

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 284**

51 Int. Cl.:

**C07C 311/16** (2006.01)

**C07C 311/18** (2006.01)

**C07D 207/12** (2006.01)

**C07C 311/17** (2006.01)

**C07D 295/096** (2006.01)

**C07D 295/125** (2006.01)

**C07D 295/13** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2008 E 08741979 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014 EP 2142499**

54 Título: **Sulfonamidas sustituidas, procedimiento para su preparación, composición farmacéutica que las contiene y su uso para tratar el glaucoma**

30 Prioridad:

**20.04.2007 SK 542007**

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

**06.02.2015**

73 Titular/es:

**UNIMED PHARMA, SPOL. S R.O. (100.0%)  
ORIESKOVA 11  
821 05 BRATISLAVA, SK**

72 Inventor/es:

**GREGAN, FRIDRICH;  
REMKO, MILAN;  
SLUCIAKOVA, ELENA y  
KNAPIKOVA, JARMILA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 528 284 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

Sulfonamidas sustituidas, procedimiento para su preparación, composición farmacéutica que las contiene y su uso para tratar el glaucoma

Campo de la invención

La presente invención se refiere a sulfonamidas sustituidas, que son útiles como medicamentos.

Antecedentes de la invención

Las sulfonamidas representan un importante grupo de fármacos, cuyas diferentes estructuras químicas muestran propiedades antibacterianas, diuréticas, cancerostáticas, son inhibidores eficaces de la carboanhidrasa, hipoglucemiantes, inhibidores de la proteasa e inhibidores de la ciclooxigenasa (C. T. Supuran, A. Casini, A. Scozzafava, Med. Res. Reviews 23 (2003) 535-558.

El documento WO 2006014134 describe la preparación de derivados de piperidina así como sales y enantiómeros de los mismos y composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos. Son útiles para terapia, especialmente para el tratamiento de la depresión.

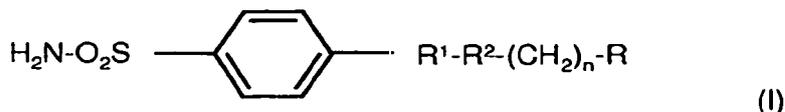
El documento US 3 502 652 A describe nuevas amidas de ácido benzoico básicamente sustituidas especialmente para el tratamiento de la hipertensión.

El documento US 2 789 938 A se refiere a composiciones diuréticas que contienen sulfonamidas, que sirven para aumentar la eliminación de cationes.

El objeto de la presente invención se refiere a compuestos novedosos con valiosas propiedades, especialmente adecuados para la fabricación de las composiciones farmacéuticas. Se parte del hecho de que los inhibidores eficaces de la carboanhidrasa de tipo sulfonamida deben tener una estructura espacial (3D) adecuada para poder cubrir suficientemente la posición activa de la enzima en base a la complementariedad (M. Remko, J. Phys. Chem. A 107 (2003) 720-725). Además de la estructura 3D, para que las sulfonamidas tengan una elevada actividad inhibitoria se requiere mantener cierto equilibrio entre su solubilidad en agua y su lipofilia. Estas y otras propiedades fisicoquímicas de las sulfonamidas que cumplen las reglas de Lipinsky son agentes farmacéuticos muy eficaces (M. Remko, C.W. von der Lieth, Bioorg. Med. Chem. 12 (2004) 5395-5403). En base a los estudios de la relación entre la estructura y la actividad de las sulfonamidas aromáticas, se ha desarrollado un grupo de este tipo de compuestos que son inhibidores eficaces de la carboanhidrasa y parecen ser eficaces como agentes contra el glaucoma. Se ha establecido que estos compuestos disminuyen eficazmente la tensión intraocular.

Sumario de la invención

El objeto de la presente invención se refiere al uso novedoso de sulfonamidas sustituidas conocidas que tienen la fórmula general (I)



en la que:

si  $\text{R}^1$  es CO, entonces  $\text{R}^2$  es NH u O, y

si  $\text{R}^1$  es  $\text{SO}_2$ , entonces  $\text{R}^2$  es NH; y

R incluye un grupo di-alquilamina  $\text{C}_{1-4}$  terciario, donde los restos alquilo son iguales o diferentes, o un grupo amino, cuyos restos alquilo forman conjuntamente un anillo saturado de 5, 6 o 7 miembros, o bien los extremos de los restos alquilo están unidos mediante el heteroátomo O, o

R es 4-(N,N-dietilaminoetoxi)encilo y entonces  $\text{R}^1$  es  $\text{SO}_2$  y  $\text{R}^2$  es NH; o

R es 4-[N-(morfolinopropil)sulfamoil]fenilo y entonces  $\text{R}^1$  es CO y  $\text{R}^2$  es NH.

n es un número de carbonos de la cadena alifática enlazadora, donde n es 0, 2 o 3,

y/o sales, hidratos o solvatos fisiológicamente aceptables de las mismas, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma.

De acuerdo con la realización adicional, el objeto de la invención se refiere al uso de compuestos que tienen la fórmula general (I),

en la que:

$\text{R}^1$  es CO y R,  $\text{R}^2$  y n se muestran en la siguiente Tabla:

II-1, II-2		n = 2, 3	R <sup>2</sup> = NH R <sup>2</sup> = O
II-3, II-4		n = 2, 3	R <sup>2</sup> = NH R <sup>2</sup> = O
II-5, II-6		n = 2, 3	R <sup>2</sup> = NH R <sup>2</sup> = O
II-7		n = 0	R <sup>2</sup> = NH R <sup>2</sup> = O
II-8, II-9		n = 2, 3	R <sup>2</sup> = NH R <sup>2</sup> = O
II-10, II-11, II-12, II-13		n = 2, 3	R <sup>2</sup> = O R <sup>2</sup> = NH
II-14, II-15, II-16, II-17		n = 2, 3	R <sup>2</sup> = O R <sup>2</sup> = NH
II-18, II-19, II-20, II-21		n = 2, 3	R <sup>2</sup> = O R <sup>2</sup> = NH
II-22, II-23, II-24, II-25		n = 2, 3	R <sup>2</sup> = O R <sup>2</sup> = NH
II-26, II-27, II-28, II-29		n = 2, 3	R <sup>2</sup> = O R <sup>2</sup> = NH
II-30, II-31, II-32, II-33		n = 2, 3	R <sup>2</sup> = O R <sup>2</sup> = NH
II-34, II-35, II-36, II-37		n = 2, 3	R <sup>2</sup> = O R <sup>2</sup> = NH
II-38, II-39, II-40, II-41		n = 2, 3	R <sup>2</sup> = O R <sup>2</sup> = NH

y/o sales, hidratos o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma.

5 El objeto de la presente invención se refiere especialmente al uso de los siguientes compuestos:

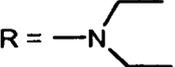
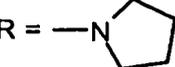
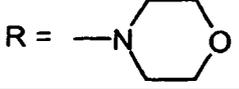
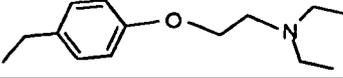
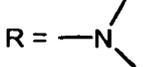
- N-(N,N-Dietilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-1),  
 N-(N,N-Dietilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-2),  
 N-(Pirrolidinoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-3),  
 10 N-(Pirrolidinopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-4),  
 N-(Morfolinoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-5),  
 N-(Morfolinopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-6),  
 N-(4-Dietilaminoetoxibenzil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-7),  
 N-(Dimetilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-8),  
 15 N-(Dimetilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-9),  
 N-(N,N-Dipropilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-10),  
 N-(N,N-Dipropilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-11),  
 N-(N,N-Dibutilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-12),  
 N-(N,N-Dibutilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-13),  
 20 N-(N-Metil-N-etilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-14),  
 N-(N-Metil-N-etilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-15),  
 N-(N-etil-N-propilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-16),  
 N-(N-etil-N-propilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-17),  
 N-(N-etil-N-butilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-18),  
 25 N-(N-etil-N-butilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-19),  
 N-(N-Propil-N-butilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-20),  
 N-(N-Propil-N-butilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-21),

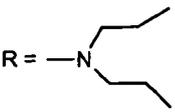
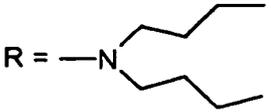
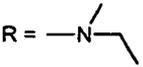
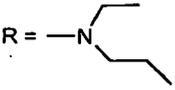
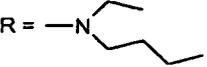
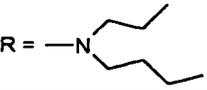
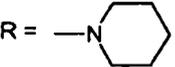
- N-(Piperidinoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-22),  
 N-(Piperidinopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-23),  
 4-Sulfamoil-N-(N,N-dimetilaminoetil)benzamida; (II-1),  
 4-Sulfamoil-N-(N,N-dimetilaminopropil)benzamida; (II-2),  
 5 4-Sulfamoil-N-(N,N-dietilaminoetil)benzamida; (II-3),  
 4-Sulfamoil-N-(N,N-dietilaminopropil)benzamida; (II-4),  
 4-Sulfamoil-N-(morfolinoetil)benzamida; (II-5),  
 4-Sulfamoil-N-(morfolinopropil)benzamida; (II-6),  
 10 4-[N-(Morfolinopropil)sulfamoil]fenilsulfamoilbenzamida; (II-7),  
 (N,N-Dietilaminoetil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-8),  
 (N,N-Dietilaminopropil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-9),  
 (N,N-Dipropilaminoetil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-10),  
 (N,N-Dipropilaminopropil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-11),  
 4-Sulfamoil-N-(N,N-dipropilaminoetil)benzamida; (II-12),  
 15 4-Sulfamoil-N-(N,N-dipropilaminopropil)benzamida; (II-13),  
 (N,N-Dibutilaminoetil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-14),  
 (N,N-Dibutilaminopropil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-15),  
 4-Sulfamoil-N-(N,N-dibutilaminoetil)benzamida; (II-16),  
 4-Sulfamoil-N-(N,N-dibutilaminopropil)benzamida; (II-17),  
 20 (N-Metil-N-tilaminoetil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-18),  
 (N-Metil-N-etilaminopropil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-19),  
 4-Sulfamoil-N-(N-metil-N-etilaminoetil)benzamida; (II-20),  
 4-Sulfamoil-N-(N-metil-N-etilaminopropil)benzamida; (II-21),  
 (N-etil-N-propilaminoetil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-22),  
 25 (N-etil-N-propilaminopropil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-23),  
 4-Sulfamoil-N-(N-etil-N-propilaminoetil)benzamida; (II-24),  
 4-Sulfamoil-N-(N-etil-N-propilaminopropil)benzamida; (II-25),  
 (N-Propil-N-butilaminoetil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-26),  
 (N-Propil-N-butilaminopropil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-27),  
 30 4-Sulfamoil-N-(N-propil-N-butilaminoetil)benzamida; (II-28),  
 4-sulfamoil-N-(N-propil-N-butilaminopropil)benzamida; (II-29),  
 (N-etil-N-butilaminoetil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-30),  
 (N-etil-N-butilaminopropil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-31),  
 4-Sulfamoil-N-(N-etil-N-butilaminoetil)benzamida; (II-32),  
 35 4-Sulfamoil-N-(N-etil-N-butilaminopropil)benzamida; (II-33),  
 (Pirrolidinoetil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-34),  
 (Pirrolidinopropil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-35),  
 4-Sulfamoil-N-(pirrolidinoetil)benzamida; (II-36),  
 4-Sulfamoil-N-(pirrolidinopropil)benzamida; (II-37),  
 40 (Piperidinoetil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-38),  
 (Piperidinopropil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-39),  
 4-Sulfamoil-N-(piperidinoetil)benzamida; (II-40),  
 4-Sulfamoil-N-(piperidinopropil)benzamida; (II-41).

