- 15 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-fluoro-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-amino-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-nitro-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-bromo-tiofeno-2-sulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-cloro-tiofeno-2-sulfonamida),
- 20 N,N'-[tiobis(etano-2,1-diiliminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[ditiobis(etano-2,1-diiliminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]ditiotfeno-2-sulfonamida,  
 N,N'-[pentano-1,5-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida),
- 25 N,N'-[octano-1,8-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metil-tiofeno-2-sulfonamida),  
 5,5'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)iminosulfonil)]  
 ditiotfen-2-carboxilato de dimetilo,
- 30 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-bromo-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-hidroxi-benceno-sulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-hidroxi-metil]tiofeno-2-sulfonamida,  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-bromo-furano-2-sulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metil-furano-2-sulfonamida),  
 5,5'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)iminosulfonil)]-di(2-furoato) de dimetilo,
- 35 3,3'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)iminosulfonil)]-dibenzamida,  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-ciano-tiofeno-2-sulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metoxi-bencenosulfonamida),

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-etilben-cenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(2,2-dime-til-1,3-benzodioxol-5-sulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(1,3-benzo-dioxol-5-sulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(hidroxi-metil)furano-2-sulfonamida],  
 5 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3,4-dime-toxibencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-fluoro-4-metilbencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloro-4-metilbencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3,5-dime-tilbencenosulfonamida), y  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3,4-dihi-droxibencenosulfonamida),  
 10 y sales o ésteres de éstos, farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de compuestos particularmente preferidos de la fórmula (I), son aquéllos seleccionados de entre el grupo consistente en

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloroben-cenosulfonamida),  
 N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloro-bencenosulfonamida),  
 15 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metilben-cenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-fluoro-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[tiobis(etano-2,1-diiliminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[pentano-1,5-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida),  
 20 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metil-tiofeno-2-sulfonamida), y  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-hidroxi-bencenosulfonamida),  
 y sales o ésteres de éstos, farmacéuticamente aceptables.

Otros ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula (I), son aquéllos seleccionados de entre el grupo consistente en

25 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-ciclo-propilbencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(2-meto-xietil)-4-metiltiofeno-2-sulfonamida],  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(4-metil-tiofeno-2-sulfonamida),  
 N,N'-[1,4-fenilenbis(metileniminocarbonil)]bis(3-clorobencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metiltio-feno-3-sulfonamida),  
 30 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(4-bromo-tiofeno-2-sulfonamida),  
 N,N'-[1,4-fenilenbis(metileniminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]diindano-5-sulfonamida,  
 N,N'-[1,4-fenilenbis(metileniminocarbonil)]bis(3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[3-(metoxi-metil)bencenosulfonamida],  
 35 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(metoxi-metil)tiofeno-3-sulfonamida],  
 3-metil-N-({6-({{3-(trifluorometil)fenil}sulfonyl}-carbamoil)amino}hexil)  
 carbamoil)bencenosulfonamida,

N,N'-[1,3-fenilenbis(metileniminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida),  
 N,N'-[1,4-fenilenbis(metileniminocarbonil)]bis(4-fluoro-3-metilbencenosulfonamida),  
 N,N'-[1,4-fenilenbis(metileniminocarbonil)]bis[4-fluoro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida],

5 Diacetato de hexano-1,6-diilbis(iminocarbonilimino-sulfonil-3,1-fenileno),  
 N,N'-[hex-3-ino-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida),  
 N,N'-[(2-cloro-1,4-fenilen)bis(metileniminocarbonil)]-bis(3-metilbencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(metoxi-metil)furano-3-sulfonamida],  
 N,N'-[(2-fluoro-1,4-fenilen)bis(metileniminocarbonil)]-bis(3-metilbencenosulfonamida),  
 N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metil-tiofeno-3-sulfonamida),

10 N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(metoxi-metil)tiofeno-3-sulfonamida],  
 N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(metoxi-metil)furano-3-sulfonamida],  
 N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-hidroxi-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[(3E)-hex-3-eno-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida),  
 N,N'-[(3E)-hex-3-eno-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida),

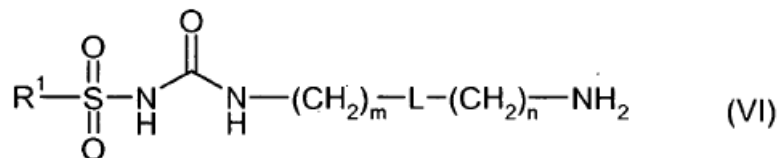
15 N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metil-tiofeno-2-sulfonamida), y  
 Diacetato de heptano-1,7-diilbis(iminocarbonilimino-sulfonil-3,1-fenileno),  
 y sales o ésteres de éstos, farmacéuticamente aceptables.

Otros ejemplos de compuestos particularmente preferidos de la fórmula (I), son aquéllos seleccionados de entre el grupo consistente en

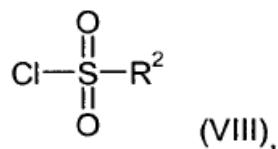
20 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(2-metoxietil)-4-metiltiofeno-2-sulfonamida],  
 N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metil-tiofeno-3-sulfonamida),  
 N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-hidroxi-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[(3E)-hex-3-eno-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida),  
 N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metil-tiofeno-2-sulfonamida), y

25 Diacetato de heptano-1,7-diilbis(iminocarbonilimino-sulfonil-3,1-fenileno),  
 y sales o ésteres de éstos, farmacéuticamente aceptables.

30 En otra forma de presentación, la presente invención, se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), según se define anteriormente, arriba, procedimiento éste, el cual comprende el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI)



con un compuesto de la fórmula (VIII)



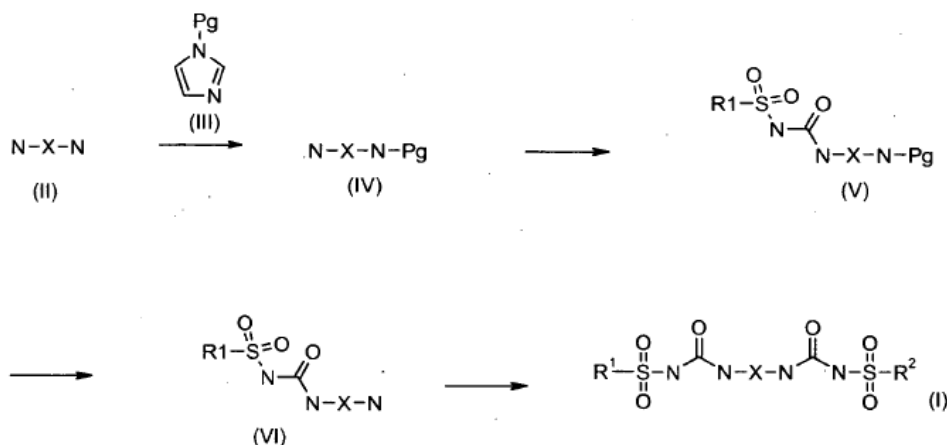
en donde,  $R^1$ ,  $R^2$ , L, m y n, son tal y como se han definido anteriormente, arriba.

La reacción, se lleva a cabo, de una forma preferible, en presencia de una sal del ácido cianhídrico, de una forma preferible, un cianato metálico, de una forma más preferible, un cianato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, siendo más preferible, un cianato de metal alcalino y, siendo  
 5 mayormente preferible, el cianato sódico. De una forma preferible, el cianato y el compuesto de la fórmula (VIII), forman un complejo, conjuntamente con una amina terciaria, tal como la piridina. La transformación de un compuesto de la fórmula (VI), a un compuesto de la fórmula (I), puede llevarse a cabo, de una  
 10 forma conveniente, mediante procedimientos que son bien conocidos, por parte de una persona experta en el arte especializado de la técnica, como por ejemplo, mediante la reacción con un complejo derivado de un compuesto de la fórmula general (VIII), con un cianato metálico, tal como el cianato sódico, en presencia de una base de amina terciaria, tal como la piridina, en un disolvente inerte, tal como e acetonitrilo, a unas temperaturas que se encuentren comprendidas dentro de unos márgenes que desde los  $-78^{\circ}\text{C}$  hasta los  $100^{\circ}\text{C}$ , de una preferible, a una temperatura que va desde los  $-10^{\circ}\text{C}$  hasta los  $40^{\circ}\text{C}$ , de una forma preferible, a la temperatura ambiente.

La preparación de los compuestos de la fórmula I de la presente invención, puede llevarse a  
 15 cabo en rutas sintéticas, secuenciales o convergentes. La síntesis de la invención, se muestra en los esquemas que se facilitan a continuación. Los conocimientos requeridos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes, son conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Los sustituyentes e índices utilizados en la descripción de los  
 20 procedimientos que se facilita a continuación, tienen el significado proporcionado anteriormente, arriba, a menos de que se indique de forma contraria.

Los compuestos de la fórmula I, pueden prepararse según se muestra en los esquemas 1-3, y en los ejemplos preparativos 1-69. Los materiales de partida, son compuestos conocidos, o bien éstos pueden prepararse mediante procedimientos que son bien conocidos en el arte especializado de la  
 25 técnica. En los esquemas que se facilitan abajo, a continuación, la porción  $-(\text{CH}_2)_m\text{-L-(CH}_2)_n$ , se representa como X.

