

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 846 154**

51 Int. Cl.:

C07D 277/28 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2007** **E 17191765 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2020** **EP 3323815**

54 Título: **Inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa humana y métodos de uso**

30 Prioridad:

27.06.2006 US 816730 P

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

28.07.2021

73 Titular/es:

AERPIO PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
9987 Carver Road, Suite 420
Cincinnati, OH 45242, US

72 Inventor/es:

GRAY, JEFFREY LYLE;
CLARK, CYNTHIA MONESA;
AMARASINGHE, KANDE K.D.;
MAIER, MATTHEW BRIAN y
NICHOLS, RYAN

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 846 154 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

Inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa humana y métodos de uso

5 Campo de la descripción

La presente descripción se refiere a compuestos eficaces como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP- β) que regulan de este modo la angiogénesis. La presente descripción se refiere además a composiciones que comprenden dichos inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP- β), y a su uso para regular la angiogénesis.

Antecedentes de la descripción

La angiogénesis, el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura preexistente, juega un papel importante en una amplia gama de procesos fisiológicos y patológicos (Nguyen, L.L. y otros, Int. Rev. Cytol., 204, 1-48, (2001)). La angiogénesis es un proceso complejo, mediado por la comunicación entre las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos y su entorno circundante. En las primeras etapas de la angiogénesis, las células del tejido o tumorales producen y secretan factores de crecimiento proangiogénicos en respuesta a estímulos ambientales como la hipoxia. Estos factores se difunden a las células endoteliales cercanas y estimulan los receptores que conducen a la producción y secreción de proteasas que degradan la matriz extracelular circundante. Las células endoteliales activadas comienzan a migrar y proliferar en el tejido circundante hacia la fuente de estos factores de crecimiento (Bussolino, F., Trends Biochem. Sci., 22, 251-256, (1997)). Las células endoteliales dejan de proliferar y se diferencian en estructuras tubulares, que es la primera etapa en la formación de vasos sanguíneos maduros y estables. Posteriormente, las células periendotheliales, como los pericitos y las células del músculo liso, se incorporan al vaso recién formado en una etapa adicional hacia la maduración del vaso.

La angiogénesis está regulada por un equilibrio de factores proangiogénicos y antiangiogénicos naturales. El factor de crecimiento del endotelio vascular, el factor de crecimiento de fibroblastos y la angiopoyetina representan algunos de los muchos factores de crecimiento proangiogénicos potenciales. Estos ligandos se unen a sus respectivos receptores tirosina quinasas en la superficie de la célula endotelial y transducen señales que promueven la migración y proliferación celular. Si bien se han identificado muchos factores reguladores, los mecanismos moleculares de este proceso aún no se comprenden completamente.

Hay muchos estados de enfermedad provocados por una angiogénesis persistente no regulada o regulada incorrectamente. En tales estados de enfermedad, la angiogénesis no regulada o regulada incorrectamente puede causar una enfermedad particular o exacerbar una condición patológica existente. Por ejemplo, la neovascularización ocular se ha implicado como la causa más común de ceguera y subyace en la patología de aproximadamente 20 enfermedades oculares. En ciertas condiciones previamente existentes, como la artritis, los vasos sanguíneos capilares recién formados invaden las articulaciones y destruyen el cartílago. En la diabetes, los nuevos capilares formados en la retina invaden el humor vítreo, provocando hemorragia y ceguera. Tanto el crecimiento como la metástasis de los tumores sólidos pueden ser además dependientes de la angiogénesis (Folkman y otros "Tumor Angiogenesis", Capítulo 10, 206-32, en The Molecular Basis of Cancer, Mendelsohn y otros, Editorial, W.B. Saunders, (1995)). Se demostró que los tumores que se agrandan a más de 2 mm de diámetro deben obtener su propio suministro de sangre y lo hacen induciendo el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos capilares. Después de que estos nuevos vasos sanguíneos se incrustan en el tumor, proporcionan nutrientes y factores de crecimiento esenciales para el crecimiento del tumor, así como un medio para que las células tumorales entren en la circulación y hagan metástasis en sitios distantes, como el hígado, los pulmones o los huesos (Weidner, New Eng. J. Med., 324, 1, 1-8 (1991)). Cuando se usan como fármacos en animales portadores de tumores, los inhibidores naturales de la angiogénesis pueden prevenir el crecimiento de tumores pequeños (O'Reilly y otros, Cell, 79, 315-28 (1994)). En algunos protocolos, la aplicación de tales inhibidores conduce a la regresión y latencia del tumor incluso después de la interrupción del tratamiento (O'Reilly y otros, Cell, 88, 277-85 (1997)). Además, el suministro de inhibidores de la angiogénesis a ciertos tumores puede potenciar su respuesta a otros regímenes terapéuticos (Teischer y otros, Int. J. Cancer, 57, 920-25 (1994)).

Aunque muchos estados de enfermedad son estimulados por la angiogénesis persistente no regulada o regulada incorrectamente, algunos estados de enfermedad pueden tratarse aumentando la angiogénesis. El crecimiento y la reparación de tejidos son eventos biológicos en donde se producen la proliferación celular y la angiogénesis. Por tanto, un aspecto importante de la reparación de heridas es la revascularización del tejido dañado mediante angiogénesis.

Las heridas crónicas que no se curan son una de las principales causas de morbilidad prolongada en la población humana anciana. Este es especialmente el caso de pacientes postrados en cama o diabéticos que desarrollan úlceras cutáneas graves que no cicatrizan. En muchos de estos casos, el retraso en la curación es el resultado de un suministro de sangre inadecuado, ya sea como resultado de una presión continua o de un bloqueo vascular. La mala circulación capilar debido a la aterosclerosis de las pequeñas arterias o la estasis venosa contribuye a la falla en la reparación del tejido dañado. Tales tejidos a menudo se infectan con microorganismos que proliferan sin ser

atacados por los sistemas de defensa innatos del cuerpo que requieren tejido bien vascularizado para eliminar eficazmente los organismos patógenos. Como resultado, la mayoría de las intervenciones terapéuticas se centran en restaurar el flujo sanguíneo a los tejidos isquémicos, lo que permite que los nutrientes y los factores inmunológicos accedan al sitio de la herida.

Las lesiones ateroscleróticas en vasos grandes pueden causar isquemia tisular que podría mejorarse modulando el crecimiento de vasos sanguíneos en el tejido afectado. Por ejemplo, las lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias pueden causar angina e infarto del miocardio que podrían prevenirse si se pudiera restaurar el flujo sanguíneo estimulando el crecimiento de arterias colaterales. De manera similar, las lesiones ateroscleróticas en las arterias grandes que irrigan las piernas pueden causar isquemia en el músculo esquelético lo cual limita la movilidad y, en algunos casos, requiere amputación, lo cual también puede prevenirse mejorando el flujo sanguíneo con la terapia angiogénica.

Otras enfermedades como la diabetes y la hipertensión se caracterizan por una disminución en el número y densidad de vasos sanguíneos pequeños como arteriolas y capilares. Estos vasos sanguíneos pequeños son importantes para el suministro de oxígeno y nutrientes. Una disminución en el número y la densidad de estos vasos contribuye a las consecuencias adversas de la hipertensión y la diabetes, que incluyen claudicación, úlceras isquémicas, hipertensión acelerada e insuficiencia renal. Estos trastornos comunes y muchas otras dolencias menos comunes, como la enfermedad de Burgers, podrían mejorarse aumentando el número y la densidad de los vasos sanguíneos pequeños mediante la terapia angiogénica.

El documento US 6 596 772 B1 (Huang Ping y otros) describe compuestos que pueden modular la actividad de enzimas de proteína tirosina que están relacionadas con la transducción de señales celulares, en particular, proteína tirosina fosfatasa, y por lo tanto se espera que sean útiles en la prevención y tratamiento de trastornos asociados con transducción de señales celulares relacionada con la enzima tirosina de proteína anormal.

Se ha sugerido que un medio para regular la angiogénesis es tratar a los pacientes con un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP- β) (Krueger y otros, EMBO J., 9, (1990)) y, por tanto, para satisfacer esta necesidad se han preparado los compuestos de la presente descripción.

Resumen de la descripción

Los compuestos de la presente descripción son una nueva clase de compuestos que pueden regular la angiogénesis en humanos.

La presente descripción se refiere además a composiciones farmacéuticas y sus sales farmacéuticamente aceptables, y/o composiciones farmacéuticas de estas que comprenden

- a) una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la presente descripción; y
- b) un excipiente.

Las presentes descripciones también se refieren al uso de las composiciones reivindicadas para controlar la angiogénesis y, de ese modo, proporcionar un tratamiento para enfermedades afectadas por angiogénesis.

Estos y otros objetos, características y ventajas resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la lectura de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas. Todos los porcentajes, relaciones y proporciones en la presente descripción son en peso, a menos que se especifique lo contrario. Todas las temperaturas están en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$) a menos que se especifique lo contrario.

Descripción detallada de la invención

En esta descripción y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a una serie de términos, que se definirán con los siguientes significados:

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende un material que no es biológicamente o de otro modo indeseable, es decir, el material se puede administrar a un individuo junto con el compuesto activo relevante sin causar efectos biológicos clínicamente inaceptables o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición farmacéutica en la que está contenido.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta descripción, la palabra "comprende" y otras formas de la palabra, como "que comprende" y "comprende", significa que incluye, pero no se limita, y no pretende excluir, por ejemplo, otros aditivos, componentes, enteros, o etapas.

Como se usa en la descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "una composición" incluye mezclas de dos o más de tales composiciones.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no.

Los intervalos se pueden expresar en la presente descripción de "aproximadamente" un valor particular y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa tal intervalo, otro aspecto incluye de un valor particular y/o al otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se entenderá además que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro punto final, como independientemente del otro punto final. También se entiende que hay una serie de valores descritos en la presente, y que cada valor también se describe en la presente como "aproximadamente" ese valor particular además del valor en sí. Por ejemplo, si se describe el valor "10", entonces también se describe "aproximadamente 10". También se entiende que cuando se describe un valor, entonces también se describen "menor o igual que" el valor, "mayor o igual que el valor" y los posibles intervalos entre valores, según lo entienda apropiadamente el experto en la materia. Por ejemplo, si se describe el valor "10", entonces también se describe "menor o igual a 10" así como "mayor o igual a 10". También se entiende que, en toda la solicitud, los datos se proporcionan en varios formatos diferentes y que estos datos representan puntos finales y puntos de partida e intervalos para cualquier combinación de puntos de datos. Por ejemplo, si se describe un punto de datos en particular "10" y un punto de datos en particular "15", se entiende que mayor que, mayor que o igual a, menor que, menor que o igual a, e igual a 10 y 15 se consideran descritos, así como entre 10 y 15. También se entiende que también se describe cada unidad entre dos unidades particulares. Por ejemplo, si se describen 10 y 15, también se describen 11, 12, 13, y 14.

El término "unidad orgánica" como se describe en la presente descripción se refiere a grupos o porciones que comprenden uno o más átomos de carbono y que forman una porción de uno de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de estos. Por ejemplo, muchas de las unidades sustituyentes a las que se hace referencia en otra parte de la presente descripción son unidades orgánicas. Para funcionar eficazmente en el contexto de su presencia en los compuestos y/o sales descritos en la presente descripción, las unidades orgánicas deben tener a menudo intervalos variables de tamaño y/o peso molecular restringidos, para proporcionar la unión deseada a las enzimas objetivo, solubilidad, características de bioabsorción. Por ejemplo, la unidad orgánica puede tener, por ejemplo, 1-26 átomos de carbono, 1-18 átomos de carbono, 1-12 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, o 1-4 átomos de carbono. Las unidades orgánicas a menudo tienen hidrógeno unido a al menos algunos de los átomos de carbono de las unidades orgánicas, y pueden contener opcionalmente los heteroátomos comunes que se encuentran en compuestos orgánicos sustituidos, tales como oxígeno, nitrógeno, azufre, o átomos inorgánicos tales como halógenos, fósforo. Un ejemplo de un radical orgánico que no comprende átomos inorgánicos es un radical 5, 6, 7, 8-tetrahidro-2-naftilo. En algunas modalidades, un radical orgánico puede contener de 1-10 heteroátomos inorgánicos unidos al mismo o en el mismo, incluidos halógenos, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo. Los ejemplos de radicales orgánicos incluyen a un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino monosustituido, amino disustituido, aciloxi, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamido, alquilcarboxamido sustituido, dialquilcarboxamido, dialquilcarboxamido sustituido, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, radicales tiohaloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocíclico, o heterocíclico sustituido, en donde los términos se definen en otra parte de la presente. Algunos ejemplos de radicales orgánicos que incluyen heteroátomos incluyen radicales alcoxi, radicales trifluorometoxi, radicales acetoxi, radicales dimetilamino

Las unidades de alquilo lineales, ramificadas o cíclicas sustituidas y no sustituidas incluyen los siguientes ejemplos: metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), ciclopropilo (C₃), n-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), iso-butilo (C₄), terc-butilo (C₄), ciclobutilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclohexilo (C₆), mientras que alquilo lineal, ramificado o cíclico sustituido, cuyos ejemplos incluyen hidroximetilo (C₁), clorometilo (C₁), trifluorometilo (C₁), aminometilo (C₁), 1-cloroetilo (C₂), 2-hidroxietilo (C₂), 1,2-difluoroetilo (C₂), 2,2,2-trifluoroetilo (C₃), 3-carboxipropilo (C₃), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C₄),

Los alquilenos lineales, ramificados o cíclicos sustituidos y no sustituidos incluyen, etenilo (C₂), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (además 2-metiletlenilo) (C₃), isopropenilo (además 2-metiletlen-2-ilo) (C₃), buten-4-ilo (C₄), alqueno lineal o ramificado sustituido, cuyos ejemplos incluyen, 2-cloroetenilo (además 2-clorovinilo) (C₂), 4-hidroxibuten-1-ilo (C₄), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C₉), 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C₉),

Los alquilenos lineales o ramificados sustituidos y no sustituidos incluyen, etinilo (C₂), prop-2-inilo (además propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃) y 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C₇); alqueno lineal o ramificado sustituido, cuyos ejemplos incluyen, 5-hidroxi-5-metilhex-3-inilo (C₇), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C₈), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo (C₉),

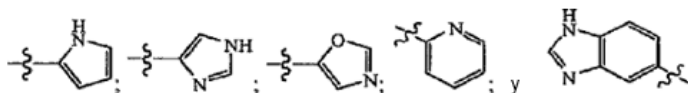
Los "alcoxi" sustituidos y no sustituidos se usan en la presente descripción para denotar una unidad que tiene la fórmula general -OR¹⁰⁰ en donde R¹⁰⁰ es una unidad alquilo, alquilenilo o alqueno como se definió anteriormente en la presente descripción, por ejemplo, metoxi, metoximetilo, metoximetilo.