45 El objeto de la presente invención también se refiere a los compuestos novedosos que tienen la fórmula general (I) en la que:

$R^1$  es  $SO_2$  y  $R^2$  es  $NH$ , y

R y n se muestran en la siguiente Tabla:

I-1, I-2		n = 2, 3
I-3, I-4		n = 2, 3
I-5, I-6		n = 2, 3
I-7		n = 0
I-8, I-9		n = 2, 3

I-10, I-11		n = 2, 3
I-12, I-13		n = 2, 3
I-14, I-15		n = 2,3
I-16, I-17		n = 2, 3
I-18, I-19		n = 2, 3
I-20, I-21		n = 2, 3
I-22, I-23		n = 2, 3

El objeto de la presente invención proporciona especialmente estos compuestos:

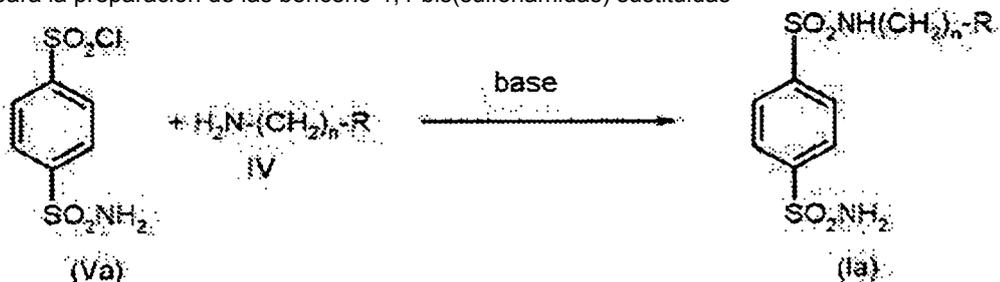
- 5 N-(N,N-Dietilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-1),  
 N-(N,N-Dietilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-2),  
 N-(Pirrolidinoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-3),  
 N-(Pirrolidinopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-4),  
 N-(Morfolinoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-5),  
 N-(Morfolinopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-6),  
 10 N-(4-Dietilaminoetoxibenzil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-7),  
 N-(Dimetilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-8),  
 N-(Dimetilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-9),  
 N-(N,N-Dipropilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-10),  
 N-(N,N-Dipropilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-11),  
 15 N-(N,N-Dibutilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-12),  
 N-(N,N-Dibutilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-13),  
 N-(N-Metil-N-etilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-14),  
 N-(N-Metil-N-etilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-15),  
 N-(N-etil-N-propilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-16),  
 20 N-(N-etil-N-propilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-17),  
 N-(N-etil-N-butilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-18),  
 N-(N-etil-N-butilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-19),  
 N-(N-Propil-N-butilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-20),  
 N-(N-Propil-N-butilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-21),  
 25 N-(Piperidinoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-22),  
 N-(Piperidinopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-23).

Las benceno 1,4-bis(sulfonamidas) sustituidas pueden prepararse mediante la reacción nucleófila de aminas (IV) con cloruro de 4-sulfamoilbencenosulfonilo (V) en presencia de un exceso de trietilamina o en éter a una temperatura de 0 a 20 °C durante 12 horas. En la preparación de los compuestos (I-1) a (I-4), las aminas alifáticas IV se utilizaron en la reacción, donde un grupo amino es primario y el otro es terciario. La cadena de carbono enlazadora entre los átomos de nitrógeno comprende 2 o 3 átomos de carbono. El grupo amino terciario contiene dos grupos alquilo, I-1 y I-2, o un átomo de nitrógeno de este grupo amino terciario es una parte del anillo I-3, I-4, I-5 y I-6. En el caso de 1,4-bis(sulfonamida) sustituida I-7, se utilizó 4-dietilaminoetoxibencilamina (XI) como amina.

Las 4-sulfamoilbenzamidias sustituidas pueden prepararse mediante reacción nucleófila de aminas que tienen la fórmula general (IV) con cloruro de 4-sulfamoilbenzoílo (VI) en tetrahidrofurano o en éter en la presencia de un exceso de trietilamina o N,N-diisopropiletilamina a la temperatura de 0 a 20 °C durante 12 horas. En la preparación de los compuestos II-1 a I-6, se utilizaron diaminas alifáticas en la reacción, donde un grupo amino es primario y el otro es terciario. El grupo amino terciario comprende dos grupos alquilo o el átomo de nitrógeno de este grupo amino terciario forma parte del anillo. En el caso de la 4-sulfamoilbenzamidia sustituida (II-7), se utilizó 4-amino-N-(3-morfolinopropil)

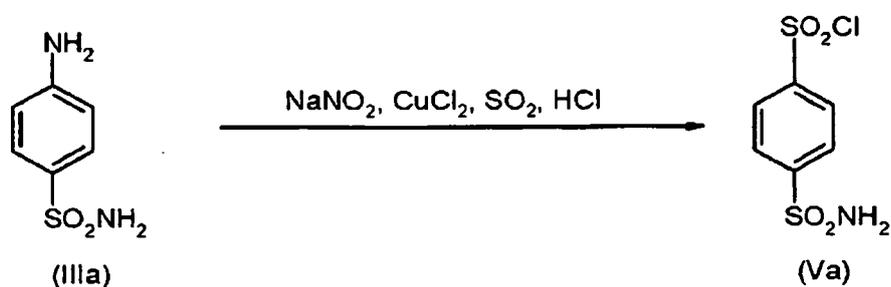
benceno-sulfonamida (XIII) como amina. Para la preparación del benzoato sustituido II-8, se utilizó 2-dietilaminoetanol como un compuesto con un grupo amino primario.

El esquema para la preparación de las benceno-1,4-bis(sulfonamidas) sustituidas



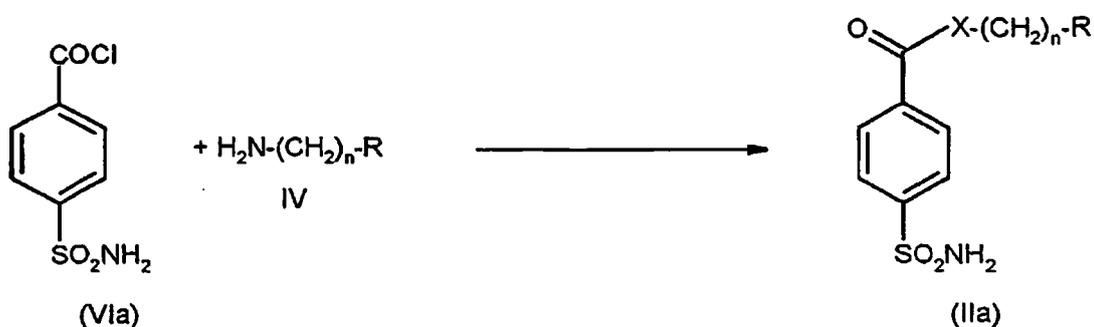
5

R = dietilamino, 1-pirrolidino, 4-morfolino, 4-(dietilaminoetoxi)bencilo, n = 0, 2, 3