#### Esquema 1



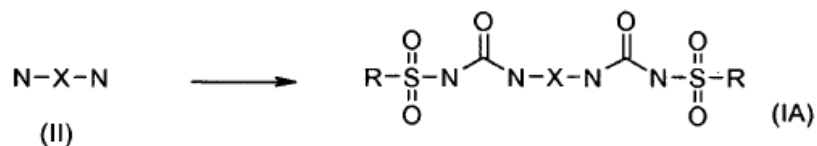
protegida de la fórmula (IV), en la cual, el grupo Pg, significa un grupo protector, ejemplificado mediante  
 30 un grupo alcóxicarbonilo, tal como tert.-butiloxycarbonilo, aliloxycarbonilo ó benciloxycarbonilo, mediante la reacción con un intermediario de la fórmula general (II), el cual puede derivarse, in situ, a partir de dicarbonatos de di-alcilo, tal como el dicarbonato de tert.-butilo, ó mediante la reacción de ésteres del ácido clorofórmico, tal como el cloroformiato de alilo ó el cloroformiato de bencilo, con cantidades apropiadas de imidazol, en un disolvente inerte apropiado, tal como éteres, de una forma preferible, el éter  
 35 dietílico y el tetrahidrofurano, ésteres, de una forma preferible, el acetato de etilo, aromáticos, de una forma preferible, el tolueno, alcanos, de una forma preferible, el hexano y el heptano, y alcanos halogenados, de una forma preferible, el diclorometano y el cloroformo.

Los compuestos de la fórmula general (IV), pueden transformarse en compuestos de la fórmula general (V), mediante procedimientos que son conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el

arte especializado de la técnica, como por ejemplo, mediante la reacción con un complejo derivado de un cloruro de sulfonilo, tal como el cloruro de m-tolilsulfonilo, un cianato metálico, tal como el cianato sódico, y un base de amina terciaria, tal como la piridina, en un disolvente inerte, tal como el acetonitrilo. Los compuestos de la fórmula general (V), pueden desprotegerse, mediante procedimientos standard, tales como un tratamiento con ácidos apropiados, como por ejemplo, el ácido fórmico y el ácido trifluoroacético, por ejemplo, en el caso de un grupo protector tert.-butiloxicarbonilo, o mediante hidrogénesis, por ejemplo, en el caso de un grupo protector benciloxicarbonilo, ó mediante transferencia catalizada mediante paladio (0), del grupo alilo, a aceptores de alilo apropiados, tales como el ácido barbitúrico, dimedona, ó hidruro de tri-n-butilestaño, para proporcionar compuestos de la fórmula general (VI). Mediante la aplicación de los procedimientos mencionados anteriormente, arriba, para la transformación de compuestos de la fórmula general (IV), en compuestos de la fórmula general (V), los compuestos de la fórmula (I), pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general (VI). Los compuestos de la fórmula general (I), pueden disolverse en agua, a un valor pH apropiado, de una forma típica, a un valor pH de 7,00 a 10,00, y purificarse mediante cromatografía de fase inversa. Los compuestos de la fórmula general (I), pueden transformarse en sus sales, procediendo a disolver éstos, en agua, mediante la adición de cantidades equivalentes de bases apropiadas, tales como los hidróxidos metálicos, de una forma preferible, hidróxido sódico y liofilización.

### Esquema 2

Procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula general (IA)



En caso especial de que  $R^1$  y  $R^2$ , sean idénticas, los correspondientes compuestos de la fórmula general (I), pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general (II), mediante la aplicación e los procedimientos mencionados anteriormente, arriba, para la transformación de compuestos de la fórmula general (IV), a compuestos de la fórmula general (V), ajustando la estequiometría, a la presencia de dos grupos amino, en el material de partida.

### Esquema 3



mediante la reacción de compuestos de la fórmula general (VII), con bases apropiadas, tales como los hidruros metálicos, de una forma preferible, hidruro sódico, en un disolvente inerte, tal como la dimetilformamida, seguido mediante el tratamiento con un compuesto de la fórmula general (II), en un factor de relación de 2 : 1. Los compuestos de la fórmula general (IA), pueden disolverse en agua, a un valor pH apropiado, de una forma típica, a un valor pH de 7,00 a 10,00, y purificarse mediante cromatografía de fase inversa. Los compuestos de la fórmula general (IA), pueden transformarse en sus sales, procediendo a disolver éstos, mediante la adición de cantidades equivalentes de bases apropiadas, tales como los hidróxidos metálicos, de una forma preferible, el hidróxido sódico, y liofilización.

Los compuestos de la presente invención, tal y como se han descrito anteriormente, arriba, para su uso como sustancia activa, son un objeto adicional de la invención.

Un objeto adicional de la presente invención, son los compuestos, en concordancia con la fórmula I, para la preparación de medicamentos para la profilaxis y / o la terapia de enfermedades, las cuales vienen causadas por trastornos asociados con la enzima Fructosa-1,6-bisfosfatasa, de una forma preferible, la Diabetes Mellitus del tipo II, la Diabetes Mellitus del tipo I, la Diabetes Mellitus del tipo III, Glucosa Debilitada en Ayunas (IFG), Tolerancia Debilitada a la Glucosa (IGT), las complicaciones diabéticas, o la isquemia.

Del mismo modo, se prefiere una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I, según se ha descrito, y un portador o soporte terapéuticamente inerte.

Un objeto adicional, preferido, de la presente invención, es el uso de los compuestos, en concordancia con la fórmula I, según se ha descrito, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y / o la profilaxis de la Diabetes Mellitus del tipo II, la Diabetes Mellitus del tipo I, la Diabetes Mellitus del tipo III, Glucosa Debilitada en Ayunas (IFG), Tolerancia Debilitada a la Glucosa (IGT), las complicaciones diabéticas, o la isquemia y, de una forma particular, para el tratamiento y / o la profilaxis, de la Diabetes Mellitus del tipo II ó de la Diabetes Mellitus del tipo I.

Un objeto adicional de la presente invención, es un compuesto, según la fórmula I, fabricado en concordancia con una cualquiera de los procedimientos descritos.

Del mismo modo, se prefiere un procedimiento para el tratamiento y / o la profilaxis de la Diabetes Mellitus del tipo II, la Diabetes Mellitus del tipo I, la Diabetes Mellitus del tipo III, Glucosa Debilitada en Ayunas (IFG), Tolerancia Debilitada a la Glucosa (IGT), las complicaciones diabéticas, o la isquemia, procedimiento éste, el cual comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, según se ha descrito. Se prefiere, este procedimiento, para el tratamiento y / o la profilaxis, de la Diabetes Mellitus del tipo II ó de la Diabetes Mellitus del tipo I.

#### Procedimientos de ensayo

##### Descripción del ensayo de FBPasa:

Los tests de ensayo que se facilitan a continuación, se realizaron para evaluar la actividad inhibitoria de los compuestos de la presente invención, contra la FBPasa del hígado humano (base de datos "Swissprot Data base", referencia PO9467, entrada F16P\_HUMAN).

##### Preparación de la enzima

Se procedió a adquirir cDNA de FBPasa de hígado humano (NM\_000507), de procedencia de la firma Origene Technologies,

Inc., se subclonó en un vector para la expresión en E.Coli., y se secuenció. La FBPasa recombinante de hígado humano (hIFBPase), se purificó, en concordancia con el protocolo que se facilita a continuación, el cual utiliza la desnaturalización mediante calor, de una forma similar a la que se describe por parte de El-Maghrabi et. al. [El-Maghrabi, M.R. et al. "Isolation of a human liver fructose-1,6-bisphosphatase cDNA and expression of the protein in Escherichia coli." – Aislamiento del cDNA de la fructosa-1,6-bisfosfatasa de hígado humano, y expresión de la proteína, en Escherichia coli -. J Biol Chem 268:9466-9472, 1993.]. En resumen, se procedió a suspender células de E. coli, las cuales expresaban, de una forma transitoria, muy altos niveles de FBPasa soluble y activa del hígado humano, en 20 mM Tris-HCl pH 7,5, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, y se lisaron en una prensa del tipo "French press". El extracto soluble, se desnaturalizó, mediante calor, a una temperatura de 65°C, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, y las proteínas desnaturalizadas insolubles, se retiraron mediante centrifugación. Se procedió, a continuación, a aplicar el extracto, a una columna del tipo "BioRad Macro-Prep High Q column" equilibrada con 20 mM Tris-HCl pH 7,5, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, y el flujo de paso (que contenía actividad FBPasa), se recolectó y se aplicó a una columna del tipo "BioRad Macro-Prep HS column" equilibrada con 20 mM HEPES pH 7,2, 1 mM DTT. Se aplicó, a continuación, un gradiente de concentración incrementante de NaCl, a la columna de HS, y se recolectaron las fracciones. Las fracciones que contenían la FBPasa activa, se combinaron y se purificaron adicionalmente, mediante cromatografía de exclusión de tamaño, en una columna del tipo "Sephacryl S200 column" equilibrada en 20 mM Tris-HCl pH 7,5, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM DTT. La pureza de la preparación enzimática, era > 90%, según se valoró mediante espectrometría de masas.