Los "haloalquilo" sustituidos y no sustituidos se usan en la presente descripción para denotar una unidad de alquilo que tiene un átomo de hidrógeno sustituido con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, trifluorometilo, 1,2-dicloroetilo y 3,3,3-trifluoropropilo.

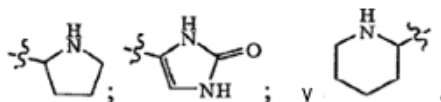
El término "arilo" tal como se usa en la presente descripción denota unidades cíclicas orgánicas que comprenden al menos un anillo de benceno que tiene un anillo aromático de seis miembros y conjugado, ejemplos de los cuales incluyen fenilo (C_6), naftilen-1-ilo (C_{10}), naftilen-2-ilo (C_{10}). Los anillos de arilo pueden tener uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por otro radical orgánico o inorgánico. Los ejemplos de anillos de arilo sustituidos incluyen: 4-fluorofenilo (C_6), 2-hidroxifenilo (C_6), 3-metilfenilo (C_6), 2-amino-4-fluorofenilo (C_6), 2-(N,N-dietilamino)fenilo (C_6), 2-cianofenilo (C_6), 2,6-di-terc-butilfenilo (C_6), 3-metoxifenilo (C_6), 8-hidroxinaftilen-2-ilo (C_{10}), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C_{10}), y 6-cianonaftilen-1-ilo (C_{10}).

El término "heteroarilo" denota una unidad orgánica que comprende un anillo aromático y conjugado de cinco o seis miembros en donde al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los anillos heteroarilo pueden comprender un solo anillo, por ejemplo, un anillo que tiene 5 o 6 átomos en donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo no limitado a nitrógeno, oxígeno o azufre, como un anillo de piridina, un anillo de furano o un anillo de tiofurano. Un "heteroarilo" puede ser además un sistema de anillo heteroaromático y multicíclico condensado en donde al menos uno de los anillos es un anillo aromático y al menos un átomo del anillo aromático es un heteroátomo que incluye nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los siguientes son ejemplos de anillos heteroarilo de acuerdo con la presente descripción:

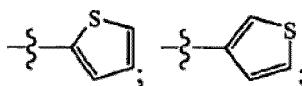


El término "heterocíclico" denota un sistema de anillo que tiene de 3 a 10 átomos en donde al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo no limitado a nitrógeno, oxígeno o azufre. Los anillos pueden ser anillos simples, anillos fusionados o anillos bicíclicos. Los ejemplos no limitantes de anillos heterocíclicos incluyen:



Todos los anillos heteroarilo o heterocíclicos mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustitutos del hidrógeno como se describe en la presente descripción adicionalmente.

A lo largo de la descripción de la presente descripción, los términos que se escriben "tiofeno-2-ilo y tiofeno-3-ilo" se usan para describir las unidades heteroarilo que tienen las fórmulas respectivas:



mientras que, al nombrar los compuestos de la presente descripción, la nomenclatura química para estas porciones se escribe típicamente "tiofeno-2-ilo y tiofeno-3-ilo" respectivamente. En la presente descripción, los términos "tiofeno-2-ilo y tiofeno-3-ilo" se usan cuando se describen estos anillos como unidades o porciones que forman los compuestos de la presente descripción únicamente para que le quede claro al experto en la técnica a qué anillos se hace referencia en la presente descripción.

El término "sustituido" se usa en toda la descripción. El término "sustituido" se define en la presente descripción como "una porción hidrocarbilo, ya sea acíclico o cíclico, que tiene uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un sustituyente o varios sustituyentes como se define a continuación en la presente descripción". Las unidades, cuando sustituyen átomos de hidrógeno, son capaces de reemplazar un átomo de hidrógeno, dos átomos de hidrógeno o tres átomos de hidrógeno de una porción hidrocarbilo a la vez. Además, estos sustituyentes pueden reemplazar dos átomos de hidrógeno en dos carbonos adyacentes para formar dicho sustituyente, una nueva porción o unidad. Por ejemplo, una unidad sustituida que requiere el reemplazo de un solo átomo de hidrógeno incluye halógeno, hidroxilo y similares. Un reemplazo de dos átomos de hidrógeno incluye carbonilo, oximino y similares. Un reemplazo de dos átomos de hidrógeno a partir de átomos de carbono adyacentes incluye epoxi y similares. Un reemplazo de tres hidrógenos incluye ciano y similares. El término sustituido se usa en toda la presente descripción para indicar que una porción hidrocarbilo, entre otros, anillo aromático, cadena alquilo; puede tener uno o más de los átomos de hidrógeno reemplazados por un sustituyente. Cuando una porción se describe como "sustituida", puede reemplazarse cualquier número de átomos de hidrógeno. Por ejemplo, 4-hidroxifenilo es un "anillo carbocíclico aromático sustituido", (N,N-dimetil-5-amino) octanilo es una "unidad alquilo sustituida en C_8 ", 3-guanidinopropil es una "unidad alquilo sustituida en C_3 ", y 2-carboxipiridinilo es una "unidad heteroarilo sustituida".

Los siguientes son ejemplos de unidades que pueden sustituir átomos de hidrógeno en un hidrocarbilo u otra unidad:

- i) Los alquilo, alqueno y alquino C_1 - C_{12} lineales, ramificados o cíclicos; por ejemplo, metilo (C_1), etilo (C_2), etenilo (C_2), etinilo (C_2), n-propilo (C_3), isopropilo (C_3), ciclopropilo (C_3), 3-propenilo (C_3), 1-propenilo (además 2-metiletlenilo) (C_3), isopropenilo (además 2-metiletlen-2-ilo) (C_3), prop-2-inilo (además propargilo) (C_3), propin-1-ilo (C_3), n-butilo (C_4), sec-butilo (C_4), iso-butilo (C_4), terc-butilo (C_4), ciclobutilo (C_4), buten-4-ilo (C_4), ciclopentilo (C_5), ciclohexilo (C_6);
- ii) arilo sustituido o no sustituido C_6 o C_{10} ; por ejemplo, fenilo, naftilo (también denominado en la presente descripción naftilen-1-ilo (C_{10}) o naftilen-2-ilo (C_{10}));
- iii) anillos heterocíclicos C_1 - C_9 sustituidos o no sustituidos; como se describe en la presente descripción;
- iv) anillos heteroarilo C_1 - C_9 sustituidos o no sustituidos; como se describe a continuación en la presente;
- v) $-(CR^{13a}R^{13b})_zOR^{12}$; por ejemplo, -OH, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, y $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;
- vi) $-(CR^{13a}R^{13b})_zC(O)R^{12}$; por ejemplo, $-COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_3$, $-COCH_2CH_2CH_3$, y $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$;
- vii) $-(CR^{13a}R^{13b})_zC(O)OR^{12}$; por ejemplo, $-CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_2CH_3$, y $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$;
- viii) $-(CR^{13a}R^{13b})_zC(O)N(R^{12})_2$; por ejemplo, $-CONH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, y $-CH_2CON(CH_3)_2$;
- ix) $-(CR^{13a}R^{13b})_zN(R^{12})_2$; por ejemplo, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, y $-CH_2NH(CH_2CH_3)$;
- x) Halógeno, -F, -Cl, -Br y -I;
- xi) $-(CR^{13a}R^{13b})_zCN$;
- xii) $-(CR^{13a}R^{13b})_zNO_2$;
- xiii) $-CH_2X_j$; en donde X es halógeno, j es de 0 a 2, $j + k = 3$; por ejemplo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, o $-CBr_3$;
- xiv) $-(CR^{13a}R^{13b})_zSR^{12}$; -SH, $-CH_2SH$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-SC_6H_5$, y $-CH_2SC_6H_5$;
- xv) $-(CR^{13a}R^{13b})_zSO_2R^{12}$, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$, y $-CH_2SO_2C_6H_5$; y
- xiii) $-(CR^{13a}R^{13b})_zSO_3$, R^{12} ; por ejemplo, $-SO_3H$, $-CH_2SO_3H$, $-SO_3CH_3$, $-CH_2SO_3CH_3$, $-SO_3C_6H_5$, y $-CH_2SO_3C_6H_5$;

en donde cada R^{12} es independientemente hidrógeno, sustituido o no sustituido C_1 - C_4 lineal, ramificado, o alquilo cíclico, fenilo, bencilo; o se pueden tomar dos unidades R^{12} juntas para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; R^{13a} y R^{13b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado; el índice p es de 0 a 4.

Para los propósitos de la presente descripción, los términos "compuesto", "análogo" y "composición de la materia" representan igualmente bien las entidades químicas descritas en la presente descripción, incluidas todas las formas enantioméricas, formas diastereoméricas, sales y similares, y los términos "compuesto", "análogo" y "composición de la materia" se usan indistintamente a lo largo de la presente descripción.

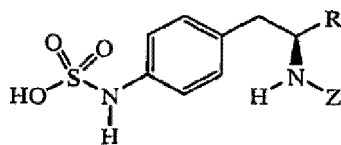
La presente descripción aborda varias necesidades médicas no satisfechas, entre otras;

- 1) Proporcionar composiciones eficaces como los inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP- β); y de ese modo proporcionar un método para regular la angiogénesis en un trastorno, enfermedad, dolencia o afección en la que la angiogénesis está elevada;
- 2) Proporcionar composiciones eficaces como los inhibidores de la como proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP- β); y de ese modo proporcionar un método para regular la angiogénesis en un trastorno, enfermedad, dolencia o afección; y
- 3) Proporcionar composiciones eficaces como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP- β); y de ese modo proporcionar un método para regular la angiogénesis en un trastorno, enfermedad, dolencia o afección en la que se reduce la angiogénesis.

Estas y otras necesidades médicas no cubiertas son resueltas por los inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP- β) de la presente descripción, que son capaces de regular la angiogénesis y de ese modo pueden usarse para tratar la angiogénesis elevada o disminuida en humanos o en el tratamiento de enfermedades causadas por una regulación insuficiente de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP- β).

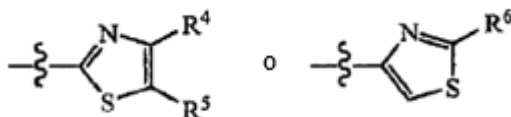
Los compuestos descritos en la presente descripción incluyen todas las formas de sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de ambos grupos básicos, entre otros, aminas, así como sales de grupos ácidos, entre otros, ácidos sulfámicos y ácidos carboxílicos. Los siguientes son ejemplos de aniones que pueden formar sales con grupos básicos: cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formiato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, citrato. Los siguientes son ejemplos de cationes que pueden formar sales de grupos ácidos: sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, bismuto,

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se establecen en la reivindicación 1 adjunta y sus reivindicaciones dependientes. Los compuestos de la presente descripción tienen la Fórmula (I):



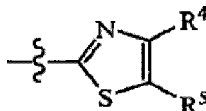
(I)

donde el átomo de carbono que tiene la unidad amino tiene la estereoquímica (S) como se indica en la fórmula: R es una unidad de tiazolilo sustituida o no sustituida que tiene la fórmula:



R⁴, R⁵ y R⁶ son grupos sustituyentes que se pueden escoger independientemente entre una amplia variedad de unidades sustituyentes inorgánicas (hidrógeno, hidroxilo, amino, halógeno o similares) u orgánicas, tales como alquilos, cicloalquilos, heterocíclicos, heteroarilos, y similares, en los que tales unidades sustituyentes pueden tener opcionalmente de 1 a 12 átomos de carbono, o de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a seis átomos de carbono.

Un ejemplo de compuestos de la Fórmula (I), las unidades R se refieren a unidades tiazol-2-ilo que tienen la fórmula:

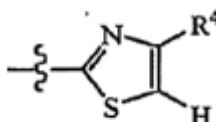


en donde R⁴ y R⁵ se escogen cada uno independientemente entre:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;
- iii) fenilo sustituido o no sustituido;
- iv) heteroarilo sustituido o no sustituido; o

R⁴ y R⁵ pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos.

Un ejemplo de compuestos de la Fórmula (I) incluye unidades R que tienen la fórmula:



en donde R⁵ es hidrógeno y R⁴ es una unidad escogida entre metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), iso-butilo (C₄), terc-butilo (C₄), n-pentilo (C₅), 1-metilbutilo (C₅), 2-metilbutilo (C₅), 3-metilbutilo (C₅), ciclopropilo (C₃), n-hexilo (C₆), 4-metilpentilo (C₆) y ciclohexilo (C₆).

Otro ejemplo de compuestos de la Fórmula (I), las unidades R incluyen unidades en las que R⁴ es una unidad escogida entre metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), iso-butilo (C₄), y terc-butilo (C₄); y R⁵ es una unidad escogida entre metilo (C₁) o etilo (C₂). Los ejemplos no limitantes de este aspecto de R incluyen 4,5-dimetiltiazol-2-ilo, 4-etil-5-metiltiazol-2-ilo, 4-metil-5-etiltiazol-2-ilo y 4,5-dietiltiazol-2-ilo.

Un ejemplo adicional de compuestos de la Fórmula (I), las unidades R incluyen unidades en las que R⁵ es hidrógeno y R⁴ es una unidad alquilo sustituida, escogiendo dichas sustituciones entre:

- i) halógeno: -F, -Cl, -Br y -I;
- ii) -N(R¹¹)₂; y
- iii) -OR¹¹;

en donde cada R¹¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

Los ejemplos de unidades que pueden ser un sustituto del hidrógeno en las unidades R incluyen -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃,

-CH₂Cl, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, y

-CH₂NH(CH₂CH₃).

Otros ejemplos de unidades que comprenden unidades R incluyen 2,2-difluorociclopropilo, 2-metoxiciclohexilo y 4-clorociclohexilo.

Aún otro ejemplo de compuestos de la Fórmula (I), las unidades R incluyen unidades en las que R⁵ es hidrógeno y R⁴ es fenilo o fenilo sustituido, en donde los ejemplos de unidades R⁴ incluyen fenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-dietilaminofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-metoxifenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo y 3,4-diclorofenilo, que cuando se incorpora en la definición de R da las siguientes unidades R 4-feniltiazol-2-ilo, 3,4-dimetilfeniltiazol-2-ilo, 4-terc-butilfeniltiazol-2-ilo, 4-ciclopropilfeniltiazol-2-ilo, 4-dietilaminofeniltiazol-2-ilo, 4-(trifluorometil)feniltiazol-2-ilo, 4-metoxifeniltiazol-2-ilo, 4-(difluorometoxi)feniltiazol-2-ilo, 4-(trifluorometoxi)feniltiazol-2-ilo, 3-clorofenilo, 4-clorofeniltiazol-2-ilo y 3,4-diclorofeniltiazol-2-ilo.