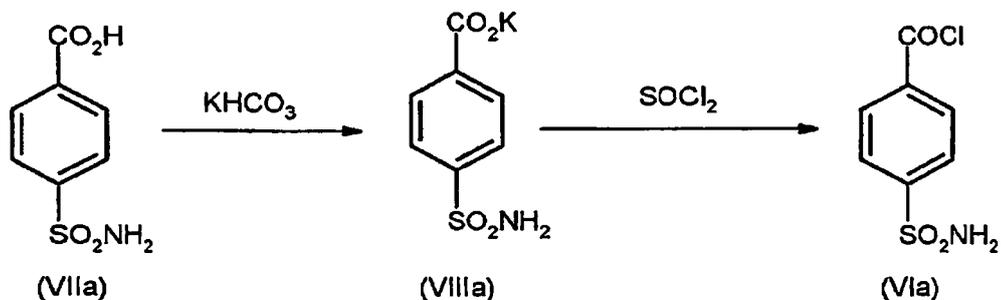
10

El esquema para la preparación de las benzamidas sustituidas II



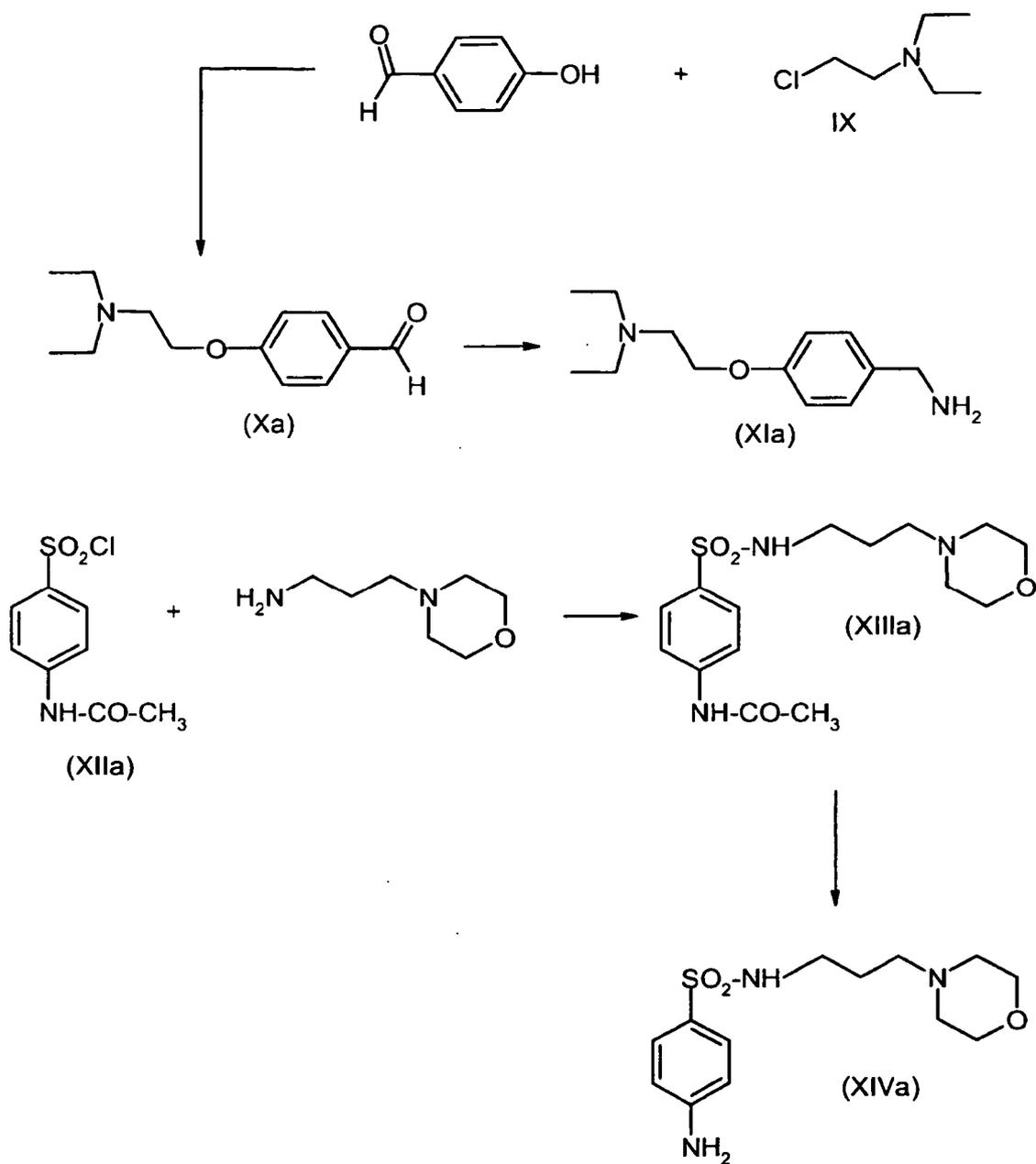
15

X=NH, O  
R = dimetilamino, dietilamino, 1-pirrolidino, 4-morfolino,  
4-[N-(3-morfolinopropil)aminosulfonyl]fenilo, n = 0, 2, 3



20

El esquema para la preparación de determinados compuestos de partida definidos en detalle en los ejemplos de la realización.



En todos los casos, las sales de amonio se prepararon mediante la reacción acidobásica del grupo amino de los compuestos I-7 y II-8 con la solución de cloruro de hidrógeno en metanol.

5 Los compuestos de la fórmula general (I) se ensayaron en la forma de sus sales con cloruro de hidrógeno. El pH de las soluciones acuosas de estas sales está cercano al valor de pH = 7. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se determinaron en un espectrómetro Mercury Plus 300 MHz en la solución de DMSO.

10 La invención también se refiere al uso de los compuestos de la fórmula general (I) y sales fisiológica y farmacéuticamente aceptables, sus hidratos o solvatos en la fabricación de las composiciones farmacéuticas. Para este fin, se pueden procesar para conseguir la forma farmacéutica adecuada junto con sustancias auxiliares, alternativamente junto con uno o más agentes activos adicionales, especialmente con los agentes gents activos para el tratamiento del glaucoma.

15 Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden usarse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Especialmente, las sustancias auxiliares se seleccionan de acuerdo con la formulación farmacéutica y la forma de administración requerida.

20 En las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, para su administración por vía oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica, rectal o intraocular,

el componente activo de dicha fórmula general (I) o las sales, solvatos o hidratos aceptables se puede administrar, a animales y a seres humanos, como formas farmacéuticas unitarias, así como en mezclas con los vehículos farmacéuticos habituales, para profilaxis o el tratamiento de trastornos o enfermedades que están asociados con la enzima carboanhidrasa. Las dosis unitarias adecuadas incluyen formulaciones para administración por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas de gelatina, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formulaciones para administración sublingual, bucal, intratraqueal o intranasal, subcutánea, las formulaciones para administración intramuscular o intravenosa y las formulaciones para administración rectal. Para su aplicación por vía tópica, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en forma de cremas, pomadas, soluciones, emulsiones, microemulsiones, suspensiones o lavados oculares. Si la composición típica se prepara en forma de solución, específicamente en forma de colirios, el componente farmacéutico principal se mezcla junto con sustancias auxiliares, es decir:

del 0,001 al 2 % en peso, manteniendo las sustancias auxiliares las condiciones de pH (por ejemplo, ácido bórico, borato de sodio, fosfato de sodio, fosfato de potasio y otros)

del 0,001 al 2 % en peso, ajustando las sustancias auxiliares la isotonicidad del entorno (por ejemplo: cloruro de sodio, cloruro de potasio, glucosa, manitol y otros)

del 0,001 al 2 % en peso, los conservantes (por ejemplo: cloruro de benzalconio, clorhexidina y otros)

del 0,001 al 2 % en peso, ajustando las sustancias auxiliares la viscosidad del entorno (por ejemplo: hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, povidona, alcohol polivinílico y otros)

del 0,001 al 2 % en peso, los antioxidantes (por ejemplo: ácido cítrico, manitol, EDTA y otros). Estas sustancias auxiliares se proporcionan como ejemplos, por otra parte incluso se pueden utilizar otros muchos agentes.

Los compuestos de la fórmula general (I) y las sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades, especialmente para el tratamiento de una tensión intraocular aumentada, glaucoma.

En base a los ensayos anteriormente descritos y a los resultados de los ensayos descritos más adelante, se puede esperar el efecto sinérgico de nuestro compuesto junto con otros agentes contra el glaucoma seleccionados entre estos grupos: simpaticomiméticos (clonidina, brimonidina, epinefrina); parasimpaticomiméticos (pilocarpina, carbachol); betabloqueantes (timolol, betaxolol, levobunolol); análogos de prostaglandina (latanoprost, bimatoprost, travoprost); y otros agentes contra el glaucoma (guanotidina, dapiprazol).

La invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes de la presente realización de la invención, sin limitarla en forma alguna.

## **EJEMPLOS**

Preparación de los compuestos de partida

Ejemplo 1

Preparación de cloruro de 4-sulfamoilbencenosulfonilo (V) [Cross, P. E., Gatsby, B., J. Med. Chem. 21, 845 (1978); Holland, G. F., Funderburk, W. H., J. Med. Chem. 6, 307 (1963)].

En el matraz Erlenmeyer de 700 ml se introdujeron 54 ml del agua destilada y 72 ml de ácido clorhídrico concentrado. La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron sucesivamente en porciones 24 g (0,139 mol) de sulfanilamida III con agitación. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora más. A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de 9,6 g (0,139 mol) de nitrito de sodio en 16 ml de agua durante 30 minutos con agitación y enfriamiento, de forma que la temperatura de la mezcla no superó 0 °C. Después, la mezcla se agitó otros 30 minutos a 0 °C. Mientras tanto, se preparó una solución de 36 g (0,56 mol) de dióxido de azufre en 120 ml de ácido acético al 99 %. El dióxido de azufre se preparó por adición sucesiva de 100 g de piro-sulfito de sodio a 250 ml de ácido sulfúrico al 40 %. El dióxido de azufre preparado se capturó con enfriamiento en 120 ml de ácido acético al 99 % a +5 °C hasta que el aumento de peso fue de 36 g. A esta solución, se añadieron 1,4 g de dicloruro de cobre dihidrato y la mezcla se agitó. A esta mezcla se le añadió después durante 5 minutos la solución de sal de diazonio preparada, con agitación suave durante 10 minutos, en tres porciones de forma que la temperatura de la mezcla no excedió +5 °C. Después de aproximadamente 15 min, se produjo desprendimiento de burbujas de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 15 min más, se añadieron 200 ml de una mezcla de agua y hielo picado, y la mezcla se agitó durante 20 min más. El sólido obtenido se separó, se lavó 3 veces con agua helada y se secó. Se cristalizó en acetato de etilo. Sólido incoloro, p.f. 156 - 157 °C. Se obtuvieron 14,9 g (42 %) de cloruro de 4-sulfamoilbencenosulfonilo V.

Ejemplo 2

Preparación de 4-sulfamoilbenzoato de sodio (VIII) [Gubert, S., Farmaco 45, 59 (1990); Rodionov, V. H., Javorskaja, E. V., Zh. Obsc. Chim. 18, 110 (1948)].

5 En un matraz Erlenmeyer de 500 ml se preparó una solución de 20,1 g (0,2 mol) de bicarbonato de potasio en 180 ml de agua destilada. A esta solución, se le añadieron en porciones 40,2 g (0,2 mol) de ácido 4-sulfamoilbenzoico VII durante 30 minutos con agitación a 45 °C, cada vez hasta su disolución. La mezcla produjo espuma desprendiendo CO<sub>2</sub>. Después, el agua se eliminó de la solución por destilación hasta sequedad en el evaporador rotatorio a vacío (la temperatura del baño no superó 60 °C). La humedad remanente se eliminó realizando varias destilaciones azeotrópicas con tolueno en el evaporador al vacío. El residuo sólido se agitó con diclorometano, este se decantó y el producto sólido se secó bajo una lámpara de infrarrojos. Sólido incoloro. Rendimiento 43 g (98 %) de 4-sulfamoilbenzoato de potasio VIII.