##### Actividad in vitro:

Se procedió a ensayar la FBPasa recombinante de hígado humano (hIFBPase), mediante la medición de la liberación de fosfatasa inorgánica, la cual resulta de la hidrólisis de la Fructosa-1,6-bisfosfato, mediante la enzima. Tal y como se describe por parte de Baykov A.A. et al., en [Baykov A.A et al., "Malachite Green procedure for orthophosphate determination and its use in alkaline phosphatase-based enzyme immunoassays", - Procedimiento de verde de malaquita para la determinación de ortofosfato y su uso en inmunoensayos enzimáticos a base de fosfatasa alcalina -, Anal. Biochem., 171:266-270, 1988], el fosfato inorgánico puede cuantificarse fácilmente, mediante espectrometría, a 620 nm, después de la complejación con molibdato amónico / verde de malaquita. La reacción enzimática, se llevó a cabo mediante modificaciones del procedimiento descrito por parte de Wright S.W. et al. [Wright S.W. et al., "Anilinoquinazoline inhibitors of Fructose-1,6-bisphosphatase bind to a novel allosteric site: synthesis, in vitro characterization, and X-ray crystallography". - Los inhibidores de anilinoquinazolina de Fructosa-1,6-bisfosfatasa, se unen a un nuevo sitio: síntesis, caracterización in vitro, y cristalografía mediante rayos X -, J. Med. Chem. 45:3865-3877, 2002]. De una forma específica, la reacción, se llevó a

5 cabo en placas de 96 pozos, en un volumen final de 100  $\mu$ l, en presencia o en ausencia de inhibidores alostéricos. La reacción, se inició, procediendo a añadir 25 ng de hIFBPasa, a la mezcla de reacción, que contenía 50 mM HEPES-KOH buffer pH 7,2, 2 mM  $MgCl_2$ , 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 50 PM fructosa-1,6-bisfosfato y 1% DMSO. Después de un transcurso de tiempo de 50 minutos de incubación, a la temperatura ambiente, el fosfato liberado, se dejó que formara un complejo coloreado, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, mediante la adición de 150  $\mu$ l de un reactivo de molibdato amónico / verde de malaquita, que contenía un 0,03% de verde de malaquita, un 0,2% de molibdato amónico, 0,05% Triton X-100 y 0,7 M  $H_2SO_4$  en agua, que se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a la temperatura ambiente, y se filtró a través de un filtro de 0,2  $\mu$ m. Bajo estas condiciones, el ensayo, era lineal, con el tiempo, y apto para detectar la inhibición de FBPasa, después de la lectura espectrofotométrica, a 620 nm.

10 Los resultados obtenidos en el ensayo descrito anteriormente, arriba, utilizando compuestos representativos de la invención, como compuestos de ensayo, se muestran en la tabla que se facilita a continuación:

<u>Compuesto</u>	<u>Ensayo de FBPasa</u> IC <sub>50</sub> (nM)
Ejemplo 1	17
Ejemplo 2	22

15 Los compuestos, tal y como se describen anteriormente, arriba, tienen unos valores de IC<sub>50</sub> de 1,0  $\mu$ M a 1 nM. los compuestos preferidos, tienen unos valores de IC<sub>50</sub> de 500 a 1 nM. Los compuestos más preferidos, tienen unos valores de IC<sub>50</sub> de 200 a 1 nM. Estos resultados, se obtuvieron mediante la utilización del test de ensayo anteriormente descrito, arriba.

Actividad in vivo:

20 Se demostró la actividad reductora de la glucosa de compuestos representativos de la presente invención, después del tratamiento agudo en ratones db/db diabéticos, machos, adultos. Los ratones db/db (de 12 a 20 años de edad), se compraron en el mercado, de procedencia de la firma Jackson Laboratoris, y se procedió a medir el efecto, durante el transcurso de tiempo, de los compuestos, en los niveles de glucosa en sangre, a partir de muestras de la vena caudal, utilizando el método fluorométrico (GlucoTrend systems (Roche AG)).

25 Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como medicamentos (como por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse internamente, tal como oralmente (como por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasalmente (como por ejemplo, en forma de proyecciones pulverizadas [sprays]), y formulaciones de aerosoles, o rectalmente (como por ejemplo, en forma de supositorios). No obstante, la administración, puede también efectuarse parenteralmente, tal como intramuscularmente o intravenosamente (como por ejemplo, en forma de soluciones de inyección).

30 Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, pueden procesarse con adyuvantes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de éste, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., por ejemplo, como tales adyuvantes, para tabletas, grageas, y cápsulas de gelatina dura.

35 Los adyuvantes apropiados, para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semi-sólidas y polioles líquidos, etc.

40 Los adyuvantes apropiados, par la producción de soluciones de jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, etc.

Los adyuvantes apropiados, para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes apropiados, para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, etc.

Adicionalmente, además, las preparaciones farmacéuti-cas, pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias incrementantes de la viscosidad, estabilizadores, agentes humecantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes (condimentos), sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Éstas pueden también contener, todavía, otras sustancias terapéuticamente valiosas.

En concordancia con la invención, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse, para la preparación de medicamentos, por ejemplo, para la profilaxis y / o el tratamiento de enfermedades las cuales vienen causadas por trastornos asociados con la enzima Fructosa-1,6-bisfosfatasa, particularmente, la Diabetes Mellitus del tipo II, la Diabetes Mellitus del tipo I, la Diabetes Mellitus del tipo III, Glucosa Debilitada en Ayunas (IFG), Tolerancia Debilitada a la Glucosa (IGT), las complicaciones diabéticas, o la isquemia. La dosificación, puede variar, dentro de unos amplios límites y ésta se ajustará, por supuesto, a los requerimientos individuales de cada caso particular. De una forma general, en el caso de la administración oral, debería ser apropiada una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a 100 mg, por kg de peso corporal, de una forma preferible, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg, por kg de peso corporal (por ejemplo, aproximadamente 300 mg por persona), dividido, de una forma preferible, en 1 – 3 dosis individuales, las cuales pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades. Quedará no obstante claro, el hecho de que, el límite superior indicado anteriormente, arriba, puede excederse, cuando ello muestre ser indicado.

La presente invención, se refiere también, por lo tanto, a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y un portador o soporte, terapéuticamente inerte. Adicionalmente, además, la presente invención, se refiere a composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y por lo menos un ingrediente activo adicional.

Adicionalmente, además, la presente invención, se refiere a compuestos, según se han definido anteriormente, arriba, para su uso como sustancia terapéuticamente activa, particularmente, para la preparación de medicamentos, para el tratamiento y / o la profilaxis de enfermedades, las cuales vienen causadas por trastornos asociados con la enzima Fructosa-1,6-bisfosfatasa, particularmente, la Diabetes Mellitus del tipo II, la Diabetes Mellitus del tipo I, la Diabetes Mellitus del tipo III, Glucosa Debilitada en Ayunas (IFG), Tolerancia Debilitada a la Glucosa (IGT), las complicaciones diabéticas, o la isquemia.

La presente invención, se refiere, también, al uso de compuestos, según se han definido anteriormente, arriba, para su uso como sustancia terapéuticamente activa, particularmente, para la preparación de medicamentos, para el tratamiento y / o la profilaxis de enfermedades, las cuales vienen causadas por trastornos asociados con la enzima Fructosa-1,6-bisfosfatasa, particularmente, la Diabetes Mellitus del tipo II, la Diabetes Mellitus del tipo I, la Diabetes Mellitus del tipo III, Glucosa Debilitada en Ayunas (IFG), Tolerancia Debilitada a la Glucosa (IGT), las complicaciones diabéticas, o la isquemia.

La invención, se ilustra, en la parte que sigue de este documento, mediante ejemplos.

#### 40 **Ejemplos**

##### **Ejemplo 1**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloroben-cenosulfonamida

A una solución de 2,53 g clorobencenosulfonamida en 20 ml de dimetilformamida, se le añadieron 0,50 g de hidruro sódico al 55% en aceite y, la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas. A la solución resultante, se le añadió una solución de 1,0 g de diisocianato de hexametileno en 10 ml dimetilformamida y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. A la solución resultante, se le añadió 1,0 ml metanol. Los disolventes, se eliminaron mediante destilación, bajo la acción de alto vacío. El residuo, se disolvió en 100 ml de agua, y se extrajo con 50 ml de acetato de etilo (dos veces). El valor pH de la fase acuosa, se acidificó desde un valor de aproximadamente 9, hasta un valor de aproximadamente 1,2, mediante la adición de ácido clorhídrico 1N. El sólido, se recolectó mediante filtrado, se lavó con agua, se recristalizó en metanol, y se secó, hasta un peso constante, bajo la acción de alto vacío, para proporcionar 2,57 g del compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 193-195°C.