Aún otro ejemplo de compuestos de la Fórmula (I) incluye unidades R en las que R⁴ se escoge de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo y R⁵ es fenilo o fenilo sustituido. Un ejemplo de una unidad R de acuerdo con el quinto aspecto de la primera categoría de unidades R incluye 4-metil-5-feniltiazol-2-ilo y 4-etil-5-feniltiazol-2-ilo.

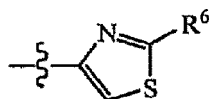
Otro ejemplo adicional de compuestos de la Fórmula (I) incluye unidades R en donde R⁵ es hidrógeno y R⁴ es una unidad heteroarilo sustituida o no sustituida escogida entre 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofeno-2-ilo, tiofeno-3-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-5-ilo y [1, 3,4]tiadiazol-2-ilo.

Otro ejemplo de compuestos de la Fórmula (I) incluye unidades R en las que R⁴ es tiofeno-2-ilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, tiofeno-2-ilo, 5-clorotiofeno-2-ilo y 5-metiltiofeno-2-ilo.

Aún otro ejemplo de compuestos de la Fórmula (I) incluye unidades R en las que R⁴ es tiofeno-3-ilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, tiofeno-3-ilo, 5-clorotiofeno-3-ilo y 5-metiltiofeno-3-ilo.

Otro ejemplo de compuestos de la Fórmula (I) incluye unidades R en las que R⁴ y R⁵ se toman juntos para formar un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos. Los ejemplos del sexto aspecto de la primera categoría de las unidades R incluyen 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-ilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilo.

Otros ejemplos de compuestos de la Fórmula (I) incluyen unidades R que son unidades tiazol-4-ilo que tienen la fórmula:



en donde R⁶ es una unidad escogida entre:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;
- iii) anillos de fenilo sustituidos o no sustituidos que tienen de 5 a 10 átomos en el anillo; o
- iv) heteroarilo sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo.

Un ejemplo de compuestos de la Fórmula (I) incluye unidades R en las que R⁶ es hidrógeno.

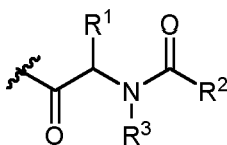
Un ejemplo adicional de compuestos de la Fórmula (I) incluye unidades R en las que R⁶ es una unidad escogida entre metilo (C1), etilo (C2), n-propilo (C3), isopropilo (C3), n-butilo (C4), sec-butilo (C4), iso-butilo (C4) y terc-butilo (C4). Los ejemplos no limitantes de este aspecto de R incluyen 2-metiltiazol-4-ilo, 2-etiltiazol-4-ilo, 2-(n-propil)tiazol-4-ilo y 2-(iso-propil)tiazol-4-ilo.

Aún otro ejemplo de compuestos de Fórmula (I) incluye unidades R en las que R⁶ es fenilo sustituido o no sustituido, cuyos ejemplos no limitantes incluyen fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo y 4-metoxifenilo.

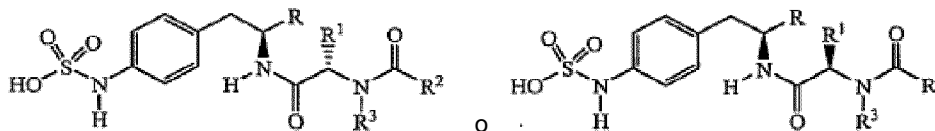
Otro ejemplo adicional de compuestos de la Fórmula (I) incluye unidades R en las que R⁶ es heteroarilo sustituido o no sustituido, cuyos ejemplos no limitantes incluyen tiofeno-2-ilo, tiofeno-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 2,5-dimetiltiazol-4-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 4-etiltiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo y 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo.

Otro ejemplo de compuestos de la Fórmula (I) incluye unidades Z que tienen la fórmula:

Z es



La Fórmula (I) incluye un segundo centro quiral, por ejemplo, que tiene las fórmulas I a continuación:



Diastereómero-(S),(S) Diastereómero-(S),(R)

y la estereoquímica indicada. Los compuestos descritos pueden ser diastereómeros individuales o mezclas de estos y pueden obtenerse por el formulador de cualquiera de las siguientes vías:

- como una mezcla de los diastereómeros (S),(S) y (S),(R) y usado como una mezcla para la regulación de la angiogénesis;
- como una mezcla de los diastereómeros (S),(S) y (S),(R) que se separan posteriormente en los diastereómeros individuales antes de usarse para la regulación de la angiogénesis; o
- preparado directamente como el diastereoisómero individual (S),(S) o (S),(R), el método se describe más adelante en la presente descripción.

Un ejemplo de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) incluye unidades R^1 que son bencilos, ejemplos de las cuales incluyen ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico, ácido 4-{(S)-2-(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-fenilpropanoamido-2-(2-feniltiazol-4-il)}fenilsulfámico, ácido 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-etil}fenilsulfámico y ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropan-amido]-2-(2-etiltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico, así como otros compuestos descritos a continuación en la presente.

Otro ejemplo de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) incluye unidades R^1 que son bencilos sustituidos, ejemplos de los cuales incluyen ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-hidroxifenil)propanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico; ácido 4-{(S)-2-(8)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)propanoamido-2-(2-feniltiazol-4-il)}fenilsulfámico, y ácido 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-(4-metilfenil)propanamido]-etil}fenilsulfámico.

Un ejemplo adicional de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) incluye unidades R^1 que son fenilos, ejemplos de las cuales incluyen ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-feniletanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico, ácido 4-{(S)-2-(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-feniletanoamido-2-(2-feniltiazol-4-ilo)}fenilsulfámico, y ácido 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-2-feniletanoamido]-etil}fenilsulfámico.

Aún otro ejemplo de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) incluye unidades R^1 que son alquilos C_1 - C_4 lineales o ramificados, cuyos ejemplos incluyen 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-Ácido 2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-metilbutanamido]-etil}fenilsulfámico, 4-{(S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpentanamido]-Ácido 2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico y ácido 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-4-metilpentan-amidoetil}fenilsulfámico, así como otros compuestos descritos a continuación en la presente.

R^2 es una unidad escogida entre:

- alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado; o
- alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado.

Un ejemplo de R^2 incluye unidades alcoxi C_1 - C_6 lineales o ramificadas que tienen la fórmula:



donde R⁸ es una unidad alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificada escogida entre metilo (C_1), etilo (C_2), n-propilo (C_3), isopropilo (C_3), n-butilo (C_4), sec-butilo (C_4), iso-butilo (C_4), terc-butilo (C_4), n-pentilo (C_5) o n-hexilo (C_6).

Otro ejemplo de compuestos de acuerdo con la Fórmula (i) incluye unidades R^2 que son alquilos C_1 - C_6 lineales o ramificados escogidos entre metilo (C_1), etilo (C_2), n-propilo (C_3), isopropilo (C_3), n-butilo (C_4), sec-butilo (C_4), iso-

butilo (C₄), terc-butilo (C₄), n-pentilo (C₅), o n-hexilo (C₆).

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

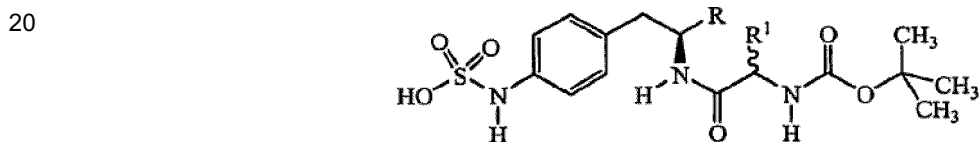
5 Un ejemplo de R³ incluye compuestos en los que R³ es hidrógeno.

Otro ejemplo de R³ incluye compuestos en los que R³ es metilo.

10 Un ejemplo adicional de R³ incluye compuestos en los que R³ se escoge de etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), iso-butilo (C₄) y terc-butilo (C₄).

15 Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden organizar en varias categorías con el fin de describir alternativas para estrategias sintéticas para la preparación de subgéneros de compuestos dentro del alcance de la Fórmula (I) que no se ilustran expresamente en la presente descripción. Esta organización mental en categorías no implica nada con respecto al aumento o disminución de la eficacia biológica con respecto a cualquiera de los compuestos o composiciones de materia descritos en la presente descripción.

El primer tipo de la Categoría I de la presente descripción se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



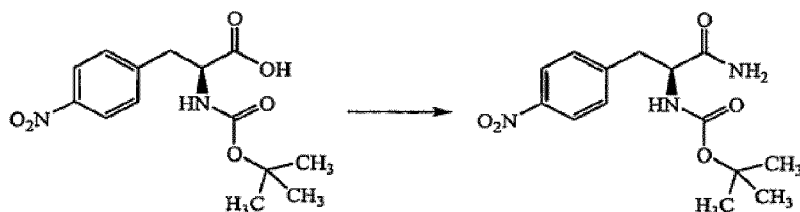
que cae dentro del alcance de la invención, en la que R es una unidad tiazol-2-ilo sustituida o no sustituida y los ejemplos de R y R¹ y la estereoquímica en R¹ se describen adicionalmente en la Tabla I.

TABLA 1

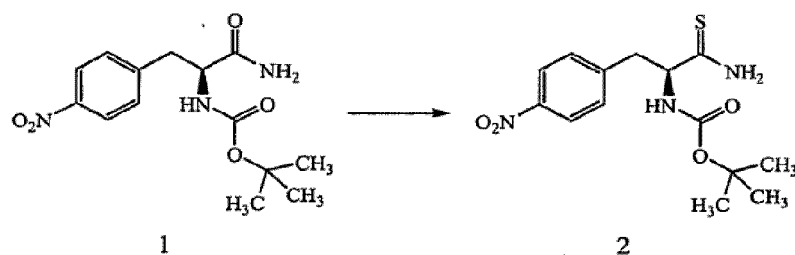
Núm.	R	R ¹
1	tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
2	4-metiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
3	4-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
35 4	4-propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
5	4-iso-propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
6	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
7	4-butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
40 8	4-terc-butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
9	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
10	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
11	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
45 12	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
13	4-(metoximetil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
14	4-(éster etílico del ácido carboxílico)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
50 15	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
16	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
17	4-feniltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
18	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
55 19	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
20	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
21	4-(tiofeno-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
22	4-(tiofeno-3-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
23	4-(5-clorotiofeno-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
60 24	5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
25	4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo

65 Los compuestos englobados en el primer aspecto de la Categoría I de la presente descripción pueden prepararse mediante el procedimiento esbozado en el Esquema I y descrito en el Ejemplo 1 a continuación.

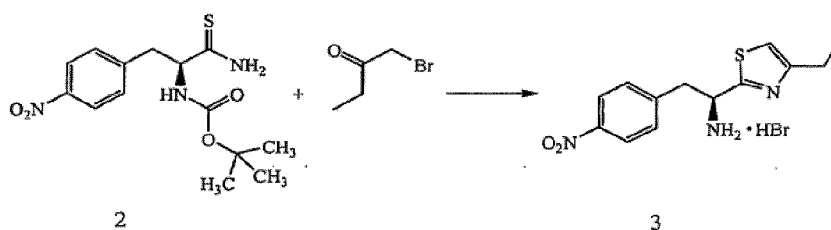
Esquema I



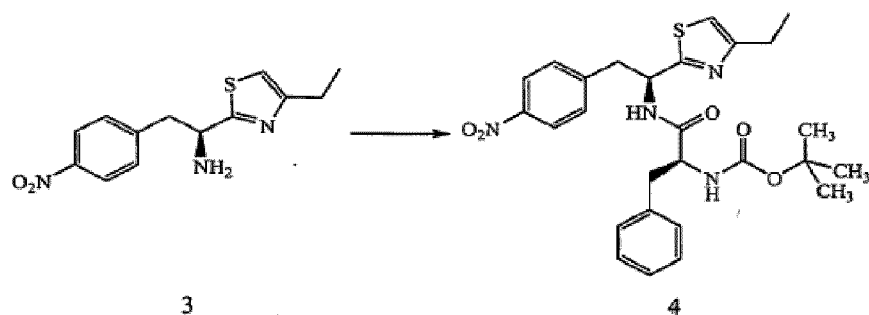
Reactivos y condiciones: (a) (i) (iso-butil)OCOC1, NMM, DMF; 0 °C, 20 min.
(ii) NH₃; 0 °C durante 30 min.



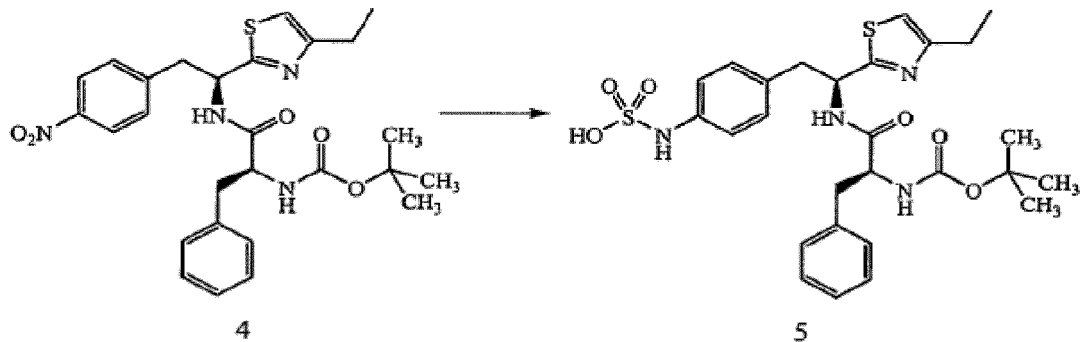
Reactivos y condiciones: (b) reactivo de Lawesson, THF; t.a, 3 h.



Reactivos y condiciones: (c) CH₃CN; reflujo, 3 h.



Reactivos y condiciones: (d) Boc-Phe, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; t.a, 18 h.



Reactivos y condiciones: (e) (i) H₂; Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-piridina, NH₄OH; t.a, 2 h.

Ejemplo 1

Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico (5)

Preparación de éster terc-butílico del ácido [1-(S)-carbamoil-2-(4-nitrofenil)etilcarbámico (1): A una solución a 0 °C de ácido 2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-nitrofenil)-propiónico y N-metilmorfolina (1,1 ml, 9,65 mmol) en DMF (10 ml) se añade gota a gota cloroformiato de iso-butilo (1,25 ml, 9,65 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 20 minutos, después de lo cual se pasa NH₃ (g) a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se disuelve en EtOAc, se lava sucesivamente con ácido cítrico 5 %, agua, NaHCO₃ 5 %, agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para dar un residuo que se tritura con una mezcla de EtOAc/éter de petróleo para proporcionar 2,2 g (74 %) del producto deseado como un sólido blanco.