#### 10 Ejemplo 3

Preparación de cloruro de 4-sulfamoilbenzoilo (VI) [Gubert, S., *Farmaco* 45, 59 (1990); Rodionov, V. H., Javorskaja, E. V., *Zh. Obsc. Chim.* 18, 110 (1948)].

15 En un matraz de 3 bocas provisto de agitador y termopar se introdujeron 55 ml de cloruro de tionilo recién destilado y 3 gotas de dimetilformamida. La mezcla se calentó en el baño de aceite a 40 °C y a esta temperatura, se añadieron en porciones 35,8 g (0,149 mol) de 4-sulfamoilbenzoato de potasio VIII durante 30 minutos con agitación. Después, la mezcla de ácido a 55 °C durante 40 min más. En el evaporador rotatorio a vacío, el exceso de cloruro de tionilo se eliminó por destilación y el producto se extrajo 3 veces en 100 ml de dioxano anhidro caliente (60 °C). La solución se diluyó añadiendo 500 ml de éter de petróleo. El sólido obtenido se separó, se lavó con éter de petróleo o hexano, y se purificó mediante cristalización en cloroformo. Sólido prácticamente incoloro, p.f. 151-153 °C. Se obtuvieron 20 g (61 %) de cloruro de 4-sulfamoilbenzoilo VI.

#### 25 Ejemplo 4

Preparación de 4-dietilaminoetoxibenzaldehído X [Rodionov, V. H., Javorskaja, E. V., *Zh. Obsc. Chim.* 18, 110 (1948)].

30 A una solución de 18,4 g (0,15 mol) de 4-hidroxibenzaldehído en 100 ml de acetona, se añadieron 27,5 g (0,16 mol) de N,N- dietil-N-(2-cloretil)-amina IX y 22,1 g (0,16 mol) de carbonato de potasio a temperatura ambiente con agitación. Después, la mezcla se agitó intensamente a temperatura de ebullición durante 12 horas. La mezcla se enfrió, se separó el cloruro de potasio, se lavó con acetona. El disolvente se eliminó de la solución mediante destilación en el evaporador rotatorio a vacío. Se obtuvieron 20 g (60,6 %) de 4-dietilaminoetoxibenzaldehído X. Punto de ebullición del fluido incoloro 120-123 °C / 66,50 Pa (0,5 torr),  $n_D^{20} = 1,536$ . La bibliografía [5] indica un punto de ebullición 123-125 °C / 106,40 Pa (0,8 torr),  $n_D^{20} = 1,530$ .

#### 35 Ejemplo 5

Preparación de 4-dietilaminoetoxibencilamina XI [Cossey, H. D., Sharpe, C. J., *J. Chem. Soc.* 4322 (1963). Goldberg, M. W., Moutclair, U., *Schw. Pat.* 365387 (1962)].

40 A la solución de 4-dietilaminoetoxibenzaldehído X en 180 ml de una solución al 10 % de amoníaco en etanol anhidro, se añadieron 4,5 g de RaNi y la mezcla se calentó a 80 °C a la presión de 6,89 MPa (68 atm) en el autoclave en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación durante 12 horas. La mezcla se enfrió, el catalizador se eliminó por filtración, se lavó con etanol. El disolvente se eliminó de la solución mediante destilación y el residuo de la destilación se purificó por destilación a presión reducida. Se obtuvieron 13 g (65 %) de 4-dietilaminoetoxibencilamina XI. Fluido incoloro 138-140 °C / 66,50 Pa (0,5 torr),  $n_D^{20} = 1,520$ . La bibliografía [6,7] indica 130 °C / 39,90 Pa (0,3 torr),  $n_D^{20} = 1,5220$ .

#### 50 Ejemplo 6

Preparación de 4-acetamido-N-(3-morfolinopropil)bencenosulfonamida XIII [Goldberg, M. W., Moutclair, U., patente de EE.UU. 2,879,293 (1959)].

55 A una solución de 2,8 g (0,020 mol) de 3-morfolinopropilamina en 15 ml de acetona, se añadió una solución de 3,3 g (0,024 mol) de carbonato de potasio en 3 ml de agua con agitación. A esta mezcla se añadieron en porciones 5 g (0,021 mol) de cloruro de 4-acetamido-bencenosulfonilo XII a temperatura ambiente durante 15 min. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La mitad del volumen del disolvente se eliminó por destilación, la mezcla se enfrió a 0 °C. El sólido obtenido se separó, se lavó tres veces con 5 ml de agua helada y se secó. Se obtuvieron 4,2 g (62 %) de 4-acetamido-N-(3-morfolinopropil)bencenosulfonamida XIII, sólido incoloro, p.f. 97-98 °C.

#### 60 Ejemplo 7

65 Preparación de 4-amino-N-(3-morfolinopropil)bencenosulfonamida XIV [Goldberg, M. W., Moutclair, U., patente de EE.UU. 2,879,293 (1959)].

La mezcla de 3,4 g (0,001 mol) de 4-acetamido-N-(3-morfolinopropil)benceno sulfonamida XIII y 4 ml de ácido al 17 % se calentó durante 3,5 horas hasta ebullición ligera con agitación. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con cloroformo. El disolvente se eliminó de la solución mediante destilación y el residuo oleoso de la destilación se maceró con éter. Se obtuvieron 2,1 g de (71 %) 4-amino-N-(3-morfolinopropil)bencenosulfonamida XIV. Sólido incoloro, p.f. 96-97 °C. La bibliografía [8] indica 95 °C.

## Ejemplo 8

## Preparación de N-(N,N-dietilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida) (I-1)

En el matraz de tres bocas de 250 ml provisto de termómetro, embudo de adición, agitador magnético, se recogieron 50 ml de tetrahidrofurano anhidro (0,0485 mol), N,N-dietilaminoetilamina IV y 24 g (33 ml) (0,238 mol) de trietilamina. La solución se enfrió a entre 0 y 5 °C y la solución de 12 g (0,0469 mol) de cloruro de 4-sulfamoilbencenosulfonilo V en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro o éter se añadió durante 30 min con enfriamiento y agitación en entre 0 y 15 °C. El sólido se separó. Después, la mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadieron a la solución 100 ml de éter de petróleo, la mezcla se agitó, el producto semisólido se eliminó mediante filtración. Este se trituró con 15 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. El producto sólido se separó, se lavó 2 veces con 10 ml de agua helada y se secó. Purificación con cristalización a partir de la mezcla agua:etanol (2:1). Se obtuvieron 7,4 g (47 %) de N-(N,N-dietilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida) I-1. Sólido incoloro, p.f. 128-130 °C. La sal de amonio se preparó por acidificación a pH = 4 de 5 g (0,015 mol) de esta solución base en 50 ml de metanol con una solución del 10 al 20 % de cloruro de hidrógeno en metanol. Se añadieron 50 ml de éter a la mezcla. El sólido obtenido se eliminó por filtración, se lavó con éter y se purificó con cristalización en la mezcla agua:etanol (3:1). Se obtuvieron 4,6 g (82 %) de sal de amonio del agente I-1. Material sólido incoloro, p.f. 185 a 187 °C.

RMN H del compuesto I-1.HCl

1-1 (sal)  $\delta$  CH<sub>3</sub> 1,166, 1,177, 1,190, t (6 H), CH<sub>2</sub> 3,992, 3,112, 3,123, m (6 H) CH<sub>2</sub> 3,163, 3,169, 3,172 m (2 H) SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 7,653, s (H) Har. 8,036, (4 H) SO<sub>2</sub>-NH 8,383, 8,395, 8,405, t (1 H) NH<sup>+</sup> 10,173, s (1 H).

En lugar de tetrahidrofurano, puede usarse éter (5,6 g) y en lugar de trietilamina, puede usarse N,N'-diisopropiletilamina (DIPEA).

## Ejemplo 9

## Preparación de N-(N,N-dietilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida) (I-2)

Procedimiento como en el Ejemplo 8 (compuesto I-1). Se usaron 6,3 g (0,0485 mol) de N,N-dietilamino-propilamina. Se obtuvieron 7,4 g (47 %) de N-(N,N-dietilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida). Sólido incoloro, p.f. 133-135 °C. Para la preparación de la sal de amonio se utilizaron 5,3 g (0,015 mol) de la base I-2. Se obtuvieron 5,0 g (90,3 %) de la sal de amonio del compuesto I-2. Sólido incoloro, p.f. 198-200 °C.

RMN H:

I-2 (sal)  $\delta$  CH<sub>3</sub> 1,156, 1,180, 1,205, t (6 H) CH<sub>2</sub> 1,780 - 1,800 m (2 H) CH<sub>2</sub> 2,864 - 2,884 m (2 (2 H) CH<sub>2</sub> 2,997, - 3,053 m (6 H) SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 1,648, s (2 H) Har 7,982, 8,011 8,027, 8,057 dd (4 H) SO<sub>2</sub>-NH 8,068, 8,090, 8,094 t (1 H) NH<sup>+</sup> 10,254, s (1 H).

## Ejemplo 10

## Preparación de N-(pirrolidinopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida) (I-4)

Procedimiento como en el Ejemplo 8. Se utilizaron 6,2 g (0,0485 mol) de pirrolidinopropilamina. Se obtuvieron 6,7 g (41,0 %) de N-(pirrolidinopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida). Sólido incoloro, p.f. 120-122 °C. Para la preparación de la sal de amonio se utilizaron 5,5 g (0,0158 mol) de la base I-4. De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8, se obtuvieron 5,2 g (85,8 %) de la sal de amonio del compuesto I-4. Sólido incoloro, p.f. 180-183 °C.

RMN H:

I-4 (sal)  $\delta$  CH<sub>2</sub> 1,835, 1,852, 1,875, 1,904, 1,943, 1,969 m (6 H) CH<sub>2</sub> 2,856 - 2,898 m (4 H) CH<sub>2</sub> 3,044 - 3,113 m (2 H) Har 7,987, 8,015, 8,026, 8,054 dd (4 H) SO<sub>2</sub>-NH 8,079, 8,098, 8,118 t (1 H) NH<sup>+</sup> 10,868 s (1 H).