55



**Ejemplo 2**

N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloro-bencenosulfonamida)

A una suspensión de 1,00 de cianato sódico en 20 ml de acetonitrilo, se le añadieron 0,80 g de piridina y 2,11 g de cloruro de m-clorofenilsulfonilo y la mezcla, se sonificó (se sometió a ultrasonidos), en un baño de ultrasonidos, a una temperatura de aproximadamente 40°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Los sólidos, se eliminaron mediante filtrado. El licor madre resultante, de color ligeramente amarillo-verdoso, se añadió, mediante agitación a una solución de 0,65 g de heptametildiamina en 20 ml de acetonitrilo y, la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora.

El producto, se recogió mediante filtrado, y se recristalizó en metanol, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 157-165°C

**Ejemplo 3**

N,N'-[ditiobis(etano-2,1-diiliminocarbonil)]bis(3-clorobencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 2 y mediante la sustitución de heptametildiamina por cisteína, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 165-167°C MS (ISN) M-H<sup>+</sup> = 587,2; 585,2

**Ejemplo 4**

N,N'-[octano-1,8-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloroben-cenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 2, y mediante la sustitución de la heptametildiamina por la octametildiamina, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 178-181°C.

**Ejemplo 5**

N,N'-[oxibis(propano-3,1-diiliminocarbonil)]bis(3-cloro-bencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 2, y mediante la sustitución de la heptametildiamina por el éter de bis(3-aminopropilo), se obtuvo el compuesto del epígrafe, como una espuma de color blanco. MS (ISN) M-H<sup>+</sup> = 565,1 (100%); 567,1 (99%)

**Ejemplo 6**

N,N'-[pentano-1,5-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloro-bencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 2 y mediante la sustitución de la heptametildiamina por la pentametildiamina, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco. MS: (ISP)M+H<sup>+</sup> = 537,3 (26%); 539,1 (16%)

**Ejemplo 7**

N,N'-[ciclohexano-1,4-diilbis(metileniminocarbonil)]-bis(3-clorobencenosulfonamida), mezcla cis/trans

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 2 y mediante la sustitución de la heptametildiamina por la 1,4-ciclohexanobis(metilamina), se obtuvo el compuesto del epígrafe, como una espuma de color blanco. MS (ISN) M-H<sup>+</sup> = 575,4 (25%); 577,4 (46%)

**Ejemplo 8**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1 y mediante la sustitución de la m-cloro-fenilsulfonamida por la m-tolilsulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 219-220°C.

**Ejemplo 9**

N,N'-[(3E)-hex-3-eno-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-clorobencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 2 y mediante la sustitución de la heptametildiamina por la trans-3-hexeno-1,6-diamina, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS (ISN) M-H<sup>+</sup> = 547,1 (100%); 549,1 (78%)

**Ejemplo 10**

5 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-fluorobencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1 y mediante la sustitución de cloruro de m-clorofenilsulfonilo por cloruro de m-fluorofenilsulfonilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 199-200°C.

**Ejemplo 11**

10 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-aminobencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida por la 3-aminobencenosulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 178-180°C

**Ejemplo 12**

15 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-nitro-bencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la 3-nitrobencenosulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 201-202°C

**Ejemplo 13**

20 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-bromo-tiofeno-2-sulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la 5-bromotiofeno-2-sulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 203-204°C

**Ejemplo 14**

25 N,N'-(hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-cloro-tiofeno-2-sulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la 5-clorotiofeno-2-sulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 189-191 °C

**Ejemplo 15**

30 N,N'-[tiobis(etano-2,1-diiliminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 2, y mediante la sustitución de la heptametildiamina, por la 2,2'tiobis(etilamina) y del cloruro de m-clorofenilsulfonilo, por el cloruro de 3-metilbencenosulfonilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 156-159°C.

35 **Ejemplo 16**

N,N'-[ditiobis(etano-2,1-diiliminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 3, y mediante la sustitución del cloruro de m-clorofenilsulfonilo, por el cloruro de 3-metilbenceno-sulfonilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 172-175°C.

40 **Ejemplo 17**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]ditiotiofeno-2-sulfonamida

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida por la tiofeno-2-sulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 201-202°C.

**Ejemplo 18**

N,N'-[pentano-1,5-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 5, y mediante la sustitución del cloruro de m-clorofenilsulfonilo, por el cloruro de 3-metilben-cenosulfonilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 170-172°C.

**Ejemplo 19**

N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 8, y mediante la sustitución del cloruro de m-clorofenilsulfonilo por el cloruro de 3-metilbencenosul-fonilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 163-165°C.

**Ejemplo 20**

N,N'-[octano-1,8-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metilben-cenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 2, y mediante la sustitución del cloruro de m-clorofenilsulfonilo, por el cloruro de 3-metilbenceno-sulfonilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 189-191°C.

**Ejemplo 21**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metiltiofeno-2-sulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la 5-metiltiofeno-2-sulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 185-187°C

**Ejemplo 22**

5,5'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonilimosulfonil)]-ditiofeno-2-carboxilato de dimetilo

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por el éster metílico del ácido 5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxílico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 170-172°C

**Ejemplo 23**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-bromo-bencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la m-bromofenilsulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 178-180°C

**Ejemplo 24**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-hidroxi-bencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la 3-hidroxibencenosulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 101-102°C

**Ejemplo 25**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(hidroximetil)tiofeno-2-sulfonamida]

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la amida del ácido 5-hidroximetil-tiofeno-2-sulfónico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 128-130°C

**Ejemplo 25b**

Amida del ácido 5-hidroximetil-tiofeno-2-sulfónico

El material de partida, la amida del ácido 5-hidroximetil-tiofeno-2-sulfónico, se preparó a partir del éster del ácido 5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxílico, de la forma que sigue a continuación.

5 A una solución de 0,442 g de éster metílico del ácido 5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxílico, en 8 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 0,044 g de bromhidrato de litio y, la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. A la mezcla resultante, se le añadieron otros 0,088 g de bromhidrato de litio y, la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, y a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. La suspensión resultante, se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas, se separaron y, la fase orgánica, se purificó, mediante cromatografía sobre gel de sílice, con acetato de etilo, para proporcionar 0,300 g del compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 70-71°C.

#### **Ejemplo 26**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-bromo-furano-2-sulfonamida)

15 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la 5-bromofurano-2-sulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 183-185°C

El material de partida, la 5-bromofurano-2-sulfonamida, se preparó a partir del 2,5-dibromofurano, se la forma que describe a continuación

20 A una solución de 8,00 g de 2,5-dibromofurano en 80 ml tetrahidrofurano, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, y a una temperatura de -78°C, 17,5 ml de una solución 2M de cloruro de isopropilmagnesio, en éter dietílico y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de -78°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. A la suspensión resultante, se le añadieron, mediante procedimiento de goteo, aproximadamente 6,0 ml de dióxido de azufre líquido (condensador de hielo seco), mediante lo cual, resultó una solución. La mezcla, se agitó a una temperatura de -78°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, y a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El sólido formado, se recolectó mediante filtrado, y se secó, hasta un peso constante, para proporcionar 6,76 g de un sólido de color blanco.

30 A una solución de 2,1 g de este sólido, en 20 ml agua, se le añadieron 0,90 g de acetato de sodio y 1,24 g de ácido hidroxilamin-O-sulfónico y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. El producto, se recolectó, mediante filtrado, para proporcionar 1,05 g del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco, que fundía a una temperatura de 98-99°C.

#### **Ejemplo 27**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metil-furano-2-sulfonamida)

35 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la 5-metilfurano-2-sulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 170-171°C

El material de partida, la 5-metilfurano-2-sulfonamida, se preparó a partir de la 5-bromofurano-2-sulfonamida, de la forma que sigue a continuación.

40 A una solución de 0,452 g de 5-bromofurano-2-sulfonamida en 8 ml 1,2-dimetoxietano, se le añadieron 0,24 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, una solución de 0,536 g de carbonato sódico en 3 ml agua, y una solución de 0,528 g trimetilboroxina en 0,6 ml de tetrahidrofurano y 2,0 ml de 1,2-dimetoxietano y, la mezcla, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, de tonalidad oscura, se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases, se separaron y, la fase orgánica, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, con heptano : acetato de etilo = 2 : 1, para proporcionar 0,239 g del compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 115-116°C.

#### **Ejemplo 28**

5,5'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)inosulfonil]-di(2-furoato) de dimetilo

50 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por el éster 5-(aminosulfonil)-metílico del ácido 2-furancarboxílico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 203-204°C

**Ejemplo 29**

3,3'-[Hexano-1,6-diilbis(iminocarboniliminosulfonil)]-dibenzamida

5 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la 3-sulfamilbenzamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 192-194°C.

**Ejemplo 30**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-cianotio-feno-2-sulfonamida)

10 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la amida del ácido 5-cianotiofeno-2-sulfónico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 192-194°C.