Preparación de éster terc-butílico del ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(S)-tiocarbamoiletil]carbámico (2): A una solución de éster terc-butílico del ácido [1-(S)-carbamoil-2-(4-nitrofenil)etil carbámico, 1, (0,400 g, 1,29 mmol) en THF (10 ml) se añade el reactivo de Lawesson (0,262 g, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas y se concentra hasta un residuo que se purifica sobre sílice para proporcionar 0,350 g (83 %) del producto deseado. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 8,01 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 5,70 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,85 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,11-3,30 (m, 1 H), 1,21 (s, 9 H).

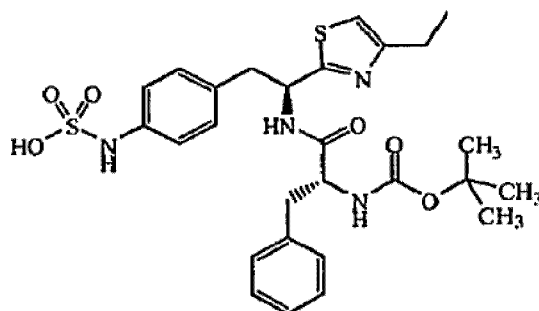
Preparación de 1-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamina (3): Una mezcla de éster terc-butílico del ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(S)-tiocarbamoiletil]-carbámico, 2, (0,245 g, 0,753 mmol), 1-bromo-2-butanona (0,125 g, 0,828 mmol) en CH₃CN (5 ml) se calienta a reflujo 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade éter dietílico a la solución y el precipitado que se forma se elimina por filtración. El sólido se seca al vacío para proporcionar 0,242 g (rendimiento del 90 %) del producto deseado. ESI + MS 278 (M + 1).

Preparación de éster terc-butílico del ácido {1-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilcarbamoil]-2-feniletil} carbámico (4): A una solución de hidrobromuro de 1-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamina, 3, (0,393 g, 1,1 mmol), ácido (S)-(2-terc-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico (0,220 g, 0,828 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,127 g, 0,828 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C, se añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,159 g, 0,828 mmol) seguido de diisopropilamina (0,204 g, 1,58 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ acuoso 5 %, agua y salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se elimina al vacío para proporcionar 0,345 g del producto deseado que se usa sin purificación adicional. LC/MS ESI + 525 (M + 1).

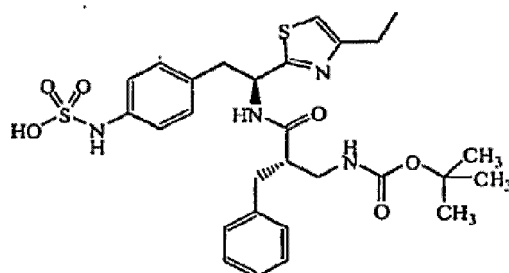
Preparación de ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenil-sulfámico (5): éster terc-butílico del ácido {1-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilcarbamoil]-2-feniletil} carbámico, 4, (0,345 g) se disuelve en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el solvente se elimina a presión reducida. El producto crudo se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO₃-piridina (0,314 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, después de lo cual se añade una solución al 7 % de NH₄OH (50 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,222 g del producto deseado como sal de amonio. ¹H (CD₃OD): δ 7,50-6,72 (m, 10 H), 5,44-5,42 (d, 1 H, J = 6,0 Hz), 4,34 (s, 1 H), 3,34-2,79 (m, 4 H), 2,83-2,76 (q, 2 H, J = 7,2 Hz), 1,40 (s, 9 H), 1,31 (t, 3 H, J = 7,5 Hz).

Los compuestos finales de la presente descripción también pueden aislarse como ácido libre. Un ejemplo no limitante de este procedimiento se describe en la presente a continuación en el Ejemplo 4.

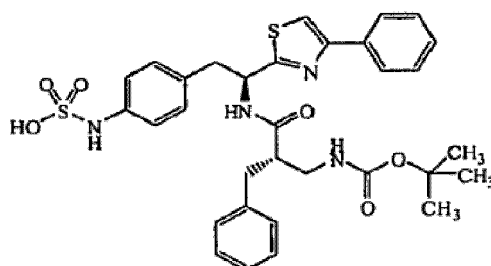
Los siguientes son ejemplos de compuestos englobados en el primer tipo de la Categoría I de la presente descripción.



Ácido 4-[(S)-2-[(R)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico: ¹H (CD₃OD): δ 7,22-7,02 (m, 10 H), 5,39 (s, 1 H), 4,34 (s, 1 H), 3,24-2,68 (m, 6 H), 1,37 (s, 9 H), 1,30 (t, 3 H, j = 7,5 Hz).

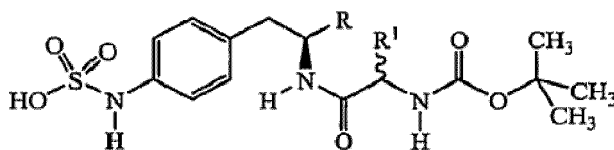


Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(5-etiltiazol-2-il)-(S)-2-(4-sulfoaminofenil)etilcarbamoil]-(S)-2-feniletil}metil carbámico: ^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,04-7,22 (m, 9 H), 5,45 (s, 1 H), 3,01-3,26 (m, 2 H), 2,60-2,88 (m, 4 H), 2,33 (s, 3 H), 1,30 (s, 9 H).



Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(5-feniltiazol-2-il)-(S)-2-(4-sulfoaminofenipetil)carbamoil]-(S)-2-feniletil}metil carbámico: ^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,96-7,99 (m, 2 H), 7,48-7,52 (m, 3 H), 7,00-7,23 (m, 7 H), 6,89 (s, 1 H), 5,28 (q, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 4,33 (t, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 3,09-3,26 (m, 2 H), 3,34 (dd, $J = 13,2$ y 8,4 Hz, 1 H), 2,82 (dd, $J = 13,2$ y 8,4 Hz, 1 H), 1,38 (s, 9 H).

El segundo tipo de la Categoría I de la presente descripción se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



que cae dentro del alcance de la invención, donde R es una unidad tiazol-4-ilo sustituida o no sustituida y los ejemplos no limitantes de R y R^1 y la estereoquímica en R^1 se describen adicionalmente en la Tabla II.

	Núm.	TABLA II R	R ¹
5	26	tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
	27	2-metiltiazol-4-ilo	(5)-bencilo
	28	2-etiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
	29	2-propiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
	30	2-iso-propiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
10	31	2-ciclopropiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
	32	2-butiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
	33	2- <i>terc</i> -butiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
	34	2-ciclohexiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
15	35	2-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
	36	2-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
	37	2-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-4-ilo	(5)-bencilo
	38	2-feniltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
20	39	2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
	40	2-(3,4-dimetilfenil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
	41	2-(tiofeno-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
	42	2-(tiofeno-3-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
25	43	2-(3-clorotiofeno-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
	44	2-(3-metiltiofeno-2-yftiazol-4-ilo	(S)-bencilo
	45	2-(2-metiltiazol-4-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
	46	2-(furan-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
30	47	2-(pirazin-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
	48	2-[(2-metil)piridin-5-il]tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
	49	2-(4-clorobencenosulfonilmetil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
35	50	2-(<i>terc</i> -butilsulfonilmetil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo

Los compuestos englobados en el segundo aspecto de la Categoría I de la presente descripción pueden prepararse mediante el procedimiento esbozado en el Esquema II y descrito en el Ejemplo 2 a continuación en la presente.

40

45

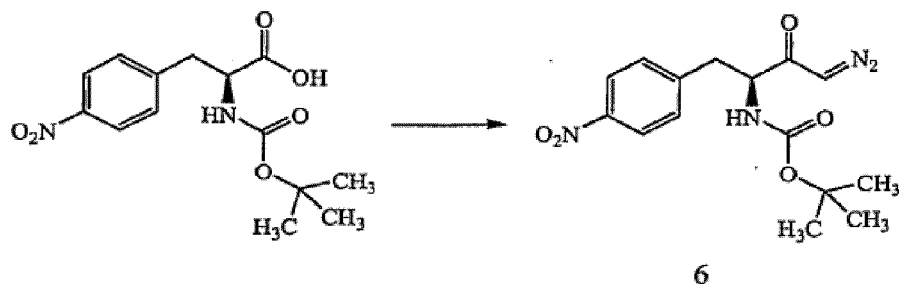
50

55

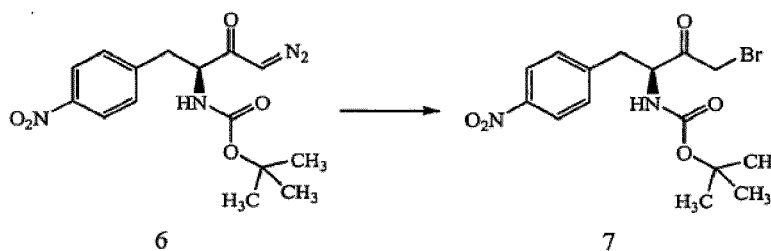
60

65

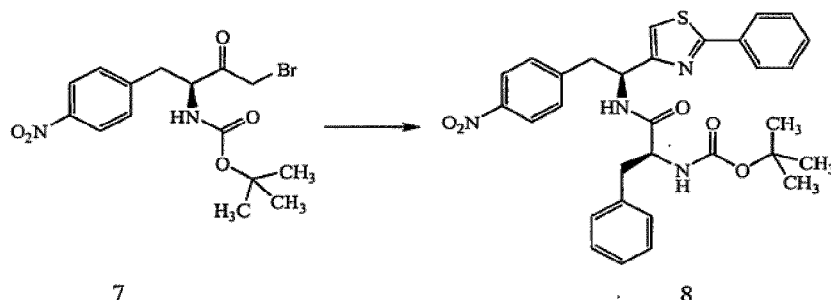
Esquema II



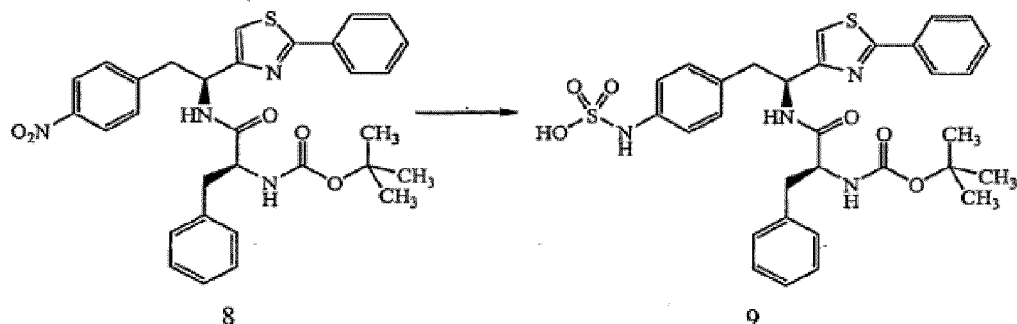
Reactivos y condiciones: (a) (i) (iso-butil) OCOC1, Et₃N, THF; 0 °C, 20 min.
(ii) CH₂N₂; temperatura ambiente durante 3 horas.



Reactivos y condiciones: (b) 48 % HBr, THF; 0 °C, 1,5 h.



Reactivos y condiciones: (c) (i) tiobenzamida, CH₃CN; refluxo, 2 h
(ii) Boc-Phe, HOBt, DIPEA, DMF; t.a, 18 h.



Reactivos y condiciones: (d) (i) H₂:Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-piridina, NH₄OH; t.a, 12 h.

Ejemplo 2

Ácido 4-((S)-2-(8)-2-(terc-butoxigarbonilamino)-3-fenilpropanamido-2-(2-feniltiazol-4-il))fenilsulfámico (9)

Preparación de éster terc-butílico del ácido (S)-[3-diazo-1-(4-nitrobenzyl)-2-oxo-propil]-carbámico (6): A una solución a 0 °C de ácido 2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-nitrofenil)-propiónico (1,20 g, 4,0 mmol) en THF (20 ml) se añade gota a gota trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmol) seguido de clorofornio de iso-butilo (0,57 ml, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 20 minutos y se filtra. El filtrado se trata con una solución etérea de diazometano (~16 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentra

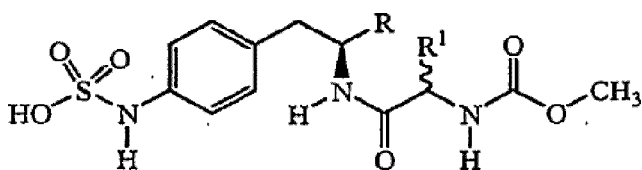
al vacío. El residuo resultante se disuelve en EtOAc y se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. El residuo se purifica sobre sílice (hexano/EtOAc 2:1) para proporcionar 1,1 g (rendimiento del 82 %) del producto deseado en forma de un sólido ligeramente amarillo. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 5,39 (s, 1 H), 5,16 (d, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 4,49 (s, 1 H) 3,25 (dd, $J = 13,8$ y 6,6, 1 H), 3,06 (dd, $J = 13,5$ y 6,9 Hz, 1 H), 1,41 (s, 9 H).

Preparación de (S)-terc-butil 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato (7): A una solución a 0 °C de éster terc-butilico del ácido (S)-[3-diazo-1-(4-nitrobencil)-2-oxo-propil]carbámico, 6, (0,350 g, 1,04 mmol) en THF (5 ml) se añade gota a gota 48 % ac. HBr (0,14 ml, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1,5 horas y después la reacción se inactiva a 0 °C con Na_2CO_3 . La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran para obtener 0,400 g del producto que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 5,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 4,80 (q, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 1,42 (s, 9 H).

Preparación de terc-butil (S)-1-(S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato (8): Una mezcla de tiobenzamida (0,117 g, 0,85 mmol) y (S)-terc-butil 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato, 7, (0,300 g, 0,77 mmol) en CH_3CN (4 ml) se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade éter dietílico para precipitar el intermedio 2-(nitrofenil)-(S)-1-(4-feniltiazol-2-il)etilamina que se aísla por filtración como la sal hidrobromuro. La sal hidrobromuro se disuelve en DMF (3 ml) junto con diisoproiletilamina (0,42 ml, 2,31 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,118 g, 0,79 mmol) y ácido (S)-(2-terc-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico (0,212 g, 0,80 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con HCl acuoso 1 N, NaHCO_3 acuoso 5 %, agua y salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . El solvente se elimina al vacío para proporcionar 0,395 g (rendimiento del 90 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. LC/MS ESI + 573 (M + 1).

Preparación de ácido 4-[(S)-2-(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-fenilpropanoamido-2-(2-feniltiazol-4-il)]fenil-sulfámico (9): terc-butil (S)-1-(S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-il-carbamato, 8, (0,360 g) se disuelve en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el solvente se elimina a presión reducida. El producto crudo se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO_3 -piridina (0,296 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, después de lo cual se añade una solución al 7 % de NH_4OH (10 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,050 g del producto deseado como sal de amonio. ^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,96-7,99 (m, 2 H), 7,48-7,52 (m, 3 H), 7,00-7,23 (m, 7 H), 6,89 (s, 1 H), 5,28 (q, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 4,33 (t, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 3,09-3,26 (m, 2 H), 3,34 (dd, $J = 13,2$ y 8,4 Hz, 1 H), 2,82 (dd, $J = 13,2$ y 8,4 Hz, 1 H), 1,38 (s, 9H).