## Ejemplo 11

## Preparación de N-(morfolinopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida) (I-6)

Procedimiento como en el Ejemplo 8. Se utilizaron 7 g (0,0485 mol) de morfolinopropilamina. Se obtuvieron 8,2 g (48,0 %) de N-(morfolinopropil)-1,4-bis(sulfonamida) I-6. Sólido incoloro, p.f. 121-123 °C.

RMN H:

I-6 (base)  $\delta$  CH<sub>2</sub>-intermedio 1,533, 1,564, 1,574 t (3 H) CH<sub>2</sub> 2,377, m (4 H) CH<sub>2</sub>-N 2,806, 2,818, 2,829 t (2 H) CH<sub>2</sub> 3,557 m (6 H) SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 7,607 s (2H) SO<sub>2</sub>-NH 7,865, s (1 H) Har 7,962, 7,975, 8,010, 8,023 dd (4 H).

Para la preparación de la sal de amonio se utilizaron 6,0 g (0,0173 mol) de la base I-6. Procedimiento como en el Ejemplo 8. Proporcionados 4,9 g (86,0 %) de la sal de amonio del compuesto I-6. Sólido incoloro, p.f. 232-234 °C.

RMN H:

5 I-6 (sal)  $\delta$  CH<sub>2</sub> 1,813 - 1,912 m (2 H) CH<sub>2</sub> 2,823 - 2,881 m (2 H) CH<sub>2</sub> 2,953 - 3,102 m (4 H) CH<sub>2</sub> 3,322 - 3,363 m (2 H) CH<sub>2</sub> 3,731 - 3,964 m (4 H) SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 7,642 s (2 H) Har 8,002, 8,011-8,022, 8,032 dd (4 H) SO<sub>2</sub>-NH 8,053, 8,076, 8,096 t (1 H) NH<sup>+</sup> 10,893 s (1 H).

Ejemplo 12

10 Preparación de N-(4-dietilaminoetoxibenzil)benzeno-1,4-bis(sulfonamida) (I-7)

Procedimiento como en el Ejemplo 8. Se utilizaron 10,8 g (0,0485 mol) de 4-dietilaminoetoxibencilamina XI. Proporcionados 8,6 g (37,7 %) de N-(4-dietilaminoetoxibenzil)benzeno-1,4-bis(sulfonamida) I-7. Sólido incoloro, p.f. 72-74 °C.

15 Para la preparación de la sal de amonio, se utilizó un procedimiento como en el Ejemplo 8. Para la preparación de la sal de amonio, se utilizaron 7,8 g (0,0176 mol) de la base I-7. Se obtuvieron 6,4 g (76,2 %) de la sal de amonio del compuesto I-7. Sólido incoloro, p.f. 92-94 °C.

RMN H:

20 I-7 (sal)  $\delta$  CH<sub>3</sub> 1,217, 1,242, 1,265 t (6 H) CH<sub>2</sub> 3,166 - 3,217 m (4 H) CH<sub>2</sub>-N 3,960, 3,981 d (2 H) CH<sub>2</sub>-O 4,315, 4,318, 4,321 t (2 H) Har (O-fenilo) 6,8 7,380, 7, 6,906, 7, 159, 7, 188 dd (4 H) SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 7,635 s (2H) Har (S-fenilo) 7,961 - 7,971 dd (4 H) SO<sub>2</sub>-NH 8,380, 8,384, 8,387 t (1 H) NH<sup>+</sup> 10,230 s (1 H).

Ejemplo 13

25 Preparación de 4-sulfamoil-N-(N,N-dimetilaminoetil)benzamida (II-1)

En el matraz de tres bocas de 250 ml provisto de termómetro, embudo de adición y agitador, se recogieron 40 ml de tetrahidrofurano o éter, 4,3 g (0,0485 mol) de N,N-dimetilaminoetilamina y 24 g (33 ml) (0,238 mol) de trietilamina o DIPEA (diisopropiletilamina). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de 10,3 g (0,0470 mol) de cloruro de sulfamoilbenzoilo IX en 60 ml tetrahidrofurano o éter durante 30 min en refrigeración y agitación de forma que la temperatura no superó de 0 a 15 °C. Después, la mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 100 ml de éter de petróleo o hexano a la mezcla. El producto semisólido se eliminó por filtración y se maceró con 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio enfriada con hielo. El producto sólido se separó, se lavó una vez con 10 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, 2 veces con agua enfriada con hielo y se purificó con cristalización en la mezcla agua:etanol (2:1). Se obtuvieron 6,1 g (48,0 %) de 4-sulfamoil-N-(2-dimetilaminoetil)benzamida II-1. Sólido incoloro, p.f. 150-151 °C.

RMN H:

40 II-1 (base)  $\delta$  CH<sub>3</sub> 2,182 t (6 H) CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup> 2,389, 2,412, 2,435 t (2 H) CH<sub>2</sub>-NCO 3,356 - 3,376 m (2 H) SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 7,472 s (2 H) SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 7,472 s (2 H) Har 7,871, 7,899, 7,962, 7,991 dd (4 H), CO-NH 8,590, 8,594, 8,958 t (1 H).

La sal de amonio se preparó por acidificación a pH = 5 de 5 g (0,015 mol) de la solución de este compuesto II-1 en 40 ml de una solución de metanol con cloruro de hidrógeno del 10 al 20 %. Se añadieron 80 ml de éter a la mezcla, el sólido se eliminó por filtración y se purificó por cristalización en agua:etanol (1:2). Se obtuvieron 4,5 g (80,4 %) de la sal de amonio del compuesto II-1. Sólido incoloro, p.f. 208-210 °C.

RMN H:

45 II-1 (sal)  $\delta$  CH<sub>3</sub> 2,821 s (6 H) CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup> 3,270, 3,270, 3,278, 3,297 t (2H) CH<sub>2</sub>-NCO 3,630, 3,649, 3,668 t (2 H) SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 7,524 s (2 H) Har 7,896, 7,924, 8,084, 8,113 dd (4 H) CO-NH 9,087, 9,104, 9,123 t (1 H) NH<sup>+</sup> 10,365 s (1 H).

50 Ejemplo 14

Preparación de 4-sulfamoil-N-(N,N-dietilaminoetil)benzamida (II-3)

Procedimiento como en el Ejemplo 13. Se utilizaron 5,6 g (0,0485 mol) de N,N-dietilaminoetilamina. Se obtuvieron 6,2 g (44,0 %) de 4-sulfamoil-N-(2-dietilaminoetil)benzamida. Sólido incoloro, p.f. 174-176 °C.

RMN H:

55 II-3 (base)  $\delta$  CH<sub>3</sub> 0,945, 0,969, 0,993 t (6 H) CH<sub>2</sub> 2,501 - 2,584 m (8 H) SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 7,466 s (2 H) Har 7,873, 7,900, 7,957, 7,985 dd (4 H) CO-NH 8,568, 8,571, 8,574 t (1 H).

60 Para la preparación de la sal de amonio se utilizaron 5,2 g (0,0184 mol) de la base II-3. De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13, se utilizaron 5,1 g (85,4 %) de la sal de amonio del compuesto II-3. Sólido incoloro, p.f. 201-202 °C. RMN H:

65 II-3 (sal)  $\delta$  CH<sub>3</sub> 1,203, 1,233, 1,254 t (6 H) CH<sub>2</sub> 3,161 - 3,203 m (6 H) CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup> 3,66 m (2 H) SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 7,51 s (2 H) Har 7,903, 7,932, 8,084, 8,101 dd (4 H) CO-NH 9,142, 9,173, 9,212 t (1 H) NH<sup>+</sup> 10,383 s (1 H).

## Ejemplo 15

## Preparación de 4-sulfamoil-N-(N,N-dietilaminopropil)benzamida (II-4)

- 5 Procedimiento como en el Ejemplo 13. Se utilizaron 6,2 g (0,0485 mol) de N,N-dietilaminopropilamina. Se obtuvieron 6,2 g (44,0 %) de 4-sulfamoil-N-(N,N-dietilaminopropil)benzamida II-4. Sólido incoloro, p.f. 122-123 °C. Para la preparación de la sal de amonio, se utilizaron 5,2 g (0,0184 mol) de base. De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13, se obtuvieron 5,2 g (85,4 %) de la sal de amonio del compuesto II-4. Sólido incoloro, p.f. 165-167 °C.

RMN H:

- 10 II-4 (sal)  $\delta$  CH<sub>3</sub> 1,173, 1,197, 1,221 t (6 H) CH<sub>2</sub> intermedia 1,900 - 1,958 m (2 H) CH<sub>2</sub> (3,350 - 3,358) m (2 H) SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 7,513 s (2 H) Har 7,887, 7,914, 8,018, 8,045 dd (4 H) CO-NH 8,936, 8,940, 8,944 t (1 H) NH<sup>+</sup> 10,250 s (1 H).

## Ejemplo 16

- 15 Preparación de 4-sulfamoil-N-(morfolinopropil)benzamida (II-6)

Procedimiento como en el Ejemplo 13. Se utilizaron 7,0 g (0,0485 mol) de morfolinopropilamina y 7,3 g (47,7 %) de 4-sulfamoil-N-(morfolinopropil)benzamida II-6. Sólido incoloro, p.f. 196-198 °C.

RMN H:

- 20 II-6 (base)  $\delta$  CH<sub>2</sub> (intermedia) 1,643, 1,666, 1,689, 1,712, 1,736 quintuplete (2 H) CH<sub>2</sub> 2,306 - 2,353 m (6H) CH<sub>2</sub> 3,272 - 3,294 m (2 H) (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> O 3,548, 3,564, 3,580 t (4 H) SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 7,477 s (2 H) Har 7,874, 7,880, 7,897, 7,903, 7,971-7,987, 7,994 m (4 H) CO-NH 8,644, 8,662, 8,680 t (1 H).

- 25 Para la preparación de la sal de amonio, se utilizaron 6,0 g (0,0183 mol) de la base II-6. De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13, se utilizaron 5,9 g (88,0 %) de la sal de amonio del compuesto II-6. Sólido incoloro, p.f. 196-198 °C.

RMN H:

- 30 II-6 (sal)  $\delta$  CH<sub>2</sub> 1,963 - 2,040 m (2 H) CH<sub>2</sub> 2,991 - 3,152 m (4 H) SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 7,510 s (2 H) Har 7,892, 7,923, 8,021-8,053 dd (4 H) CO-NH 8,912, 8,933, 8,952 t (1 H) NH<sup>+</sup> 10,992 s (1 H).