**Ejemplo 31**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metoxi-bencenosulfonamida)

15 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la 3-metoxibencenosulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 194-196°C

**Ejemplo 32**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-etilben-cenosulfonamida)

20 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la 3-etilbencenosulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 185-186°C

**Ejemplo 33**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(2,2-dime-til-1,3-benzodioxol-5-sulfonamida)

25 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la amida del ácido 2,2-dimetil-benzo[1,3]dioxol-5-sulfónico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 210-212°C

**Ejemplo 34**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(1,3-benzo-dioxol-5-sulfonamida)

30 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-sulfónico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 197-199°C

**Ejemplo 35**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(hidroxi-metil)furano-2-sulfonamida]

35 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la amida del ácido 5-hidroximetil-furano-2-sulfónico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 129-130°C

El material de partida, la amida del ácido 5-hidroximetil-furano-2-sulfónico, se obtuvo de una forma análoga a la del ejemplo 25b, y mediante la sustitución del éster metílico del ácido 5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxílico, por el éster metílico del ácido 5-sulfamoil-furano-2-carboxílico.

40

**Ejemplo 36**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3,4-dimetoxibencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la 3,4-dimetoxibencenosulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 211-213°C

**Ejemplo 37**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-fluoro-4-metilbencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la 3-fluoro-4-metil-benceno-sulfo-namida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 185-187°C.

**Ejemplo 38**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloro-4-metilbencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la 3-cloro-4-metil-benceno-sulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 183-185°C.

**Ejemplo 39**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3,5-dimetilbencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la 3,5-dimetilbencenosulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 215-217°C.

**Ejemplo 40**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3,4-dimetilbencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la 3,3-dimetilbencenosulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe como cristales de color blanco.

**Ejemplo 41**

3-cloro-N-[[[6-[[[(3-metilfenil)sulfonyl]carbamoyl]-amino]hexyl]carbamoyl] bencenosulfonamida

**[0138]** A una suspensión de 0,047 cianato sódico en 2 ml acetonitrilo se le añadieron 0,042 g de piridina y 0,111 g de cloruro de m-clorofenilsulfonilo y, la mezcla, se agitó en un baño de ultrasonidos, bajo atmósfera de argón, durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 1 hora. Se dejó que sedimentara la suspensión. El sobrenadante claro, se recogió con una jeringa (1,0 ml), y se añadió a una suspensión de 0,05 g del producto del ejemplo 41a N-[(6-aminohexil)-carbamoyl]-3-metilbencenosulfonamida en 2 ml de acetonitrilo y, la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, y se mantuvo a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo 18 horas. La mezcla, se evaporó y, el residuo, se disolvió en hidróxido sódico 1 M, mediante cromatografía en gel MCI, con un gradiente de hidróxido sódico 0,1 M : acetonitrilo = 7 : 3. Las fracciones del producto, se recolectaron y se concentraron a aproximadamente 10 ml. El pH, se ajustó a un valor de 2,00, mediante la adición de ácido clorhídrico al 25%. El precipitado de color blanco, se recolectó mediante filtrado, y se secó, hasta un peso constante, para proporcionar 0,030 g del compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 187-189°C.

**Ejemplo 41a**

N-[(6-aminohexil)carbamoyl]-3-metilbencenosulfonamida

El material de partida, se prepare de la forma que sigue a continuación.

A una suspensión de 0,47 de cianato sódico en 20 ml acetonitrilo, se le añadieron 0,42 g de piridina y 0,95 g de cloruro de m-metilfenilsulfonilo y, la mezcla, se agitó en un baño de ultrasonidos, bajo atmósfera de argón durante un transcurso de tiempo de aproximadamente 1 h. La suspensión resultante, se añadió a una solución de 0,500 g de N-mono-tert.-butiloxicarbonilhexametildiamina en 10 ml de acetonitrilo y, la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El disolvente, se evaporó y, el residuo, se repartió entre diclorometano e hidróxido sódico 1 N. Las fases, se separaron y, la fase acuosa, se acidificó, mediante la adición de ácido cítrico, y se extrajo con diclorometano. La segunda fase orgánica, se lavó con salmuera concentrada a la mitad, y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, con heptano : acetato de etilo = 1 : 1. Las fracciones del producto, se recolectaron y se evaporaron. El residuo, se recogió en 5 ml de ácido acético, y se mantuvo a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. El disolvente, se evaporó y, el residuo, se recogió en metanol, y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, con un gradiente

de diclorometano : metanol : amoníaco = 19:1:0,1 a 7:3:0,2. Las fracciones del producto, se concentraron, mediante la aplicación del aspirador de vacío, mediante lo cual se produjo la cristalización. El producto, se recristalizó en metanol, para proporcionar 0,180 g del compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 186,7-187,4°C.

5 **Ejemplo 42**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-ciclo-propilbencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la 3-ciclopropilbencenosulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 190-192°C.

10 **Ejemplo 42a**

3-ciclopropilbencenosulfonamida

15 A una solución de 0,985 g de 1-bromo-3-ciclopropil-benceno en 5 ml tetrahidrofurano, se le añadieron, mediante procedimiento de goteo, ya una temperatura de -78°C, 2,81 ml de una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano. La mezcla, se agitó, a una temperatura de -78°C, durante un transcurso de tiempo de 1,5 horas. A la suspensión resultante, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, un exceso (de aproximadamente 1,5 ml) de dióxido de azufre (condensado con un trampa de enfriamiento de hielo seco) y, la mezcla, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La suspensión resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 45 minutos. El sólido, se recolectó mediante filtrado, se lavó con heptano, y se secó bajo la acción de alto vacío, hasta un peso constante, para proporcionar 0,67 g de un sólido de color amarillo claro. Este material, se disolvió en 5,0 ml de agua, y 0,467 g de acetato sódico y se le añadieron 0,604 g de ácido hidroxilamin-O-sulfónico. La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a la temperatura ambiente, mediante lo cual se formó un precipitado. El sólido, se recogió, y se lavó con agua, y se secó hasta un peso constante, para proporcionar 0,44 g del compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo claro, que fundía a una temperatura de 71,5-72,9°C.

25 **Ejemplo 43**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(2-meto-xietil)-4-metiltiofeno-2-sulfonamida]

30 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 2, y mediante la sustitución del cloruro de m-clorofenilsulfonilo, por el cloruro de 5-(2-metoxi-etil)-4-metil-tiofeno-2-sulfonilo, y de la heptametildiamina, por la hexametildiamina, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS (ISN) M-H<sup>+</sup> = 637,2

**Ejemplo 43a**

2-(2-metoxi-etil)-3-metil-tiofeno

35 Una parte de una solución que contenía 2-bromo-3-metiltiofeno CAS 14282-76-9 (1,5 g, 8,5 mmol) en éter dietílico seco, se añadió, mediante procedimiento de goteo, a una suspensión de magnesio (308 mg, 12,7 mmol, 1,5 equivalentes) en éter dietílico seco, hasta que la mezcla de reacción iniciara el reflujo. La solución remanente, se añadió, mediante procedimiento de goteo. Se procedió a añadir una solución de éster 2-metoxietílico del ácido tolueno-4-sulfónico (2,9 g, 12,7 mmol, 1,5 equivalentes) en éter dietílico seco, mediante procedimiento de goteo, a la temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de dos horas. Después de enfriarse a la temperatura ambiente, la mezcla, se extinguió, con una solución saturada de cloruro amónico, y se extrajo con éter tert.-butil-metílico. Los extractos combinados, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico dihidratado, y se purificaron sobre gel de sílice, con eluyente n-heptano y éter tert.-butilmetílico. Se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo claro: 490 mg, GC-MS (EI) M=156.

45 **Ejemplo 43b**

Cloruro de 5-(2-metoxi-etil)-4-metil-tiofeno-2-sulfo-nilo

50 Se procedió a añadir cloruro de sulfurilo (0,26 g, 1,9 mmol), mediante procedimiento de goteo, a una solución agitada de DMF seca (0,14 ml, 1,9 mmol), a una temperatura de 0°C, bajo atmósfera de argón, dando como resultado la formación de un sólido de color blanco. Después de un transcurso de tiempo de 15 minutos, se procedió a añadir 2-(2-metoxi-etil)-3-metiltiofeno (250 mg, 1,6 mmol) y, la mezcla, se calentó, a una temperatura de 100°C y, el fundente, se agitó, durante un transcurso de tiempo

adicional de 45 minutos. Se añadió hielo triturado y, la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo (2x) y, los extractos orgánicos combinados, se lavaron con agua, se secaron con agua, y salmuera, se secaron (sulfato magnésico dihidratado), se filtraron, y se concentraron bajo la acción de presión reducida. El sólido crudo, se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo / n-heptano): aceite de color amarillo claro, 220 mg, GC-MS (EI): M=254.

**Ejemplo 44**

N,N'-[Hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(4-metiltiofeno-2-sulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la amida del ácido 4-metiltiofeno-2-sulfónico, se obtuvo el compuesto del epígrafe como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 196-197°C.

**Ejemplo 45**

N,N'-[1,4-fenilenbis(metileniminocarbonil)]bis(3-cloro-bencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 2, y mediante la sustitución de la hepta-metilendiamina, por la 4-aminometilbencilamina, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS (ISN) M-H<sup>+</sup> = 570,4

**Ejemplo 46**

N,N'-[Hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metiltiofeno-3-sulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida por la 5-metiltiofeno-3-sulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 169-171°C.