El primer tipo de la Categoría II de la presente descripción se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



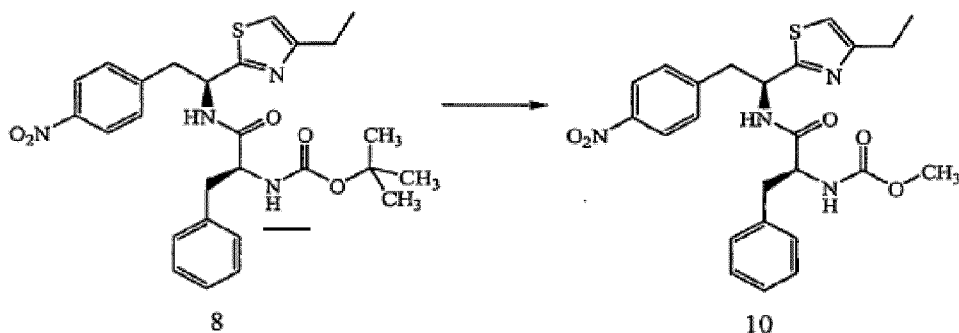
que cae dentro del alcance de la invención, en donde R es una unidad tiazol-2-ilo sustituida o no sustituida y los ejemplos no limitantes de R y R^1 y la estereoquímica en R^1 se describen adicionalmente en la Tabla III.

TABLA III

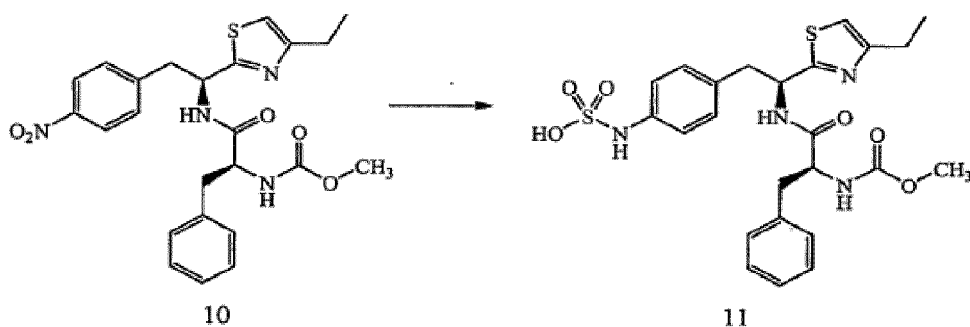
Núm.	R	R ¹
51	tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
52	4-metiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
53	4-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
54	4-propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
55	4-iso-propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
56	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
57	4-butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
58	4-terc-butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
59	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
60	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
61	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
62	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
63	4-(metoximetil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
64	4-(éster etílico del ácido carboxílico)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
65	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
66	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
67	4-feniltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
68	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
69	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
70	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
71	4-(tiofeno-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
72	4-(tiofeno-3-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
73	4-(5-clorotiofeno-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
74	5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
75	4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo

Los compuestos englobados en el primer tipo de la Categoría II de la presente descripción se pueden preparar mediante el procedimiento esbozado en el Esquema III y descrito en el Ejemplo 3 a continuación.

Esquema III



Reactivos y condiciones: (a) (i) HCl 4 M, dióxano; t.a., 1 h;
(ii) clorocromato de metilo, piridina, CHCl₃, 0 °C a t.a., 48 h.



Reactivos y condiciones: (b) (i) H_2 -Pd/C, MeOH (ii) SO_3 -piridina, NH_4OH ; t.a, 4 h.

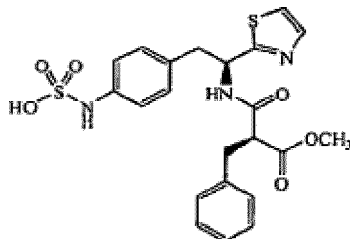
Ejemplo 3

5 Ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico (11)

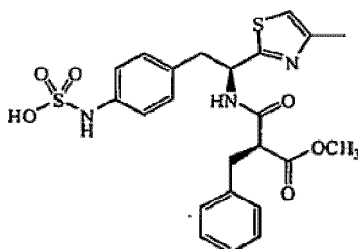
Preparación de metil-(S)-1-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil-amino]-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato (10):
 10 terc-butil (S)-1-(S)-2-(4-nitro-fenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato, 8, (0,460 mg, 0,881 mmol) se disuelve en una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (4 ml). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora y se elimina el solvente a presión reducida. La amina cruda resultante se disuelve en CHCl_3 (8 ml) y se añade piridina (1 ml). La temperatura se enfría a 0 °C y se añade gota a gota clorofornio de metilo (0,083 g, 0,881 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 2 días. Se añade agua, la solución se agita durante 15 minutos y después se extrae varias veces con CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se lavan con HCl 1N, NaHCO_3 5 % y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se filtran. El solvente se elimina al vacío para proporcionar 0,297 g del producto deseado.

Preparación de ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]etil]fenil-sulfámico (11):
 20 metil-(S)-1-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil-amino]-1-oxo-3-fenilpropan-2-il-carbamato, 10, (0,297 g) se disuelve en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el solvente se elimina a presión reducida. El producto crudo se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO_3 -piridina (0,196 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, después de lo cual se añade una solución al 7 % de NH_4OH (25 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de fase inversa sobre sílice para proporcionar 0.172 g del producto deseado como sal de amonio.
 25 $^1\text{H}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7,26-7,00 (m, 10 H), 5,39 (t, 1 H, J = 5,7 Hz), 4,38 (t, 1 H, J = 5,7 Hz), 3,62 (s, 3 H), 3,34-2,75 (m, 6 H), 1,30 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

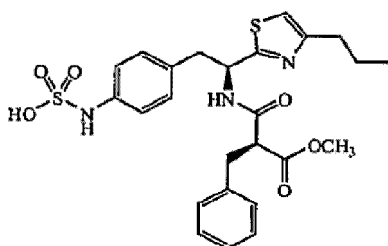
Los siguientes son ejemplos del primer tipo de la Categoría II de la presente descripción, que caen fuera del alcance de la presente invención.



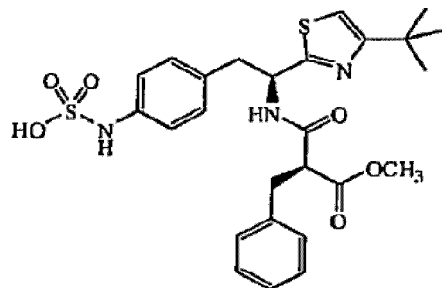
40 Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(tiazol-2-il)etil]fenilsulfámico: ^1H (CD₃OD): δ 7,78-7,75 (m, 1 H), 7,51-7,47 (m, 1 H), 7,30-7,02 (m, 9 H), 5,49-5,43 (m, 1 H), 4,39 (t, 1 H, J = 8,1 Hz), 3,56 (s, 3 H), 3,51-2,71 (m, 4 H).



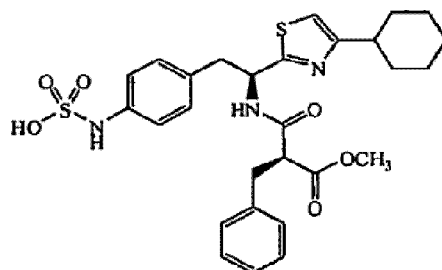
50 Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4-metiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,52-8,49 (m, 1 H), 7,20-6,99 (m, 10 H), 5,37 (bs, 1 H), 4,36 (bs, 1 H), 3,62-3,48 (m, 3 H), 3,32-3,22 (m, 1 H), 3,11-3,01 (m, 2 H), 2,80-2,72 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H).



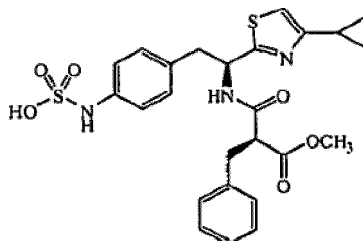
Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4-propiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,51-8,49 (m, 1 H), 7,22-6,99 (m, 10 H), 5,39 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 4,38 (dd, $J = 14,4, 9,0$ Hz, 1 H), 3,62 (s, 2 H), 3,59-3,48 (m, 1 H), 3,27 (dd, $J = 13,5, 6,3$ Hz, 1 H), 3,12-3,02 (m, 2 H), 2,81-2,71 (m, 3 H), 1,81-1,68 (m, 2 H), 0,985 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H).



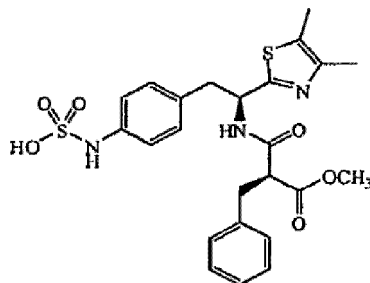
Ácido 4-[(S)-2-(4-terc-butiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,23-7,19 (m, 5 H), 7,10-6,98 (m, 5 H), 5,42-5,38 (m, 1 H), 4,37 (dd, $J = 8,4, 5,4$ Hz, 1 H), 3,61 (s, 2 H), 3,48 (bs, 1 H), 3,32-3,25 (m, 1 H), 3,13-3,07 (m, 2 H), 2,77 (dd, $J = 13,5, 9,3$ Hz, 1 H), 1,36 (s, 9 H).



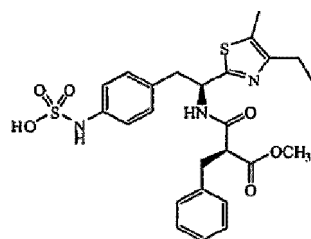
Ácido 4-[(S)-2-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico: ^1H (CD₃OD): δ 7,13-6,91 (m, 10 H), 6,81 (s, 1 H), 5,23 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 4,24 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 3,50 (s, 3 H), 3,12-2,66 (m, 4 H), 1,94 (t, 1 H, $J = 5,1$ Hz), 0,84-0,73 (m, 4 H).



Ácido 4-[(S)-2-(4-ciclohexiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,21-6,97 (m, 10 H), 5,45-5,25 (m, 1 H), 5,42-5,36 (m, 1 H), 5,10-5,02 (m, 1 H), 4,03-4,35 (m, 1 H), 3,63 (s, 2 H), 3,60-3,49 (m, 1 H), 3,12-3,06 (m, 1 H), 2,95 (dd, $J = 14,1, 9,9$ Hz, 1 H), 2,82-2,72 (m, 2 H), 2,07-1,77 (m, 3 H), 1,56-1,31 (m, 10 H).



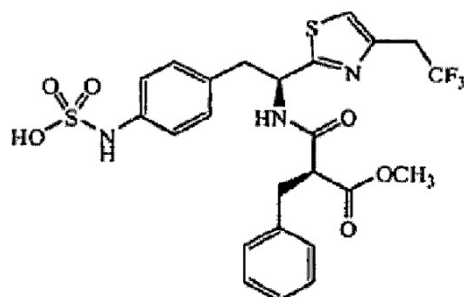
Ácido 4-[(S)-2-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,22-7,03 (m, 9 H), 5,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 4,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 3,62 (s, 2 H), 3,52-3,46 (m, 1 H), 3,22 (dd, $J = 14,1, 6,3$ Hz, 1 H), 3,07-2,99 (m, 2 H), 2,77 (dd, $J = 13,5, 8,4$ Hz, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H).



5

10 Ácido 4-((S)-2-(4-etil-5-metiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenil-propanamido]etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,36-7,00 (m, 9 H), 5,31 (bs, 1 H), 4,37 (bs, 1 H), 3,62-3,46 (m, 3 H), 3,28-2,64 (m, 6 H), 2,34 (d, $J = 5,4$ Hz, 3 H), 1,37-1,20 (m, 3 H).

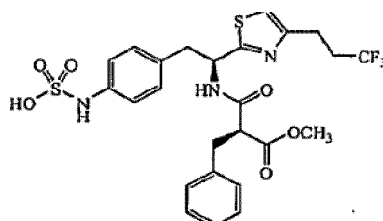
15



20

25 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)thiazol-2-il]etil}fenil-sulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,40 (d, $J = 11,1$ Hz, 1 H), 7,30-7,15 (m, 5 H), 7,12-7,00 (m, 5 H), 5,41 (dd, $J = 8,4, 5,1$ Hz, 1 H), 4,42 4,36 (m, 1 H), 3,77-3,52 (m, 5H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,15-3,02 (m, 2 H), 2,97-2,91 (m, 1 H), 2,82-2,70 (m, 1 H).

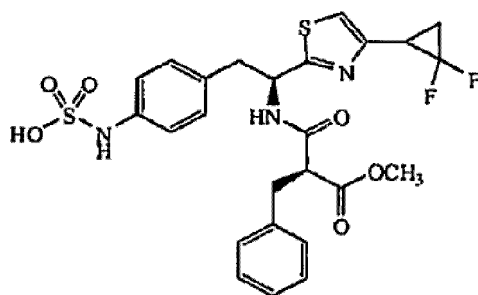
30



35

40 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)thiazol-2-il]etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,23-7,03 (m, 10 H), 5,46-5,34 (m, 1 H), 4,54-4,44 (m, 1 H), 3,63 (s, 2 H), 3,62-3,35 (m, 1 H), 3,34-3,24 (m, 1 H), 3,17-2,99 (m, 4 H), 2,82-2,74 (m, 1 H), 2,69-2,56 (m, 2 H).

45

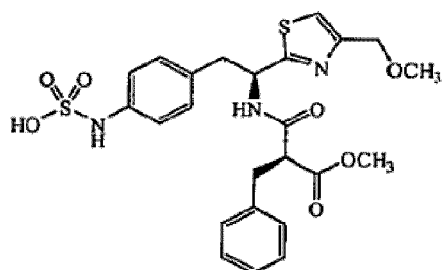


50

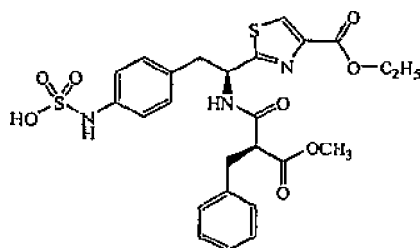
55 Ácido 4-((S)-2-[4-(2,2-difluorociclopropil)thiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,28-7,00 (m, 10 H), 5,42-5,37 (m, 1 H), 4,41-4,38 (m, 1 H), 3,60 (s, 2 H), 3,61-3,52 (m, 1 H), 3,35-3,23 (m, 1 H), 3,04-2,91 (m, 2 H), 2,78-2,68 (m, 1 H), 1,99-1,90 (m, 2 H).