## Ejemplo 17

## Preparación de 4-[N-(morfolinopropil)sulfamoil]fenilsulfamoilbenzamida; (II-7)

- 35 Procedimiento como en el Ejemplo 13. Se utilizaron 14,6 g (0,0485 mol) de 4-amino-N-(morfolinopropil)-benceno-sulfonamida XIII y se obtuvieron 10,1 g (44,5 %) de 4-sulfamoil-N-[4-(morfolinopropil)aminosulfonilfenil]benzamida II-7. Aceite de color amarillo pálido.

RMN H:

- 40 II-7 (base)  $\delta$  CH<sub>2</sub> 1,493, 1,522, 1,543 t (2 H) CH<sub>2</sub> 3,510 - 3,542 m (6 H) SO<sub>2</sub>-NH 7,502, 7,523, 7,541 t (1 H) SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 7,562 s (1 H) Har (CO-fenilo) 7,776, 1,805, 8,109, 8,137 dd (4 H) Har (N-fenilo) 7,961, 7,973, 7,990, 8,003 dd (4 H) CO-NH 10,763 s (1 H).

- 45 Para la preparación de la sal de amonio, se utilizaron 8,0 g (0,0166 mol) de la base II-7. De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13, se obtuvieron 7,0 g (81,4 %) de la sal de amonio del compuesto II-7. Sólido incoloro, p.f. 201-202 °C. RMN H:

- II-7 (sal) CH<sub>2</sub>(intermedia) 1,815, 1,840, 1,865 t (2 H) CH<sub>2</sub> 2,780, 2,802, 2,823, 2,844 m (2 H) CH<sub>2</sub> 3,921, 3,960 d (2 H) SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 7,500 s (2 H), SO<sub>2</sub>-NH 7,706, 7,746 t (1 H) Har (CO-fenilo) 7,796, 7,825, 8,126, 8,154 dd (4 H) Har (N-fenilo) 7,962, 7,990, 8,005, 8,035 dd (4 H) NH<sup>+</sup> 10,568 s (1 H) CO-NH 10,842 s (1 H).

- 50 Ejemplo 18

## Preparación de N,N-dietilaminoetil-(4-sulfamoilbenzoato) II-8

- 55 Procedimiento como en el Ejemplo 13. Se utilizaron 5,7 g (0,0485 mol) de N,N-dietilaminoetanol. Se obtuvieron 6,1 g (43,3 %) de N,N-dietilaminoetil-(4-sulfamoilbenzoato) II-8. Sólido incoloro, p.f. 159-160 °C. Para la preparación de la sal de amonio, se utilizaron 5,1 g (0,017 mol) de la base II-8. De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13, se obtuvieron 4,4 g (77,2 %) de la sal de amonio del compuesto II-8. Sólido incoloro, p.f. 185-186 °C.

RMN H:

- 60 II-8 (sal)  $\delta$  CH<sub>3</sub> 1,242, 1,273, 1,291 t (3 H) CH<sub>2</sub> 3,203 - 3,242 m (4 H) CH<sub>2</sub> 3,522 - 3,541 m (2 H) CH<sub>2</sub> 4,653 - 4,702 m (2H) SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> 7,621 s (1 H) Har 7,962, 7,993, 8,210, 8,243 dd (4 H) NH<sup>+</sup> 10,633 s (1 H).

## Ejemplo 19

## Resultados de eficacia de los ensayos

- 65

La eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención está respaldada por los resultados de los ensayos farmacológicos.

5 El perfil farmacológico básico de los compuestos de la fórmula general (I), que se centró en la determinación de los cambios en la presión intraocular, se evaluó en condiciones *in vivo*. Además del posible efecto terapéutico principal, también se controlaron las respuestas secundarias relacionadas. En los experimentos, se utilizaron animales de laboratorio de la especie chinchilla, ya que la normotensión ocular de esta especie animal proporciona la mejor reactividad. Se utilizaron, como modelo animal, chinchillas macho adultas (con una edad comprendida entre un año y un año y medio), de 2000-3500 g, examinadas por un veterinario, que carecían de síntomas de la enfermedad y que  
10 crecieron en condiciones normalizadas. Las soluciones de los compuestos ensayados de la fórmula general (I) siempre fueron recién preparadas. El agua destilada se utilizó como control. Se utilizó el aparato de medida Tono-Pen®XL de Medtronic XOMED para medir la presión intraocular. Los valores de presión intraocular se expresaron en Torr (mmHg). El primer día del experimento, las soluciones de los compuestos ensayados de la fórmula general (I) se aplicaron dos veces al día, específicamente a las 8,00 a.m. y las 2,00 p.m. El segundo día del  
15 experimento, la aplicación siguió siendo 30<sup>th</sup> hora (es decir, el segundo día a las 2,00 p.m.).

La solución de cada compuesto siempre se aplicó en una cantidad de 2 gotas en el saco conjuntival derecho. El ojo izquierdo sirvió como control. En el saco conjuntival de este ojo (izquierdo), se aplicaron el mismo número de gotas (2 gotas) de agua destilada. El agua destilada sirvió como placebo.  
20

En el saco conjuntival de ambos ojos se administró una gota del anestésico local (oxibuprocaina) y se masajó cuidadosamente con movimientos circulares (1-2), antes de medir la actividad intraocular tanto de la solución del compuesto como la del agua destilada.

25 En todas las mediciones se mantuvieron los requisitos habituales. Las mediciones comenzaron por la mañana a las 7,00 a.m. Las mediciones se llevaron a cabo con el aparato Tono-Pen® XL mediante un toque perpendicular de la sonda sobre la córnea del conejo, cinco veces de forma sucesiva. La medición se llevó a cabo en ambas córneas (ojos derecho e izquierdo) antes de la administración de la muestra. De este modo se obtuvieron los valores normales de la presión intraocular de ambos ojos, derecho e izquierdo. A continuación, a las 8,00 a.m. 2 gotas del compuesto a ensayar se aplicaron en el ojo derecho y 2 gotas de agua destilada se aplicaron en el ojo izquierdo.  
30

Se llevaron a cabo mediciones adicionales después de una hora y media (a las 8,30 a.m.), después de una hora (a las 9,00 a.m.), después de cuatro horas (a las 12,00), después de siete horas (a las 3,00 p.m.), después de 25 horas (en el segundo día a las 9,00 a.m.) y después de 31 horas desde la aplicación en el ojo derecho (en el segundo día a las 3,00 p.m.). Los cambios en la presión intraocular en el ojo izquierdo del conejo tras la aplicación de placebo, es decir 2 gotas de agua destilada, se controlaron en los mismos intervalos de tiempo. Además, volvieron a aplicarse 2 gotas del compuesto de ensayo en el ojo derecho y 2 gotas de agua destilada en el ojo izquierdo al mismo número de conejos el primer día a las 2,00 p.m. (es decir, 6 horas desde la aplicación de la primera dosis del compuesto) y el segundo día del experimento a las 2,00 p.m. (es decir en la 30<sup>a</sup> hora del experimento). De este modo, se pueden monitorizar los  
35 cambios ocasionados por la administración repetida del compuesto. Para cada compuesto y cada concentración, se llevaron a cabo 10 experimentos independientes.  
40

Durante los experimento no se observaron efectos secundarios negativos.

45 Las tablas muestran los valores numéricos absolutos obtenidos en la monitorización del compuesto I-4 a la concentración de 2 % y 2,5 % y del compuesto II-4 a la concentración de 1 % para los intervalos de tiempo determinados.

n		Valores de presión intraocular medidos [Torr (mmHg)]																							
		N		0,5 h		1h		4h		7h		25h		31h											
		OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD										
1	14	14	11	11	16	14	11	7	5	11	12	11	11	11											
2	14	15	9	9	9	11	7	6	5	9	9	9	9	8											
3	12	13	13	12	10	10	8	7	6	11	12	12	12	10											
4	16	14	13	15	15	13	7	12	7	13	12	13	12	14											
5	12	14	12	9	9	12	8	7	6	13	15	14	14	9											
6	10	11	6	7	12	8	9	8	10	9	8	12	9	9											
7	10	12	9	7	9	9	8	8	8	11	9	13	10	10											
8	12	13	8	8	10	9	8	7	8	8	9	9	9	9											
9	10	13	8	9	10	9	10	9	8	10	9	12	11	11											
10	10	10	9	9	9	8	9	12	10	9	12	13	13	13											
Promedio	12	12,9	9,8	9,6	10,9	10,3	8,5	8,4	7,4	7,3	10,4	10,7	11,6	10,4											
DE	2,11	1,52	2,35	2,46	2,60	2,11	1,27	2,07	1,26	1,83	1,71	2,21	2,01	1,90											
EE ±	0,67	0,48	0,74	0,78	0,82	0,67	0,40	0,65	0,40	0,58	0,54	0,70	0,64	0,60											
p(ensayo de la t) frente a N			0,003	0,001	0,069	0,000	0,002	0,000	0,001	0,000	0,018	0,009	0,345	3,009											
p(ensayo de la t) frente a D		0,144		0,427		0,289		0,449		0,444		0,369		0,093											
Compuesto 1-4, concentración del 2 %																									
N - valor normal antes de la aplicación																									
D - desviación estándar																									
EE - error estándar del promedio																									
n		Ojo izquierdo OD - ojo derecho																							
		N		0,5 h		1h		4h		7h		25h		31h											
		OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD										
1	15	14	10	9	9	10	13	11	8	8	12	15	8	3											
2	14	15	10	12	12	9	12	10	10	10	13	13	10	16											
3	12	12	12	9	18	13	12	13	15	11	13	14	12	13											
4	13	14	16	16	13	16	12	11	14	16	13	13	16	15											
n		Ojo izquierdo OD - ojo derecho																							
		N		0,5 h		1h		4h		7h		25h		31h											
		OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD										
5	13	16	12	11	8	11	12	9	10	9	13	15	12	12											
6	14	16	10	10	9	9	10	10	6	7	12	11	9	9											
7	18	17	9	11	11	10	8	8	7	9	10	12	10	9											
18	18	18	10	10	10	9	9	9	8	9	13	12	13	10											
9	16	15	12	12	9	9	9	9	8	8	13	12	9	9											
10	18	16	10	10	11	9	13	11	11	9	13	13	12	10											
Promedio	15,1	15,3	11,1	11	11	10,5	11	10,1	9,7	9,6	12,5	13	11,1	11,2											
DE	2,28	1,70	2,02	2,05	2,91	2,32	1,83	1,45	2,95	2,50	0,97	1,33	2,38	2,66											
EE ±	0,72	0,54	0,64	0,65	0,92	0,73	0,58	0,46	0,93	0,79	0,31	0,42	0,75	0,84											
p(ensayo de la t) frente a N			0,005	0,000	0,008	0,001	0,003	0,000	0,002	0,000	0,008	0,011	0,003	0,003											