**Ejemplo 46a**

Amida del ácido 5-metil-tiofeno-3-sulfónico

De una forma análoga a la del ejemplo 42a, y mediante la sustitución del 1-bromo-3-ciclopropil-benceno, mediante el 4-bromo-2-metil-tiofeno, y utilizando tert.—butil-litio, en lugar del n-butillitio, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco, que fundía a una temperatura de 102-104,3 °C.

**Ejemplo 47**

N,N'-[Hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(4-bromo-tiofeno-2-sulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorofenilsulfonamida, por la amida del ácido 4-bromotiofeno-2-sulfónico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 182-183°C.

**Ejemplo 48**

N,N'-[1,4-Fenilenbis(metileniminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 2, y mediante la sustitución de la heptametilendiamina, por la 4-aminometilbencilamina, y del cloruro de m-clorofenilsulfonilo, por el cloruro de 3-metilbencenosulfonilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido incoloro. MS (ISN) M-H<sup>+</sup> = 529,4

**Ejemplo 49**

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]diindano-5-sulfonamida

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-clorobencenosulfonamida, por la amida del ácido indan-5-sulfónico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco, que fundía a una temperatura de 168-169°C.



**Ejemplo 50**

N,N'-[1,4-Fenilenbis(metileniminocarbonil)]bis(3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida)

5 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 2, y mediante la sustitución de la hepta-metilendiamina por la 4-aminometilbencilamina, y del cloruro de m-clorofenilsulfonilo, por el cloruro de 3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanquecino. MS (ISN) M-H<sup>+</sup> = 605,4

**Ejemplo 51**

N,N'-[Hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[3-(meto-ximetil)bencenosulfonamida]

10 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-cloro-bencenosulfonamida, por la 3-metoximetil-bencenosulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco, que fundía a una temperatura de 160-162°C.

**Ejemplo 51a**

3-Metoximetil-bencenosulfonamida

15 De una forma análoga a la del ejemplo 42<sup>a</sup>, y mediante la sustitución del 1-bromo-3-ciclopropil-benceno, por el 1-bromo-3-metoximetilbenceno, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un aceite. MS (ISN) M-H<sup>+</sup> = 200,1

**Ejemplo 52**

N,N'-[Hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(metoxi-metil)tiofeno-3-sulfonamida]

20 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1 y mediante la sustitución de la m-clorobenceno-sulfonamida, por la amida del ácido 5-metoximetil-tiofeno-3-sulfónico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco, que fundía a una temperatura de 154-156°C.

**Ejemplo 52a**

Amida del ácido 5-metoximetil-tiofeno-3-sulfónico

25 De una forma análoga a la del ejemplo 42a, y mediante la sustitución del 1-bromo-3-ciclopropil-benceno, por el 4-bromo-2-metoximetiltiofeno (CAS141832-35-1), y utilizando ter.-butil-litio, en lugar de n-butil-litio, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco, que fundía a una temperatura de 74,2-75,7°C.

**Ejemplo 53**

30 3-Metil-N-({6-[[{3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}carbamoil]amino}hexil)carbamoi)bencenosulfonamida

De una forma análoga a la del ejemplo 41, y mediante la sustitución de la m-clorobencenosulfonamida, por la 3-tri-fluorometilbencenosulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS (ISN) M-H<sup>+</sup> = 563,2

**Ejemplo 54**

35 N,N'-[1,3-Fenilenbis(metileniminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 2, y mediante la sustitución de la hepta-metilendiamina, por la 3-aminometilbencilamina, y del cloruro de m-clorofenilsulfonilo, por el cloruro de 3-metilbenceno-sulfonilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo claro. MS (ISN) M-H<sup>+</sup> = 528,9

40 **Ejemplo 55**

N,N'-[1,4-Fenilenbis(metileniminocarbonil)]bis(4-fluoro-3-metilbencenosulfonamida)

45 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 2, y mediante la sustitución de la hepta-metilendiamina, por la 4-aminometilbencilamina, y del cloruro de de m-clorofenilsulfonilo, por el cloruro de 3-metil-4-fluoro-bencenosulfonilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de tonalidad blanquecina. MS (ISN) M-H<sup>+</sup> = 673,2

**Ejemplo 56**

N,N'-[1,4-Fenilenbis(metileniminocarbonil)]bis[4-fluoro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida]

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 2, y mediante la sustitución de la hepta-metilendiamina, por la 4-aminometilbencilamina, y del cloruro de m-clorofenilsulfonilo, por el cloruro de 3-trifluorometil-4-fluoro-bencenosulfonilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo claro. MS (ISN) M-H<sup>+</sup> = 673,2

**Ejemplo 57**

Diacetato de hexano-1,6-diilbis(iminocarbonilimino-sulfonil-3,1-fenileno)

A una suspensión de 0,103 g de N,N'-[hexano-1,6-diil-bis(iminocarbonil)]bis(3-hidroxibencenosulfonamida) (Ejemplo 24), en 5,0 ml de anhídrido del ácido acético, se le añadieron 0,005 g de N,N'-dimetilaminopiridina y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. El sólido resultante, se recolectó mediante filtrado, y se lavó con anhídrido del ácido acético, y se secó hasta un peso constante, para proporcionar el compuesto del epígrafe, como cristales de color blanco, que fundían a una temperatura de 180-182°C.

**Ejemplo 58**

N,N'-[Hex-3-ino-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 2, y mediante la sustitución de la hepta-metilendiamina, por la hex-3-ino-1,6-diamina, y del cloruro de m-clorofenilsulfonilo, por el cloruro de 3-metil-bencenosulfonilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS (ISN) M-H<sup>+</sup> = 505,0

**Ejemplo 59**

N,N'-[(2-cloro-1,4-fenilen)bis(metileniminocarbonil)]-bis(3-metil bencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 2, y mediante la sustitución de la heptametilendiamina, por la 4-aminometil-3-cloro-bencilamina, y del cloruro de m-clorofenilsulfonilo, por el cloruro de 3-metil-bencenosulfonilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS (ISN) M-H<sup>+</sup> = 563,1

**Ejemplo 59a**

4-aminometil-3-cloro-bencilamina

El material de partida, 4-aminometil-3-cloro-bencilamina, se preparó a partir del 1,4-bis-bromometil-2-clorobenceno, de la forma que se describe a continuación. Se procedió a agitar una suspensión de 1,4-bis-bromometil-2-cloro-benceno (470 mg) y azida sódica (225 mg), en dimetil-formamida (2,5 ml), a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se procedió, a continuación, a diluir la mezcla de reacción con agua, y ésta se extrajo con éter. A continuación, los extractos orgánicos combinados, se lavaron con agua, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y evaporaron. Una parte del residuo restante (233 mg), se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió cloruro de estaño (II)(962 mg), en porciones, a una temperatura de 0°C. se procedió, a continuación, a agitar la mezcla de reacción, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. El disolvente, se eliminó y, el residuo, se disolvió en hidróxido sódico 3 N (12 ml) y, esta solución, se saturó con cloruro sódico, y se extrajo con cloroformo. Los extractos combinados, se secaron (sulfato sódico) y se evaporaron y, el y material remanente, se purificó mediante cromatografía (diclorometano / metanol / amoníaco 19:1:0,1 y 9:0,9:0,1). Se obtuvo la 4-aminometil-3-cloro-bencilamina, como un aceite de color amarillo claro (76 mg).

**Ejemplo 60**

N,N'-[Hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(metoxi-metil)furano-3-sulfonamida]

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 1, y mediante la sustitución de la m-cloro-bencenosulfonamida, por la amida del ácido 5-metoximetil-furano-3-sulfónico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco, que fundía a una temperatura de 149-150°C.

**Ejemplo 60a**

Amida del ácido 5-metoximetil-furano-3-sulfónico

De una forma análoga a la del ejemplo 42a, y mediante la sustitución del 1-bromo-3-ciclopropilbenceno, por el 4-bromo-2-metoximetil-furano, y utilizando el tert.-butil-litio, en lugar del n-butil-litio, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco, que fundía a una temperatura de 73,2-75,3°C.

5 **Ejemplo 60b**

4-Bromo-2-metoximetil-furano

10 A una solución de 1,062 g de (4-bromo-furano-2-il)-metanol en 10 ml de dimetilsulfóxido, se le añadieron ó 0,288 de hidróxido sódico (al 55%) en aceite, y 0,56 ml de yodometano y, la mezcla de reacción, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 18 horas. La mezcla de reacción, se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases, se separaron; la fase orgánica, se lavó con ácido cítrico, (al 10% en agua,) agua, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, y se evaporaron bajo la acción de presión reducida. El residuo, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, para proporcionar 0,731 g de un líquido de color amarillo claro.

**Ejemplo 61**

15 N,N'-[(2-fluoro-1,4-fenilen)bis(metileniminocarbonil)]-bis(3-metilbencenosulfonamida)

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 2, y mediante la sustitución de la hepta-metilendiamina, por la 4-aminometil-3-fluoro-bencilamina, y del cloruro de m-clorofenilsulfonilo, por el cloruro de 3-metil-bencenesulfonilo, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de aspecto blanquecino. MS (ISN) M-H<sup>+</sup> = 547,0

20 **Ejemplo 61a**

4-Aminometil-3-fluoro-bencilamina

El material de partida, 4-aminometil-3-fluoro-bencilamina, se preparó a partir del 1,4-bis-bromometil-2-fluorobenceno, según se describe para la 4-aminometil-3-clorobencilamina, en el ejemplo 59a.