60

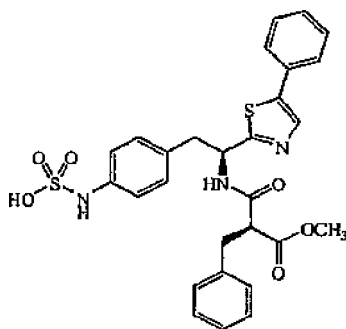
65



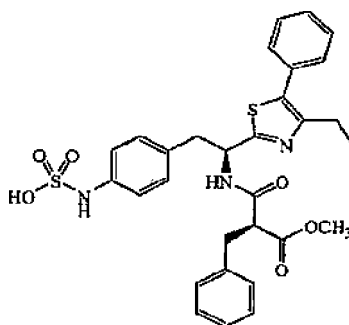
Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido)-2-[4-(metoximetil)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,55 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,21-7,05 (m, 9 H), 5,41 (bs, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 4,37 (bs, 1 H), 3,62 (s, 2 H), 3,59-3,46 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,28-3,22 (m, 1 H), 3,13-3,00 (m, 3 H), 2,80-2,72 (m, 1 H).



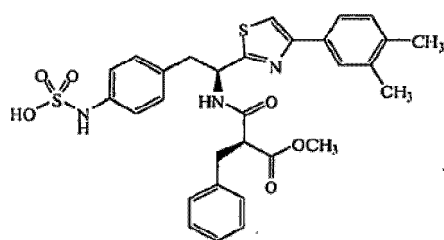
Ácido 4-((S)-2-(4-(etoxicarbonil)tiazol-2-il)-2-((S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido)etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,25 (s, 1 H), 7,20-7,07 (m, 10 H), 5,40 (dd, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 4,45-4,36 (m, 3 H), 3,63 (s, 2 H), 3,60-3,51 (m, 1 H), 3,34-3,27 (m, 1 H), 3,17-3,00 (m, 2 H), 2,79 (dd, $J = 13,5, 8,4$ Hz, 1 H), 1,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H).



Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido)-2-(5-feniltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,47-7,36 (m, 3 H), 7,19-7,10 (m, 10 H), 5,42-5,40 (m, 1 H), 4,41 (t, $J = 7,2$, 1 H), 3,65-3,50 (m, 3 H), 3,16-2,77 (m, 4 H).

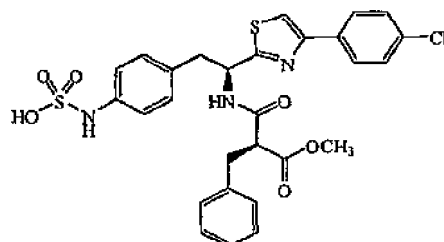


Ácido 4-((S)-2-(4-etil-5-feniltiazol-2-il)-2-((S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido)etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,50-7,38 (m, 4 H), 7,21-7,11 (m, 10 H), 5,45-5,35 (m, 1 H), 5,42-4,37 (m, 1 H), 3,63-3,50 (m, 3 H), 3,34-3,29 (m, 3 H), 3,15-3,03 (m, 2 H), 2,84-2,74 (m, 3 H), 1,31-1,21 (m, 3 H).

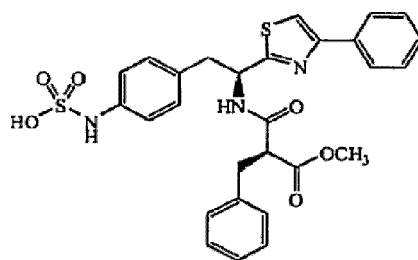


Ácido 4-((S)-2-[4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,21-7,11 (m, 10 H), 5,47 (d, $J = 7,2$

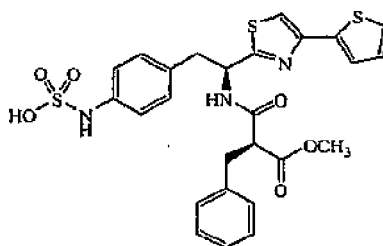
Hz, 1 H), 4,44-4,38 (m, 1 H), 3,63 (s, 2 H), 3,62-3,51 (m, 1 H), 3,40-3,32 (m, 1 H), 3,20-3,05 (m, 2 H), 2,84-2,77 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H).



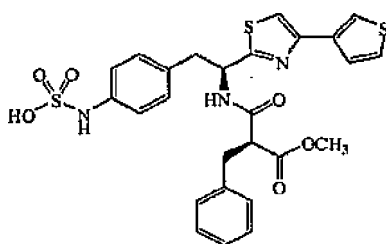
Ácido 4-((S)-2-[4-(4-clorofenil)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,95-7,91 (m, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,46-7,41 (m, 2 H), 7,19-7,10 (m, 9 H), 5,50-5,45 (m, 1 H), 4,41 (t, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 3,63 (s, 2 H), 3,62-3,51 (m, 1 H), 3,41-3,33 (m, 1 H), 3,20-3,04 (m, 2 H), 2,81 (dd, $J = 13,8, 9,0$ Hz, 1H).



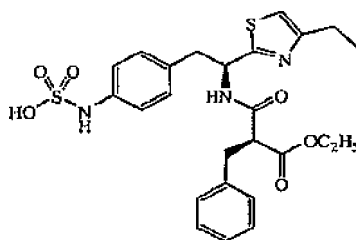
Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropamido]-2-(4-feniltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico: ^1H (CD_3OD): δ 7,94-7,92 (d, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 7,65 (s, 1 H), 7,45-7,31 (m, 3 H), 7,22-7,10 (m, 9 H), 5,46 (t, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 4,39 (m, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,36-2,79 (m, 6 H).



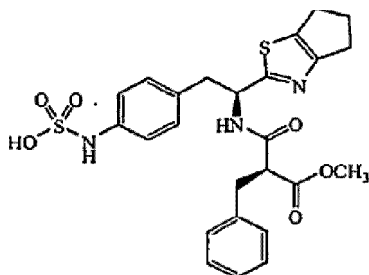
Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,52-7,51 (m, 2 H), 7,39 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1 H), 7,20-7,08 (m, 10 H), 5,50-5,40 (m, 1 H), 4,39 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 3,63 (s, 2 H), 3,50 (bs, 1 H), 3,39-3,32 (m, 1 H), 3,18-3,04 (m, 2 H), 2,80 (dd, $J = 13,5, 8,7$ Hz, 1 H).



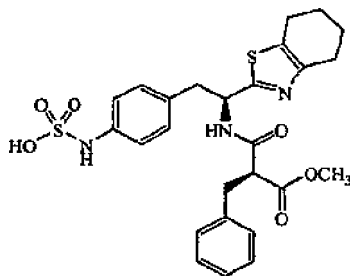
- 5
- 10 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,60 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,56-7,46 (m, 3 H), 7,14 (d, J = 25,2 Hz, 10 H), 5,46-5,43 (m, 1 H), 4,40-4,38 (m, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,55-3,45 (m, 1 H), 3,19-3,04 (m, 4 H), 2,84-2,75 (m, 1 H).



- 15
- 20
- 25 Ácido 4-((S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropionamido]etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,45-8,56 (m, 1 H), 7,01 7,25 (m, 9 H), 7,03 (s, 1 H), 5,40-5,50 (m, 1 H), 3,48-3,65 (m, 3 H), 3,36 (dd, J = 14,4 y 6,0 Hz, 1 H), 3,23 (dd, J = 14,4 y 6,0 Hz, 1 H), 2,95-3,10 (m, 1 H), 2,75-2,86 (m, 3 H), 2,57-2,64 (m, 3 H), 1,30 (t, J = 7,5 Hz, 3 H).



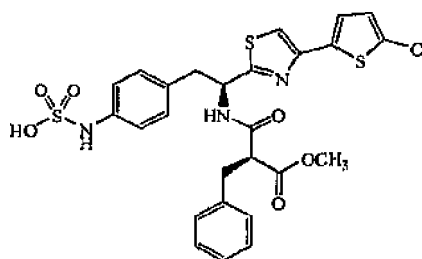
- 30
- 35
- 40 Ácido 4-((S)-2-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 4,46 (bs, 1 H), 7,16-7,05 (m, 9 H), 5,31 (bs, 1 H), 4,35 (bs, 1 H), 3,61 (s, 2H), 3,52-3,43 (m, 1 H), 3,28-3,18 (m, 1 H), 3,10-2,98 (m, 2 H), 2,92-2,74 (m, 4 H), 2,58-2,44 (m, 2 H).



- 45
- 50
- 55 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-il)etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,21-7,08 (m, 9 H), 5,45-5,25 (m, 1 H), 4,45-4,30 (m, 1 H), 3,63 (s, 2 H), 3,64-3,34 (m, 1 H), 3,33-3,20 (m, 1 H), 3,09-3,02 (m, 2 H), 2,75 (bs, 5 H), 1,90 (bs, 4 H).

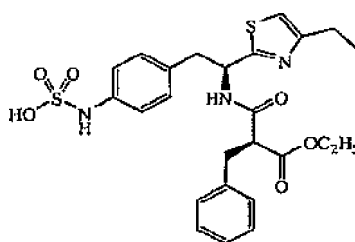
60

65



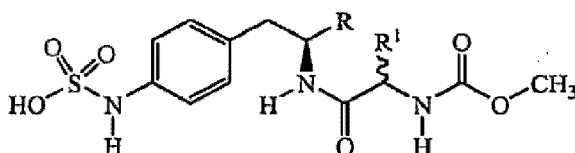
Ácido 4-[(S)-2-[4-(5-Clorotiofen-2-il)thiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,63 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,39-7,31 (m, 1 H), 7,23-7,10 (m, 9 H), 7,00-6,97 (m, 1 H), 5,43-5,40 (m, 1 H), 5,39 (t, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,63 (s, 2 H), 3,60-3,51 (m, 1 H), 3,34-3,27 (m, 1 H), 3,17-3,03 (m, 2 H), 2,80 (dd, $J = 14,1, 8,4$ Hz, 1 H).

Una iteración adicional del primer tipo de la Categoría II se refiere a compuestos en los que R^2 comprende - OCH_2CH_3 (etoxi); el siguiente es un ejemplo no limitante de este.



Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(etoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico: ^1H (CD_3OD): δ 7,22-7,00 (m, 10 H), 5,39 (t, 1 H, $J = 6,0$ Hz), 4,37 (t, 1 H, $J = 6,1$ Hz), 4,08-4,00 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 3,25-2,74 (m, 6 H), 1,30 (t, 3 H, $J = 7,5$ Hz), 1,20 (t, 3 H, $J = 6,9$ Hz).

El segundo tipo de la Categoría II de la presente descripción se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



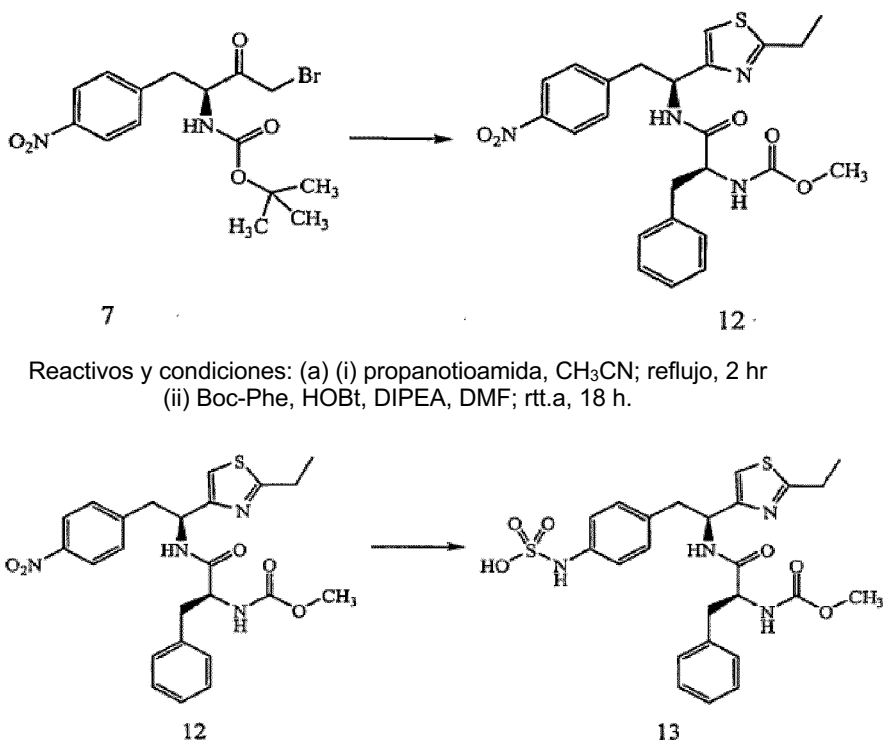
que cae dentro del alcance de la invención, en la que R es una unidad de tiazol-4ilo sustituida o no sustituida y los ejemplos no limitantes de R y R^1 y la estereoquímica en R^1 se describen adicionalmente en la Tabla IV.

TABLA IV

Núm.	R	R ¹
76	tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
77	2-metiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
78	2-etiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
79	2-propiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
80	2-iso-propiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
81	2-ciclopropiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
82	2-butiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
83	2- <i>terc</i> -butiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
84	2-ciclohexiltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
85	2-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
86	2-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
87	2-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
88	2-feniltiazol-4-ilo	(S)-bencilo
89	2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
90	2-(3,4-dimetilfenil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
91	2-(tiofeno-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
92	2-(tiofeno-3-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
93	2-(3-clorotiofeno-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
94	2-(3-metiltiofeno-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
95	2-(2-metiltiazol-4-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
96	2-(furan-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
97	2-(pirazin-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
98	2-[(2-metil)piridin-5-il]tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
99	2-(4-clorobencenosulfonilmetil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo
100	2-(<i>terc</i> -butilsulfonilmetil)tiazol-4-ilo	(S)-bencilo

Los compuestos englobados en el segundo tipo de la Categoría II de la presente descripción pueden prepararse mediante el procedimiento esbozado en el Esquema IV y descrito en el Ejemplo 4 a continuación en la presente.

Esquema IV



Reactivos y condiciones: (b) (i) H₂: Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-piridina, NH₄OH; t.a, 18 h.