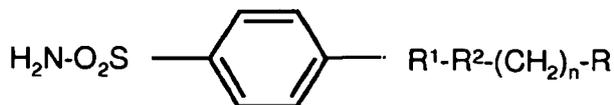
p (ensayo de la t) I frente a D	0,413	0,457	0,338	0,119	0,468	0,175	0,465								
Compuesto I-4, concentración del 2,5 %															
N - valor normal antes de la aplicación															
DE - desviación estándar															
EE - error estándar del promedio															
1	14	11	10	12	14	8	7	6	13	12	11	10			
2	18	12	9	11	9	8	8	8	13	12	12	9			
3	13	12	10	12	8	8	6	7	14	12	11	11			
4	18	18	14	13	12	12	11	13	14	14	16	14			
5	17	15	14	15	12	12	13	11	12	12	14	14			
6	11	10	9	11	12	10	8	9	11	12	10	9			
7	16	11	8	11	7	10	12	8	11	13	10	10			
n	N														
	0,5H														
	1h			4h			7h			25h			31h		
	OI	OD													
8	15	16	13	11	13	10	11	10	9	9	16	16	12	12	
9	15	17	12	11	13	10	11	9	10	9	16	18	10	10	
10	18	26	12	10	12	10	11	11	11	11	15	13	12	12	
Promedio	15,5	15,8	12,6	10,6	12,3	10,4	10,1	9,6	9,3	9,1	13,5	13,7	11,3	11,1	
SD	2,37	4,42	2,32	2,01	1,25	2,12	1,60	2,17	1,95	2,33	1,84	2,16	1,25	1,85	
ES ±	0,75	1,40	0,73	0,64	0,40	0,67	0,50	0,69	0,62	0,74	0,58	0,68	0,40	0,59	
p (ensayo de la t) frente a															
p (ensayo de la t) I frente a D		0,426		0,002	0,001	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,021	0,080	0,000	0,002	
Compuesto II-4, concentración del 1 %															
N - valor normal antes de la aplicación															
DE - desviación estándar															
EE - error estándar del promedio															
	N														
	0,5H														
	1h			4h			7h			25h			31h		
	OI	OD													
8	15	16	13	11	13	10	11	10	9	9	16	16	12	12	
9	15	17	12	11	13	10	11	9	10	9	16	18	10	10	
10	18	26	12	10	12	10	11	11	11	11	15	13	12	12	
Promedio	15,5	15,8	12,6	10,6	12,3	10,4	10,1	9,6	9,3	9,1	13,5	13,7	11,3	11,1	
SD	2,37	4,42	2,32	2,01	1,25	2,12	1,60	2,17	1,95	2,33	1,84	2,16	1,25	1,85	
ES ±	0,75	1,40	0,73	0,64	0,40	0,67	0,50	0,69	0,62	0,74	0,58	0,68	0,40	0,59	
p (ensayo de la t) frente a															
p (ensayo de la t) I frente a D		0,426		0,001	0,002	0,001	0,003	0,000	0,000	0,000	0,021	0,080	0,000	0,002	
Compuesto II-4, concentración del 1 %															
N - valor normal antes de la aplicación															
DE - desviación estándar															
EE - error estándar del promedio															
	N														
	0,5H														
	1h			4h			7h			25h			31h		
	OI	OD													
8	15	16	13	11	13	10	11	10	9	9	16	16	12	12	
9	15	17	12	11	13	10	11	9	10	9	16	18	10	10	
10	18	26	12	10	12	10	11	11	11	11	15	13	12	12	
Promedio	15,5	15,8	12,6	10,6	12,3	10,4	10,1	9,6	9,3	9,1	13,5	13,7	11,3	11,1	
SD	2,37	4,42	2,32	2,01	1,25	2,12	1,60	2,17	1,95	2,33	1,84	2,16	1,25	1,85	
ES ±	0,75	1,40	0,73	0,64	0,40	0,67	0,50	0,69	0,62	0,74	0,58	0,68	0,40	0,59	
p (ensayo de la t) frente a															
p (ensayo de la t) I frente a D		0,426		0,001	0,002	0,001	0,003	0,000	0,000	0,000	0,021	0,080	0,000	0,002	
Compuesto II-4, concentración del 1 %															
N - valor normal antes de la aplicación															
DE - desviación estándar															
EE - error estándar del promedio															
	N														
	0,5H														
	1h			4h			7h			25h			31h		
	OI	OD													
8	15	16	13	11	13	10	11	10	9	9	16	16	12	12	
9	15	17	12	11	13	10	11	9	10	9	16	18	10	10	
10	18	26	12	10	12	10	11	11	11	11	15	13	12	12	
Promedio	15,5	15,8	12,6	10,6	12,3	10,4	10,1	9,6	9,3	9,1	13,5	13,7	11,3	11,1	
SD	2,37	4,42	2,32	2,01	1,25	2,12	1,60	2,17	1,95	2,33	1,84	2,16	1,25	1,85	
ES ±	0,75	1,40	0,73	0,64	0,40	0,67	0,50	0,69	0,62	0,74	0,58	0,68	0,40	0,59	
p (ensayo de la t) frente a															
p (ensayo de la t) I frente a D		0,426		0,001	0,002	0,001	0,003	0,000	0,000	0,000	0,021	0,080	0,000	0,002	
Compuesto II-4, concentración del 1 %															
N - valor normal antes de la aplicación															
DE - desviación estándar															
EE - error estándar del promedio															

Utilización industrial

5 Las sulfonamidas sustituidas de la fórmula general I son útiles como compuestos activos para la fabricación de composiciones farmacéuticas, fármacos, para medicina tanto humana como veterinaria, especialmente como agentes contra el glaucoma. Son inhibidores eficaces de la carboanhidrasa y por tanto pueden tener un amplio uso en el tratamiento de todas las enfermedades, donde sea necesario para inhibir esta enzima.

## REIVINDICACIONES

1. Uso de sulfonamidas sustituidas que tienen la fórmula general (I)



5

en la que:

- 10 si  $\text{R}^1$  es CO, entonces  $\text{R}^2$  es NH u O, y  
 si  $\text{R}^1$  es  $\text{SO}_2$ , entonces  $\text{R}^2$  es NH; y  
 R incluye un grupo di-alkilamino  $\text{C}_{1-4}$  terciario, donde los restos alquilo son iguales o diferentes, o un grupo amino, cuyos restos alquilo forman conjuntamente un anillo saturado de 5, 6 y 7 miembros, o sus extremos están unidos por el heteroátomo O, o  
 15 R es 4-(N,N-dietilaminoetoxi)encilo cuando  $\text{R}^1$  es  $\text{SO}_2$  y  $\text{R}^2$  es NH; o  
 R es 4-[N-(morfolinopropil)sulfamoil]fenilo cuando  $\text{R}^1$  es CO y  $\text{R}^2$  es NH; y  
 n es un número de átomos de carbono de la cadena alifática enlazadora, donde n es 0, 2 o 3,

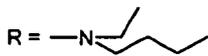
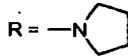
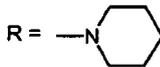
y/o sales, hidratos o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma.

20

2 Uso de sulfonamidas sustituidas que tienen la fórmula general (I), de acuerdo con la reivindicación 1, en las que cuando

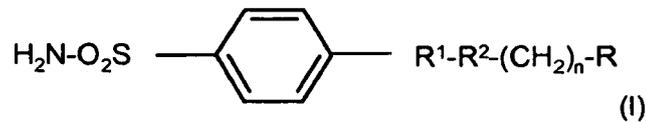
- 25  $\text{R}^1$  es CO,  
 $\text{R}^2$ , R y n se muestran en la siguiente Tabla:

$\text{R} = \text{---N---}$	n = 2, 3	$\text{R}^2 = \text{NH}$ $\text{R}^2 = \text{O}$
$\text{R} = \text{---N---}$	n = 2, 3	$\text{R}^2 = \text{NH}$ $\text{R}^2 = \text{O}$
$\text{R} = \text{---N---}$	n = 2, 3	$\text{R}^2 = \text{NH}$ $\text{R}^2 = \text{O}$
$\text{R} = \text{---N---}$	n = 2, 3	$\text{R}^2 = \text{NH}$ $\text{R}^2 = \text{O}$
$\text{R} = \text{---C}_6\text{H}_4\text{---SO}_2\text{---NH---}$	n = 0	$\text{R}^2 = \text{NH}$ $\text{R}^2 = \text{O}$
$\text{R} = \text{---N---}$	n = 2	$\text{R}^2 = \text{NH}$ $\text{R}^2 = \text{O}$
$\text{R} = \text{---N---}$	n = 2, 3	$\text{R}^2 = \text{O}$ $\text{R}^2 = \text{NH}$
$\text{R} = \text{---N---}$	n = 2, 3	$\text{R}^2 = \text{O}$ $\text{R}^2 = \text{NH}$
$\text{R} = \text{---N---}$	n = 2, 3	$\text{R}^2 = \text{O}$ $\text{R}^2 = \text{NH}$
$\text{R} = \text{---N---}$	n = 2, 3	$\text{R}^2 = \text{O}$ $\text{R}^2 = \text{NH}$
$\text{R} = \text{---N---}$	n = 2,3	$\text{R}^2 = \text{O}$ $\text{R}^2 = \text{NH}$

$R = -N$ 	$n = 2, 3$	$R^2 = O$ $R^2 = NH$
$R = -N$ 	$n = 2, 3$	$R^2 = O$ $R^2 = NH$
$R = -N$ 	$n = 2, 3$	$R^2 = O$ $R^2 = NH$

y/o sales, hidratos o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma.