25 **Ejemplo 62**

N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metil-tiofeno-3-sulfonamida)

30 A una solución de 0,35 g de amida del ácido 5-metil-tiofeno-3-sulfónico, (ejemplo 46a), en 10 ml dimetilformamida, se le añadieron 0,080 g de hidruro sódico al 55% en aceite y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. A la solución resultante, se le añadieron, mediante procedimiento de goteo, 0,180 g de diisocianato de heptanometileno (CAS 18020-78-5) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El disolvente, se evaporó y, el residuo, se repartió entre agua, y acetato de etilo. Las fases, se separaron y la fase acuosa, se lavó con acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía sobre 100 ml de gel de MCl, con un gradiente (agua, 0-50% acetonitrilo). Las fracciones del producto, se recogieron y, el producto, se precipitó, procediendo a ajustar el pH a un valor de 2,00, mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N. El sólido, se recolectó mediante filtrado, y se lavó con agua, y se secó a un peso constante, para proporcionar 0,24 g del compuesto del epígrafe, como una materia en polvo, de color blanco. MS (ISN) M-H<sup>+</sup> = 536,0

**Ejemplo 63**

40 N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(metoxi-metil)tiofeno-3-sulfonamida]

De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 62, y mediante la sustitución de la amida del ácido 5-metiltiofeno-3-sulfónico (ejemplo 52 a), se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco, que fundía a una temperatura de 130-131 °C.

**Ejemplo 64**

45 N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(metoxi-metil)furano-3-sulfonamida]

[0173] De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 62, y mediante la sustitución de la amida del ácido 5-metiltiofeno-3-sulfónico, por la amida del ácido 5-metoximetil-furano-3-sulfónico (ejemplo 60 a), se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco, que fundía a una temperatura de 138-139°C.

**Ejemplo 65**

N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-hidroxi-bencenosulfonamida)

5 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 62, y mediante la sustitución de la amida del ácido 5-metiltiofeno-3-sulfónico, por la 3-hidroxi-bencenosulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco, que fundía a una temperatura de 162-163°C.

**Ejemplo 66**

N,N'-[(3E)-hex-3-eno-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida)

10 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 9, y mediante la sustitución de la m-cloro-fenilsulfonamida, por la m-tolilsulfonamida, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS (ISN) M-H<sup>+</sup> = 507,0

**Ejemplo 67**

N,N'-[(3E)-hex-3-eno-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida)

15 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 62, y mediante la sustitución de la amida del ácido 5-metiltiofeno-3-sulfónico, por la amida del ácido 4-metil-tiofeno-2-sulfónico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco, que fundía a una temperatura de 172-173°C.

**Ejemplo 68**

N,N'-[Heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metil-tiofeno-2-sulfonamida)

20 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 62, y mediante la sustitución de la amida del ácido 5-metiltiofeno-3-sulfónico, por la amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-sulfónico, se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco que fundía a una temperatura de 192-193°C.

**Ejemplo 69**

Diacetato de heptano-1,7-diilbis(iminocarbonilimino-sulfonil-3,1-fenileno)

25 De una forma análoga a la del procedimiento descrito en el ejemplo 57, y mediante la sustitución de la N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-hidroxi-bencenosulfonamida) (ejemplo 24), por la N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-hidroxi-bencenosulfonamida) (ejemplo 65), se obtuvo el compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco, que fundía a una temperatura de 170-171°C

**Ejemplo A**

30 Un compuesto de la fórmula I, puede utilizarse de una forma en sí misma conocida, como el ingrediente activo para la producción de tabletas de la siguiente composición:

Por tableta

	Ingrediente activo	200 mg
35	Celulosa microcristalina	155 mg
	Almidón de maíz	25 mg
	Talco	25 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	<u>20 mg</u>
		425 mg

**Ejemplo B**

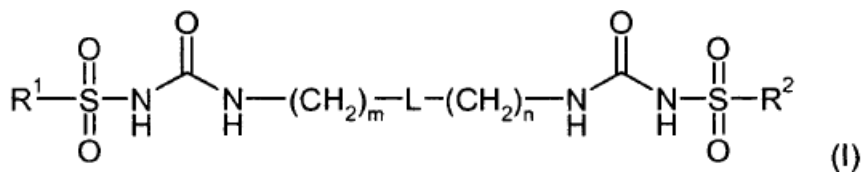
40 Un compuesto de la fórmula I, puede utilizarse de una forma en sí misma conocida, como el ingrediente activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

Por cápsula

	Ingrediente activo	100,0 mg
	Almidón de maíz	20,0 mg
	Lactosa	95,0 mg
5	Talco	4,5 mg
	Estearato magnésico	<u>0,5 mg</u>
		220,0 mg

## REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de la fórmula de la fórmula (I)



en donde,

5 L, es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}-\text{S}-$ , cicloalquileo ó fenileno, fenileno éste, el cual puede encontrarse opcionalmente sustituido por halógeno;

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son

10 a) fenilo, el cual se encuentra sustituido con un sustituyente, en la posición meta, con respecto a la porción de  $\text{SO}_2$  y, opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes adicionales, sustituyentes éstos, los cuales se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxí, alcoxi inferior, tio-alcoxi-inferior, alcoxi-carbonilo inferior, amido, amino, nitro, ciano, hidroxí-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquilo inferior- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ , heterociclilo, heterocicilil-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, ariloxi y halo-alcoxi inferior, ó dos sustituyentes, se encuentran enlazados conjuntamente, para formar un anillo, conjuntamente con los átomos de carbono, a los cuales se encuentran éstos unidos, y los dos sustituyentes son, conjuntamente,

15  $-(\text{CH}_2)_{2-4}$ ; ó

20 b) heteroarilo, heteroarilo éste, el cual se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, acoxi-carbonilo inferior, amido, amino, nitro, ciano, hidroxí-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, heterociclilo, heterocicilil-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, ariloxi inferior y halo-alcoxi-inferior;

m, es 2, 3 ó 4;

n, es 2, 3 ó 4; ó si L es cicloalquileo o fenileno, fenileno éste, el cual puede opcionalmente encontrarse sustituido con halógeno, m y n, pueden también ser 1;

25 y sales o ésteres de éstos, farmacéuticamente aceptables, y en donde, el compuesto, no es  $\text{N,N}'$ -[ditiobis(etano-2,1-diil-iminocarbonil)]bis(3,4-dimetilben-cenosulfonamida);

en donde, el término "alquilo inferior", solo o en combinación, significa un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 8 átomos de carbono; y en donde, el término "alcoxi inferior", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquilo-inferior- $\text{O}-$ .

2.- Compuestos de la fórmula (I), según la reivindicación 1, en donde,

30 L, es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}-\text{S}-$ , ó cicloalquileo;

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son

35 a) fenilo, el cual se encuentra sustituido con un sustituyente, en la posición meta, con respecto a la porción de  $\text{SO}_2$  y, opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes adicionales, sustituyentes éstos, los cuales se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, tio-alcoxi-inferior, alcoxi-carbonilo inferior, amido, amino, nitro, ciano, hidroxí-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, heterociclilo, heterocicilil-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, ariloxi y halo-alcoxi inferior; ó

40 b) heteroarilo, heteroarilo éste, el cual se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, acoxi-carbonilo inferior, amido, amino, nitro, ciano, hidroxí-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, heterociclilo, heterocicilil-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, ariloxi inferior y halo-alcoxi-inferior;

m, es 2, 3 ó 4;

n, es 2, 3 ó 4; ó si L es cicloalquileo, m y n, pueden también ser 1.

3.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde, L, es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}-\text{S}-$ , ó cicloalquileo.

5 4.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, L, es  $-\text{CH}_2-$  ó  $-\text{S}-$ .

5.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , son, de una forma independiente la una con respecto a la otra,

10 a) fenilo, el cual se encuentra sustituido con un sustituyente, en la posición meta, con respecto a la porción de  $\text{SO}_2$  y, opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes adicionales, sustituyentes éstos, los cuales se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, amido, amino y nitro; ó

15 b) heteroarilo seleccionado de entre el grupo consistente en tiofenilo, furanilo y benzodioxilo, heteroarilo éste, el cual se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, alcoxi-alquil-carbonilo inferior, ciano, e hidroxilo-alquilo inferior.

20 6.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son fenilo, el cual se encuentra sustituido con un sustituyente en la posición meta, con respecto a la porción de  $\text{SO}_2$ , con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior e hidroxilo.

7.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , son iguales, y son 3-cloro-fenilo, 3-metil-fenilo, 3-fluoro-fenilo, ó 3-hidroxilo-fenilo.

25 8.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son tiofenilo, el cual se encuentra opcionalmente sustituido con alquilo inferior.

9.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , son ambas 5-metil-tiofeno.