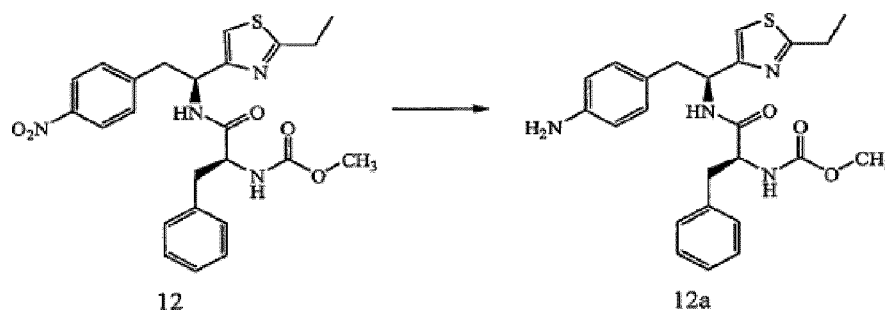
Ejemplo 4

5 Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido)-2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico (13)

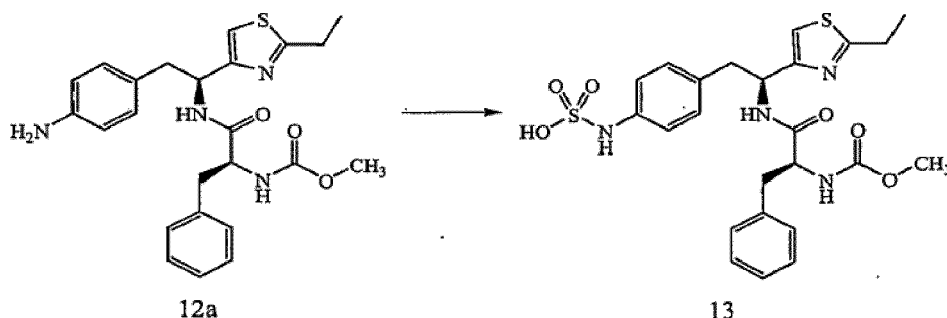
Preparación de metil (S)-1-((S)-1-(2-etiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)-etil)amino-1-oxo-3-fenilpropano-2-ilcarbamato (12): una mezcla de propanetioamida (69 mg, 0,78 mmol) y (S)-terc-butil 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato, 7, (0,300 g, 0,77 mmol) en CH₃CN (4 ml) se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade éter dietílico para precipitar el intermedio 2-(nitrofenil)-(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)etilamina que se aísla por filtración como la sal hidrobromuro. La sal hidrobromuro se disuelve en DMF (8 ml) junto con diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,13 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (107 mg, 0,71 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonil-amino)-3-fenilpropiónico (175 mg, 0,78 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 N acuoso, NaHCO₃ 5 % acuoso, agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se elimina al vacío para proporcionar 0,300 g (rendimiento del 81 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. LC/MS ESI + EM 483 (M + 1).

Preparación de sal de amonio del ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido)-2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenil-sulfámico (13): terc-butil (S)-1-(S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato, 12, (0,300 g) se disuelve en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el solvente se elimina a presión reducida. El producto crudo se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO₃-piridina (223 mg, 1,40 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, después de lo cual se añade una solución al 7 % de NH₄OH (12 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar 25 mg del producto deseado como la sal de amonio. ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,14-7,24 (m, 6 H), 6,97-7,0 (m, 4 H), 6,62 (s, 1 H), 5,10-5,30 (m, 1 H), 4,36 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 3,14 (dd, J = 13,5 y 6,3 Hz, 1 H), 2,93-3,07 (m, 5 H), 2,81 (dd, J = 13,5 y 6,3 Hz, 1 H), 1,39 (t, J = 7,8 Hz, 3 H).

En otra iteración del proceso de la presente descripción, el compuesto 13, así como los otros análogos que comprenden la presente descripción, se pueden aislar como el ácido libre adaptando el procedimiento descrito a continuación en la presente.



Reactivos y condiciones: (a) H₂: Pd/C, MeOH; t.a, 40 h.



Reactivos y condiciones: (b) SO₃-piridina, CH₃CN; calor, 45 min.

Ejemplo 4a

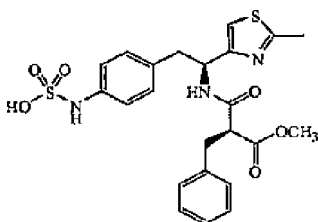
Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido)-2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico [Forma de ácido

libre](13)

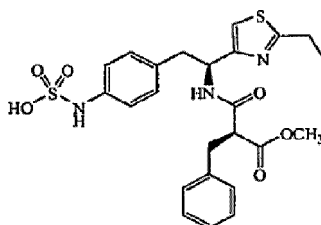
Preparación de éster metílico del ácido {1-[2-(S)-(4-(S)-aminofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etil-carbamoyl]-2-feniletil}-carbámico (12a): Un recipiente de hidrogenación Parr se carga con terc-butil (S)-1-(S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato, 12, (18,05 g, 37,4 mmol, 1,0 eq) y Pd/C (10 % Pd sobre C, 50 % húmedo, tipo Degussa E101 NE/W, 2,68 g, 15 % en peso) como sólidos. Se añade MeOH (270 ml, 15 ml/g) para proporcionar una suspensión. El recipiente se coloca en un aparato de hidrogenación Parr. El recipiente se somete a un proceso de llenado/vaciado al vacío con N₂ (3 x 20 psi) hasta que sea inerte, seguido del mismo procedimiento con H₂ (3 x 40 psi). El recipiente se llena con H₂ y el recipiente se agita a H₂ 40 psi durante ~40 h. El recipiente se vacía y la atmósfera se purga con N₂ (5 x 20 psi). Se filtra una alícuota y se analiza por HPLC para asegurar la conversión completa. La suspensión se filtra a través de una capa de celite para eliminar el catalizador y el filtrado amarillo homogéneo se concentra por evaporación rotatoria para proporcionar 16,06 g (rendimiento del 95 %) del producto deseado como un sólido de color tostado, que se usa sin purificación adicional.

Preparación de ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido)-2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenil-sulfámico (13): Se carga un RBF de 100 ml con éster metílico del ácido {1-[2-(S)-(4-(S)-aminofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etil-carbamoyl]-2-feniletil}-carbámico, 12a, (10,36 g, 22,9 mmol, 1,0 eq) preparado en la etapa descrita anteriormente en la presente descripción. Se añade acetonitrilo (50 ml, 5 ml/g) y la suspensión amarilla se agita a temperatura ambiente. Se carga un segundo RBF de 500 ml de 3 bocas con SO₃ pyr (5,13 g, 32,2 mmol, 1,4 eq) y acetonitrilo (50 ml, 5 ml/g) y la suspensión blanca se agita a temperatura ambiente. Ambas suspensiones se calientan suavemente hasta que la solución de reacción que contiene el éster metílico del ácido {1-[2-(S)-(4-(S)-aminofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etil-carbamoyl]-2-feniletil}-carbámico se vuelve de color rojo-naranja (típicamente para este ejemplo a alrededor de 44 °C). Esta solución que contiene el sustrato se vierte en una porción en la suspensión de SO₃ pyr en agitación a 35 °C. La mezcla opaca resultante (a 39 °C) se agita vigorosamente mientras se deja enfriar lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 min, se determina que la reacción está completa por HPLC. Se añade H₂O (200 ml, 20 ml/g) a la suspensión naranja para proporcionar una solución homogénea amarillo-naranja que tiene un pH de aproximadamente 2,4. Se añade lentamente H₃PO₄ concentrado durante 12 minutos para reducir el pH a aproximadamente 1,4. Durante este ajuste de pH, se forma un precipitado blanquecino y la solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtra y la torta de filtración se lava con el filtrado. La torta de filtración se seca al aire sobre el filtro durante una noche para proporcionar 10,89 g (rendimiento del 89 %) del producto deseado como un sólido de color tostado.

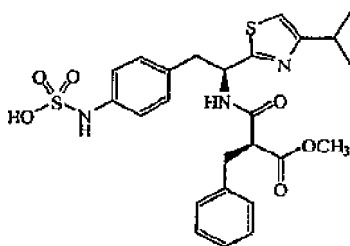
Los siguientes son ejemplos adicionales del segundo tipo de la Categoría II de la presente descripción, que caen fuera del alcance de la invención.



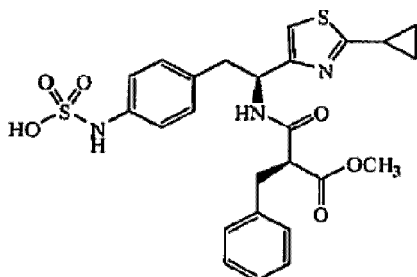
Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,16-7,25 (m, 5 H), 6,97-7,10 (m, 4 H), 6,61 (s, 1 H), 5,00-5,24 (m, 1 H), 4,36 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,64 (s, 2 H), 3,11-3,19 (s, 1 H), 2,92-3,04 (s, 2 H), 2,81 (dd, J = 13,5 y 8,1 Hz, 1 H), 2,75 (s, 3 H).



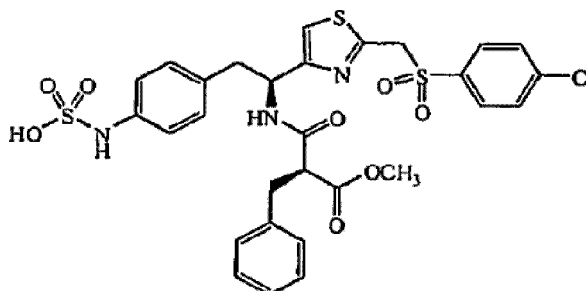
Ácido 4-((S)-2-(2-etiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico: ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,16-7,29 (m, 5 H), 7,02-7,12 (m, 4 H), 6,83 (s, 1 H), 5,10-5,35 (m, 1 H), 3,52-3,67 (m, 3 H), 3,18-3,25 (m, 2 H), 3,05 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,82-2,95 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 1,39 (t, J = 7,5 Hz, 3 H).



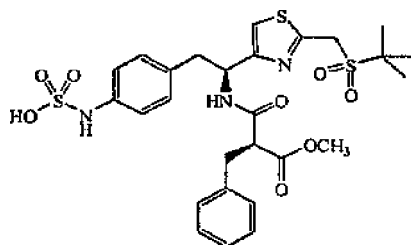
Ácido 4-((S)-2-(2-isopropiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropan-amido]etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,16 (d, 1 H, $J = 8,7$ Hz), 7,22-7,13 (m, 3 H), 7,07 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 6,96 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 6,62 (s, 1 H), 5,19 (t, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 4,36 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 3,63 (s, 3 H), 3,08 (1 H, A de ABX, $J = 3,6, 14,5$ Hz), 2,99 (1 H, B de ABX, $J = 7,2, 13,8$ Hz), 2,85-2,78 (m, 1 H), 1,41 (d, 6 H, $J = 6,9$ Hz).



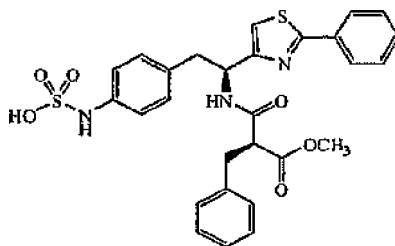
Ácido 4-((S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico: ^1H (CD_3OD): δ 7,15-7,02 (m, 5 H), 6,96-6,93 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 6,86-6,83 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 6,39 (s, 1 H), 5,01 (t, 1 H, $J = 5,0$ Hz), 4,22 (t, 1 H, $J = 7,4$ Hz), 3,51 (s, 3 H), 2,98-2,69 (m, 2 H), 2,22-2,21 (m, 1 H), 1,06-1,02 (m, 2 H), 0,92-0,88 (m, 2 H).



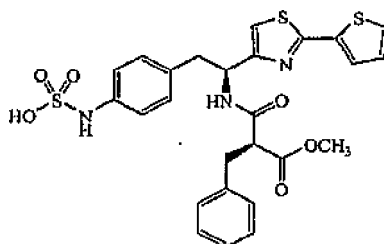
Ácido 4-((S)-2-{2-[(4-clorofenilsulfonil)metil]tiazol-4-il}-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico: ^1H (CD_3OD): δ 7,96-7,93 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz), 7,83-7,80 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz), 7,44-7,34 (m, 5 H), 7,29-7,27 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 7,14-7,11 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 6,97 (s, 1 H), 5,31 (t, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 5,22-5,15 (m, 2 H), 4,55 (t, 1 H, $J = 7,3$ Hz), 3,84 (s, 3 H), 3,20-2,96 (m, 4 H).



Ácido 4-((S)-2-[2-(terc-butilsulfonilmetil)tiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico: ^1H (CD_3OD): δ 7,40-7,30 (m, 5 H), 7,21-7,10 (m, 4 H), 7,02 (s, 1 H), 5,37 (t, 1 H, $J = 6,9$ Hz), 5,01-4,98 (m, 2 H), 4,51 (t, 1 H, $J = 7,1$ Hz), 3,77 (s, 3 H), 3,34-2,91 (m, 4 H), 1,58 (s, 9 H).

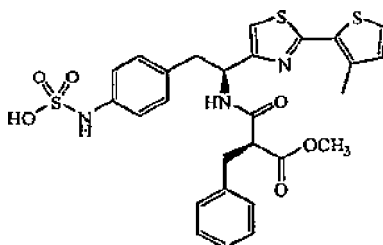


Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropionamido]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96-7,99 (m, 2 H), 7,51-7,56 (m, 3 H), 7,13-7,38 (m, 6 H), 6,92-6,95 (m, 4 H), 5,11-5,16 (m, 1 H), 4,32-4,35 (m, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,39-3,40 (m, 2 H), 3,09-3,19 (m, 1 H), 2,92-3,02 (m, 2 H), 2,75 (dd, J = 10,5 Hz y 9,9 Hz, 1 H).

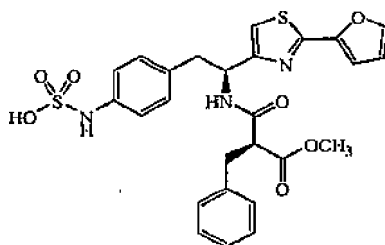


Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico: ^1H (CD_3OD): δ 7,61-7,56 (m, 2 H), 7,25-7,01 (m, 10 H), 6,75 (s, 1 H), 5,24-5,21 (q, 1 H, J = 7,2 Hz), 4,38 (t, 1 H, J = 7,2 Hz), 3,60 (s, 3 H), 3,23-3,14 (m, 1 H), 3,08-3,00 (m, 2 H), 2,87-2,80 (m, 1 H).

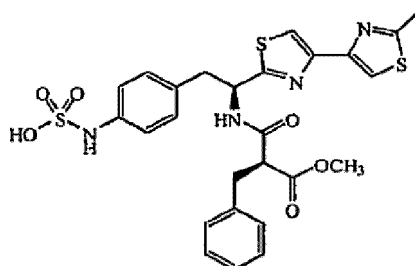
Ácido 4-[(S)-2-[2-(3-clorotiofen-2-il)tiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico: ^1H (CD_3OD): δ 7,78-7,76 (d, 1 H, J = 5,4 Hz), 7,36-7,14 (m, 10 H), 7,03 (s, 1 H), 5,39 (t, 1 H, J = 6,9 Hz), 4,54 (t, 1 H, J = 7,3 Hz), 3,80 (s, 3 H), 3,39-2,98 (m, 4 H).