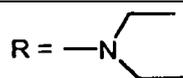
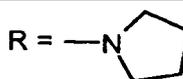
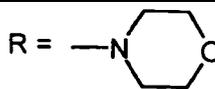
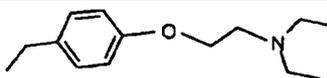
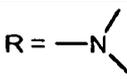
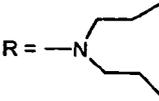
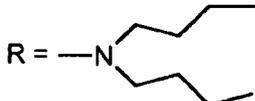
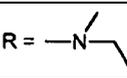
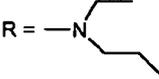
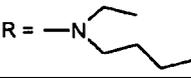
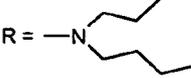
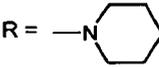
- 5 3 Uso de sulfonamidas sustituidas que tienen la fórmula general (I), de acuerdo con la reivindicación 1,



en la que

10

$R^1$  es  $SO_2$ ,  
 $R^2$  es NH, y  
R y n se muestran en la siguiente Tabla:

$R = -N$ 	$n = 2, 3$
$R = -N$ 	$n = 2, 3$
$R = -N$ 	$n = 2, 3$
$R =$ 	$n = 0$
$R = -N$ 	$n = 2, 3$
$R = -N$ 	$n = 2, 3$
$R = -N$ 	$n = 2, 3$
$R = -N$ 	$n = 2, 3$
$R = -N$ 	$n = 2, 3$
$R = -N$ 	$n = 2, 3$
$R = -N$ 	$n = 2, 3$
$R = -N$ 	$n = 2, 3$

y/o sales, hidratos o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma.

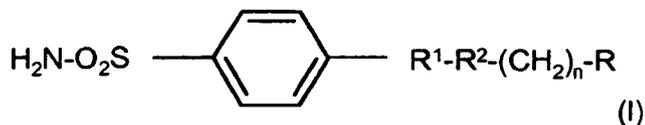
4 Uso de sulfonamidas sustituidas de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores que tienen la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionadas del grupo:

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- N-(N,N-Dietilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-1),
  - N-(N,N-Dietilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-2),
  - N-(Pirrolidinoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-3),
  - N-(Pirrolidinopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-4),
  - N-(Morfolinoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-5),
  - N-(Morfolinopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-6),
  - N-(4-Dietilaminoetoxibenzil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-7),
  - N-(Dimetilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-8),
  - N-(Dimetilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-9),
  - N-(N,N-Dipropilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-10),
  - N-(N,N-Dipropilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-11),
  - N-(N,N-Dibutilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-12),
  - N-(N,N-Dibutilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-13),
  - N-(N-Metil-N-etilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-14),
  - N-(N-Metil-N-etilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-15),
  - N-(N-Etil-N-propilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-16),
  - N-(N-Etil-N-propilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-17),
  - N-(N-Etil-N-butilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-18),
  - N-(N-Etil-N-butilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-19),
  - N-(N-Propil-N-butilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-20),
  - N-(N-Propil-N-butilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-21),
  - N-(Piperidinoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-22),
  - N-(Piperidinopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-23),
  - 4-Sulfamoil-N-(N,N-dimetilaminoetil)benzamida; (II-1),
  - 4-Sulfamoil-N-(N,N-dimetilaminopropil)benzamida; (II-2),
  - 4-Sulfamoil-N-(N,N-dietilaminoetil)benzamida; (II-3),
  - 4-Sulfamoil-N-(N,N-dietilaminopropil)benzamida; (II-4),
  - 4-Sulfamoil-N-(morfolinoetil)benzamida; (II-5),
  - 4-Sulfamoil-N-(morfolinopropil)benzamida; (II-6),
  - 4-[N-(Morfolinopropil)sulfamoil]fenilsulfamoilbenzamida; (II-7),
  - (N,N-Dietilaminoetil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-8),
  - (N,N-Dietilaminopropil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-9),
  - (N,N-Dipropilaminoetil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-10),
  - (N,N-Dipropilaminopropil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-11),
  - 4-Sulfamoil-N-(N,N-dipropilaminoetil)benzamida; (II-12),
  - 4-Sulfamoil-N-(N,N-dipropilaminopropil)benzamida; (II-13),
  - (N,N-Dibutilaminoetil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-14),
  - (N,N-Dibutilaminopropil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-15),
  - 4-Sulfamoil-N-(N,N-dibutilaminoetil)benzamida; (II-16),
  - 4-Sulfamoil-N-(N,N-dibutilaminopropil)benzamida; (II-17),
  - (N-Metil-N-etilaminoetil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-18),
  - (N-Metil-N-etilaminopropil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-19),
  - 4-Sulfamoil-N-(N-metil-N-etilaminoetil)benzamida; (II-20),
  - 4-Sulfamoil-N-(N-metil-N-etilaminopropil)benzamida; (II-21),
  - (N-Etil-N-propilaminoetil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-22),
  - (N-Etil-N-propilaminopropil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-23),
  - 4-Sulfamoil-N-(N-etil-N-propilaminoetil)benzamida; (II-24),
  - 4-Sulfamoil-N-(N-etil-N-propilaminopropil)benzamida; (II-25),
  - (N-Propil-N-butilaminoetil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-26),
  - (N-Propil-N-butilaminopropil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-27),
  - 4-Sulfamoil-N-(N-propil-N-butilaminoetil)benzamida; (II-28),
  - 4-Sulfamoil-N-(N-propil-N-butilaminopropil)benzamida; (II-29),
  - (N-Etil-N-butilaminoetil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-30),
  - (N-Etil-N-butilaminopropil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-31),
  - 4-Sulfamoil-N-(N-etil-N-butilaminoetil)benzamida; (II-32),
  - 4-Sulfamoil-N-(N-etil-N-butilaminopropil)benzamida; (II-33),
  - (Pirrolidinoetil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-34),
  - (Pirrolidinopropil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-35),
  - 4-Sulfamoil-N-(pirrolidinoetil)benzamida; (II-36),
  - 4-Sulfamoil-N-(pirrolidinopropil)benzamida; (II-37),

(Piperidinoetil)-4-sulfamoilbenzoato; (II-38),  
 (Piperidinopropil)4-sulfamoilbenzoato; (II-39),  
 4-Sulfamoil-N-(piperidinoetil)benzamida; (II-40),  
 4-Sulfamoil-N-(piperidinopropil)benzamida; (II-41).

5

5. Sulfonamidas sustituidas que tienen la fórmula general (I)



en la que:

10

R<sup>1</sup> es SO<sub>2</sub>

R<sup>2</sup> es NH, y

R y n se muestran en la siguiente Tabla:

$\text{R} = -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	n = 2, 3
$\text{R} = -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	n = 2, 3
$\text{R} = -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	n = 2,3
$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	n = 0
$\text{R} = -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	n = 2, 3
$\text{R} = -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	n = 2, 3
$\text{R} = -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	n = 2, 3
$\text{R} = -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	n = 2, 3
$\text{R} = -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	n = 2, 3
$\text{R} = -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	n = 2, 3
$\text{R} = -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	n = 2, 3
$\text{R} = -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	n = 2, 3
$\text{R} = -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	n = 2, 3
$\text{R} = -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	n = 2, 3

15

y/o sales, hidratos o solvatos fisiológicamente aceptables de las mismas.

6. Sulfonamidas sustituidas que tienen la fórmula general (I), de acuerdo con la reivindicación 5, que es:

20

N-(N,N-Dietilaminoetil)benzeno-1,4-bis(sulfonamida); (I-1),

N-(N,N-Dietilaminopropil)benzeno-1,4-bis(sulfonamida); (I-2),

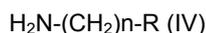
- 5 N-(Pirrolidinoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-3),  
 N-(Pirrolidinopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-4),  
 N-(Morfolinoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-5),  
 N-(Morfolinopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-6),  
 N-(4-Dietilaminoetoxibenzil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-7),  
 N-(Dimetilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-8),  
 N-(Dimetilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-9),  
 N-(N,N-Dipropilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-10),  
 N-(N,N-Dipropilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-11),  
 10 N-(N,N-Dibutilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-12),  
 N-(N,N-Dibutilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-13),  
 N-(N-Metil-N-etilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-14),  
 N-(N-Metil-N-etilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-15),  
 N-(N-Etil-N-propilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-16),  
 15 N-(N-Etil-N-propilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-17),  
 N-(N-Etil-N-butilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-18),  
 N-(N-Etil-N-butilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-19),  
 N-(N-Propil-N-butilaminoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-20),  
 N-(N-Propil-N-butilaminopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-21),  
 20 N-(Piperidinoetil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-22),  
 N-(Piperidinopropil)benceno-1,4-bis(sulfonamida); (I-23).

7. Sulfonamida sustituida de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 5 o 6 y/o sales, hidratos o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos, para su uso como inhibidores de la carboanhidrasa, tales como agentes contra el glaucoma.

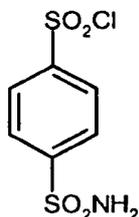
8. Una composición farmacéutica para su uso en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades, caracterizada por que comprende sulfonamida sustituida de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 5 o 6 y/o sales, hidratos o solvatos fisiológicamente aceptables de las mismas, como el compuesto activo y el vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada por que comprende adicionalmente un agente activo adicional para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades, especialmente para el tratamiento de enfermedades oculares, seleccionado entre el grupo que consiste en simpaticomiméticos como brimonidina, clonidina, apraclonidina; parasimpaticomiméticos como pilocarpina, carbachol; betabloqueantes como timolol, betaxolol, levobunolol; y análogos de prostagladina como latanoprost, bimatoprost, travaprost; y otros agentes contra el glaucoma como guanotidina o dapiprazol.

10. Un procedimiento para preparar los compuestos que tienen la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que la amina de la fórmula general (IV)



en la que R es como se ha definido en la reivindicación 5, se trata con cloruro de 4-sulfamoilbencenosulfonilo de la fórmula (V)



(V)

en un disolvente orgánico, en presencia de un exceso de base a la temperatura de 0 a 20 °C, en el que una reacción nucleófila proporciona la 1,4-bis sulfonamida sustituida.

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado por que** se utilizan tetrahidrofurano o éter como disolventes orgánicos y se utiliza trietilamina como base.