10.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , son, de una forma independiente la una con respecto a la otra,

30 a) fenilo, el cual se encuentra sustituido con un sustituyente, en la posición meta, con respecto a la porción de  $\text{SO}_2$  y, opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes adicionales, sustituyentes éstos, los cuales se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxilo, halo-alquilo inferior, alcoxi-inferior-alquilo inferior, alquilo inferior- $\text{C}(\text{O})\text{O}$ , ó dos sustituyentes, se encuentran unidos conjuntamente, para formar un anillo, conjuntamente con los átomos de carbono a los cuales se encuentran éstos unidos, y los dos sustituyentes, conjuntamente, son  $-(\text{CH}_2)_3$ ; ó

35

b) heteroarilo, heteroarilo éste, el cual se selecciona, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior-alquilo inferior.

40 11.- Compuestos, según la reivindicación 10, en donde,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, fenilo, el cual se encuentra sustituido con un sustituyente, en la posición meta, con respecto a la porción de  $\text{SO}_2$  y, con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en hidroxilo y alquilo-inferior- $\text{C}(\text{O})\text{O}$ .

12.- Compuestos, según la reivindicación 10, en donde,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , son iguales, y son 3-hidroxilo-fenilo ó 3-acetil-fenilo.

45 13.- Compuestos, según la reivindicación 10, en donde,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son tiofenilo, el cual se encuentra sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados, de una forma independiente, de entre alquilo inferior y alcoxi inferior-alquilo inferior.

14.- Compuestos, según la reivindicación 13, en donde,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , son iguales, y son 4-metil-tiofen-2-ilo, 5-metil-tiofen-3-ilo, 5-metil-tiofen-2-ilo, ó 5(2-metoxietil)-4-metil-tiofen-2-ilo.

50 15.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde, m, es 2 ó 3.

16.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde, n, es 2 ó 3.

17.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde, m y n, son 1, y L, es ciclohexilo.

5 18.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, seleccionados de entre el grupo consistente en

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloroben-cenosulfonamida),

N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloro-bencenosulfonamida),

N,N'-[dithiobis(etano-2,1-diiliminocarbonil)]bis(3-clorobencenosulfonamida),

N,N'-[octano-1,8-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloroben-cenosulfonamida),

10 N,N'-[oxibis(propano-3,1-diiliminocarbonil)]bis(3-clo-ro-bencenosulfonamida),

N,N'-[pentano-1,5-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloro-bencenosulfonamida),

N,N'-[ciclohexano-1,4-diilbis(metileniminocarbonil)]-bis(3-clorobencenosulfonamida), mezcla  
cis/trans,

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida),

15 N,N'-[(3E)-hex-3-eno-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-clorobencenosulfonamida),

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-fluoro-bencenosulfonamida),

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-amino-bencenosulfonamida),

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-nitro-bencenosulfonamida),

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-bromo-tiofeno-2-sulfonamida),

20 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-cloro-tiofeno-2-sulfonamida),

N,N'-[tiobis(etano-2,1-diiliminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida),

N,N'-[ditiobis(etano-2,1-diiliminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida),

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]ditiotfeno-2-sulfonamida,

N,N'-[pentano-1,5-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida),

25 N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida),

N,N'-[octano-1,8-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida),

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metiltiofeno-2-sulfonamida),

5,5'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)iminosulfonil]

ditiofen-2-carboxilato de dimetilo,

30 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-bromo-bencenosulfonamida),

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-hidroxi-benceno-sulfonamida),

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-hidroxi-metil]tiofeno-2-sulfonamida,

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-bromo-furano-2-sulfonamida),

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metil-furano-2-sulfonamida),

35 5,5'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)iminosulfonil]-di(2-furoato) de dimetilo,

3,3'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)iminosulfonil]-dibenzamida,

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-ciano-tiofeno-2-sulfonamida,



N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metoxi-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-etilben-cenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(2,2-dime-til-1,3-benzodioxol-5-sulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(1,3-benzo-dioxol-5-sulfonamida),  
 5 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(hidroxi-metil)furano-2-sulfonamida],  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3,4-dime-toxibencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-fluoro-4-metilbencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloro-4-metilbencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3,5-dime-tilbencenosulfonamida), y  
 10 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3,4-dihi-droxibencenosulfonamida),  
 y sales o ésteres de éstos, farmacéuticamente aceptables.

19.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, seleccionados de entre el grupo consistente en

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloroben-cenosulfonamida),  
 15 N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-cloro-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metilben-cenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-fluoro-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[tiobis(etano-2,1-diiliminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[pentano-1,5-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida),  
 20 N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metil-tiofeno-2-sulfonamida), y  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-hidroxi-bencenosulfonamida),  
 y sales o ésteres de éstos, farmacéuticamente aceptables.

20.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, seleccionados de entre el grupo consistente en

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-ciclo-propilbencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(2-meto-xietil)-4-metiltiofeno-2-sulfonamida],  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(4-metil-tiofeno-2-sulfonamida),  
 N,N'-[1,4-fenilenbis(metileniminocarbonil)]bis(3-clorobencenosulfonamida),  
 30 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metiltio-feno-3-sulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(4-bromo-tiofeno-2-sulfonamida),  
 N,N'-[1,4-fenilenbis(metileniminocarbonil)]bis(3-metil-bencenosulfonamida),  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]diindano-5-sulfonamida,  
 N,N'-[1,4-fenilenbis(metileniminocarbonil)]bis(3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida),  
 35 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[3-(metoxi-metil)bencenosulfonamida],  
 N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(metoxi-metil)tiofeno-3-sulfonamida],

3-metil-N-({6-({{3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-carbamoil)amino]hexil} carbamoil)bencenosulfonamida,

N,N'-[1,3-fenilenbis(metileniminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida),

N,N'-[1,4-fenilenbis(metileniminocarbonil)]bis(4-fluoro-3-metilbencenosulfonamida),

5 N,N'-[1,4-fenilenbis(metileniminocarbonil)]bis[4-fluoro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida],

Diacetato de hexano-1,6-diilbis(iminocarbonilimino-sulfonil-3,1-fenileno),

N,N'-[hex-3-ino-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida),

N,N'-[(2-cloro-1,4-fenilen)bis(metileniminocarbonil)]-bis(3-metilbencenosulfonamida),

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(metoxi-metil)furano-3-sulfonamida],

10 N,N'-[(2-fluoro-1,4-fenilen)bis(metileniminocarbonil)]-bis(3-metilbencenosulfonamida),

N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metil-tiofeno-3-sulfonamida),

N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(metoxi-metil)tiofeno-3-sulfonamida],

N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(metoxi-metil)furano-3-sulfonamida],

N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-hidroxi-bencenosulfonamida),

15 N,N'-[(3E)-hex-3-eno-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida),

N,N'-[(3E)-hex-3-eno-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida),

N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metil-tiofeno-2-sulfonamida), y

Diacetato de heptano-1,7-diilbis(iminocarbonilimino-sulfonil-3,1-fenileno),

y sales o ésteres de éstos, farmacéuticamente aceptables.

20 21.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 seleccionados de entre el grupo consistente en

N,N'-[hexano-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis[5-(2-meto-xietil)-4-metiltiofeno-2-sulfonamida],

N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metil-tiofeno-3-sulfonamida),

N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-hidroxi-bencenosulfonamida),

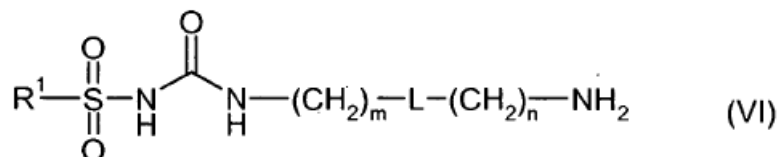
25 N,N'-[(3E)-hex-3-eno-1,6-diilbis(iminocarbonil)]bis(3-metilbencenosulfonamida),

N,N'-[heptano-1,7-diilbis(iminocarbonil)]bis(5-metil-tiofeno-2-sulfonamida), y

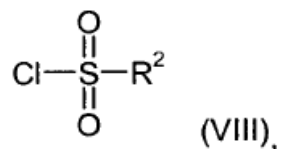
Diacetato de heptano-1,7-diilbis(iminocarbonilimino-sulfonil-3,1-fenileno),

y sales o ésteres de éstos, farmacéuticamente aceptables.

30 22.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, procedimiento éste, el cual comprende el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI)



con un compuesto de la fórmula (VIII)



en donde, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, L, m y n, son tal y como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

23.- Composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, y un portador o soporte, terapéuticamente inerte.

5            24.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para su uso como sustancias terapéuticamente activas.

10           25.- El uso de los compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y / o la profilaxis de la Diabetes Mellitus del tipo II, la Diabetes Mellitus del tipo I, la Diabetes Mellitus del tipo III, Glucosa Debilitada en Ayunas (IFG), Tolerancia Debilitada a la Glucosa (IGT), las complicaciones diabéticas, o la isquemia.

26.- El uso de la reivindicación 25, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y / o la profilaxis de la Diabetes Mellitus del tipo II, ó de la Diabetes Mellitus del tipo I.