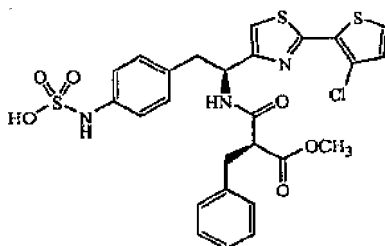
Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(3-metiltiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico: ^1H (CD_3OD): δ 7,38 (d, 1 H, J = 5,1 Hz), 7,15-6,93 (m, 10 H), 6,73 (s, 1 H), 5,17 (t, 1 H, J = 6,9 Hz), 4,31 (t, 1 H, J = 7,3 Hz), 3,57 (s, 3 H), 3,18-3,11 (m, 1 H), 3,02-2,94 (m, 2 H), 2,80-2,73 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H).



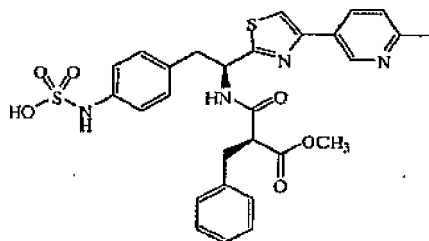
Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(furan-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico: ^1H (CD_3OD): δ 7,54-7,46 (m, 1 H), 7,02-6,79 (m, 10 H), 6,55-6,51 (m, 1 H), 6,44-6,41 (m, 1 H), 5,02-5,00 (q, 1 H, J = 6,4 Hz), 4,16-4,14 (q, 1 H, J = 7,1 Hz), 3,43 (s, 3 H), 2,96-2,58 (m, 4 H).



Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(2-metiltiazol-4-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 6,99-7,21 (m, 8 H), 5,18-5,30 (m, 1 H), 4,30-4,39 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,20 (dd, J = 14,1 y 6,6 Hz, 1 H), 2,98-3,08 (m, 2 H), 2,84 (dd, J = 14,1 y 6,6 Hz, 1 H), 2,78 (s, 3 H).

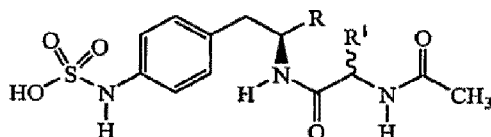


Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(2-pirazin-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 9,34 (s, 1 H), 8,65 (s, 2 H), 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,00-5,16 (m, 9 H), 5,30 (q, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,41 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,23 (dd, J = 13,8 y 6,9 Hz, 1 H), 2,98-3,13 (m, 2 H), 2,85 (dd, J = 13,8 y 6,9 Hz, 1 H).



Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(6-metilpiridin-3-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico: ^1H (CD $_3$ OD): δ 8,90 (s, 1 H), 8,19-8,13 (m, 1 H), 7,39-7,36 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,07-6,88 (m, 9 H), 6,79 (s, 1 H), 5,17 (t, 1 H, J = 7,0 Hz), 4,29 (t, 1 H, J = 7,4 Hz), 3,54 (s, 3 H), 3,10-2,73 (m, 4 H), 2,53 (s, 3 H).

La categoría III de la presente descripción se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



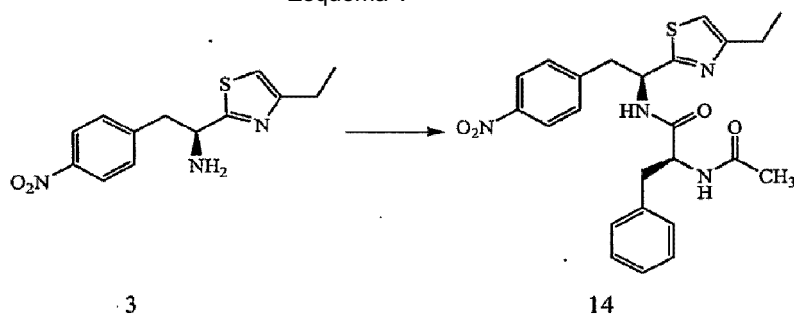
en donde R es una unidad tiazol-2-ilo sustituida o no sustituida y los ejemplos de R y R ^{1} y la estereoquímica en R ^{1} se describen adicionalmente en la Tabla V.

TABLA V

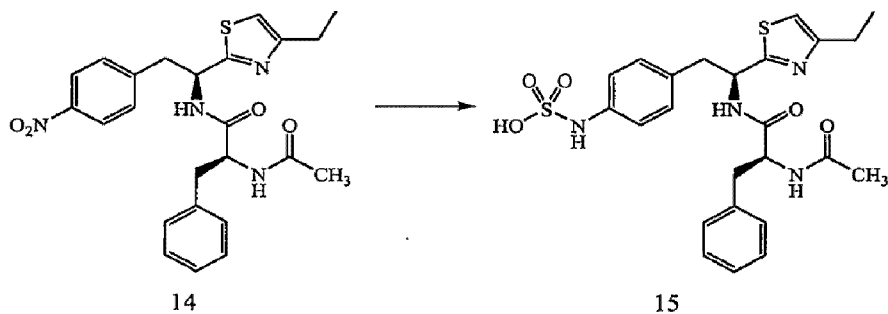
Núm.	R	R ¹
101	tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
102	4-metiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
103	4-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
104	4-propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
105	4-iso-propiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
106	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
107	4-butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
108	4- <i>tert</i> -butiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
109	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
110	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
111	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
112	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
113	4-(metoximetil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
114	4-(éster etílico del ácido carboxílico)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
115	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
116	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
117	4-feniltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
118	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
119	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
120	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	(S)-bencilo
121	4-(tiofeno-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
122	4-(tiofeno-3-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
123	4-(5-clorotiofeno-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
124	5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo
125	4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilo	(S)-bencilo

Los compuestos englobados en la Categoría III de la presente descripción se pueden preparar mediante el procedimiento esbozado en el Esquema V y descrito en el Ejemplo 5 a continuación en la presente.

Esquema V



Reactivos y condiciones: (a) Ac-Phe, EDCI, HOBt, DIPEA, DMF; t.a, 18 h.



Reactivos y condiciones: (b) (i) H₂: Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-piridina, NH₄OH; t.a, 18 h.

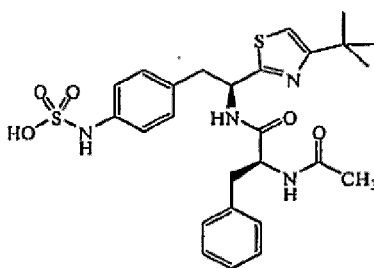
Ejemplo 5

5 Ácido 4-[(S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico (15)

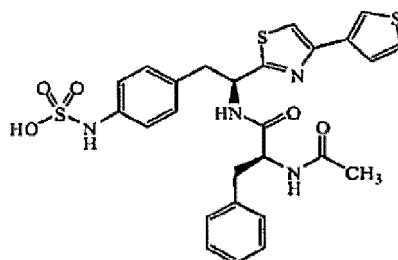
Preparación de (S)-2-acetamido-N-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-3-fenilpropanamida (14): A una solución de hidrobromuro de 1-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamina, 3, (0,343 g, 0,957 mmol), N-acetil-L-fenilalanina (0,218 g), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,161 g), diisopropiletilamina (0,26 g), en DMF (10 ml) a 0 °C, se añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,201 g). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ acuoso 5 %, agua y salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se elimina al vacío para proporcionar 0,313 g (rendimiento del 70 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. LC/MS ESI + 467 (M + 1).

Preparación de ácido 4-[(S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico (15): Se disuelve (S)-2-acetamido-N-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-3-fenilpropanamida, 14, (0,313 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el solvente se elimina a presión reducida. El producto crudo se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO₃-piridina (0,320 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, después de lo cual se añade una solución al 7 % de NH₄OH (30 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,215 g del producto deseado como sal de amonio. ¹H (CD₃OD): δ 7,23-6,98 (m, 10 H), 5,37 (t, 1 H), 4,64 (t, 1 H, J = 6,3 Hz), 3,26-2,74 (m, 6 H), 1,91 (s, 3 H), 1,29 (t, 3 H, J = 7,5 Hz).

Los siguientes son ejemplos adicionales de compuestos englobados en la Categoría III de la presente descripción.

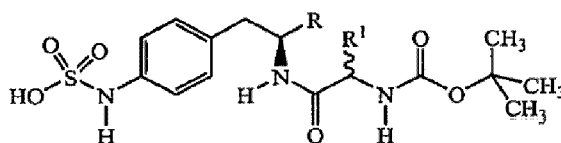


Ácido 4-[(S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-terc-butiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,22-7,17 (m, 5 H), 7,06 (dd, J = 14,1, 8,4 Hz, 4 H), 6,97 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 5,39 (dd, J 8,4, 6,0 Hz, 1 H), 4,65 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,33-3,26 (m, 1 H), 3,13-3,00 (m, 3 H), 2,80 (dd, J = 13,5, 8,7 Hz, 1 H), 1,91 (s, 3 H), 1,36 (s, 9 H).



Ácido 4-[(3)-(243)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-244-(tiofen-3-il)thiazol-2-iletil]fenilsulfámico: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,58 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,83-7,82 (m, 1 H), 7,57-7,46 (m, 3 H), 7,28-6,93 (m, 11 H), 5,54-5,43 (m, 11-1), 4,69-4,55 (m, 2 H), 3,41-3,33 (m, 1 H), 3,14-3,06 (3 H), 2,86-2,79 (m, 1 H), 1,93 (s, 3 H).

El primer tipo de la Categoría IV de la presente descripción se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



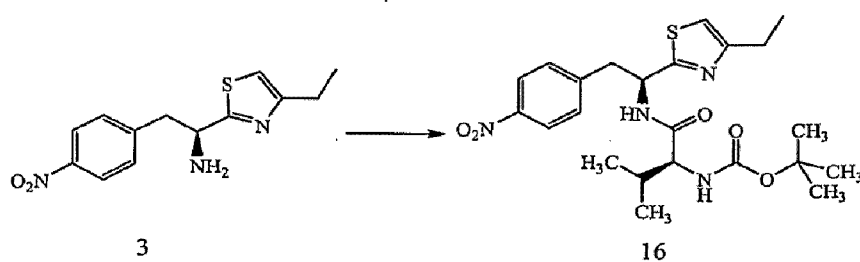
algunos de los cuales caen dentro del alcance de la invención en donde R es una unidad de tiofeno-2-ilo sustituido o no sustituido y los ejemplos de R y R' y la estereoquímica en R' se describen adicionalmente en la Tabla VI.

TABLA VI

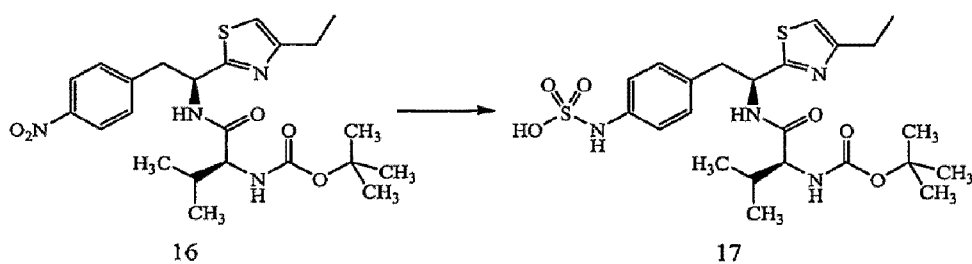
	Núm	R	R ¹
5	126	tiazol-2-ilo	hidrógeno
	127	4-metiltiazol-2-ilo	hidrógeno
	128	4-etiltiazol-2-ilo	hidrógeno
	129	4-propiltiazol-2-ilo	hidrógeno
10	130	4-iso-propiltiazol-2-ilo	hidrógeno
	131.	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	hidrógeno
	132	4-butiltiazol-2-ilo	hidrógeno
	133	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	hidrógeno
15	134	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	hidrógeno
	135	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	hidrógeno
	136	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	hidrógeno
	137	4-feniltiazol-2-ilo	hidrógeno
20	138	tiazol-2-ilo	(S)-isopropilo
	139	4-metiltiazol-2-ilo	(S)-isopropilo
	140	4-etiltiazol-2-ilo	(S)-isopropilo
	141	4-propiltiazol-2-ilo	(S)-isopropilo
25	142	4-isopropiltiazol-2-ilo	(3)-isopropilo
	143	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	(S)-isopropilo
	144	4-butiltiazol-2-ilo	(S)-isopropilo
	145	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	(S)-isopropilo
30	146	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	(S)-isopropilo
	147	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	(3)-isopropilo
	148	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	(S)-isopropilo
	149	4-feniltiazol-2-ilo	(S)-isopropilo
35	150	4-(tiofeno-2-il)tiazol-2-ilo	(5)-isopropilo

Los compuestos englobados en la Categoría III de la presente descripción se pueden preparar mediante el procedimiento esbozado en el Esquema V y descrito en el Ejemplo 5 a continuación en la presente.

Esquema VI



Reactivos y condiciones: (a) Boc-Val; EDCI, HOBt, DIPEA, DMF; t.a, 18 h.



Reactivos y condiciones: (b) (i) H₂; Pd.C, MeOH (ii) SO₃-piridina, NH₄OH, t.a, 2 h.

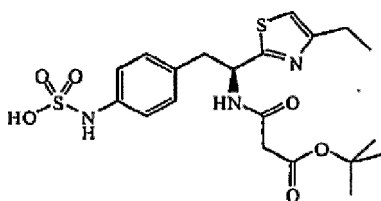
Ejemplo 6

Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-metilbutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico (17)

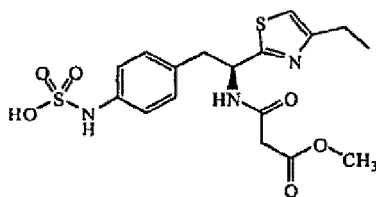
Preparación de éster terc-butílico del ácido {1-[1-(etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilcarbamoil]-2-metilpropil}carbámico (16): A una solución de hidrobromuro de 1-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamina, 3, (0,200 g, 0,558 mmol), ácido (S)-(2-terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutílico (0,133 g) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,094 g) en DMF (5 ml) a 0 °C, se añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,118 g) seguido de diisopropilamina (0,151 g). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ acuoso 5 %, agua y salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se elimina al vacío para proporcionar 0,219 g (rendimiento del 82 %) del producto deseado que se usa sin purificación adicional. LC/MS ESI + 477 (M + 1).

Preparación de ácido 4-[(5)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-metilbutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenil-sulfámico (17): Se disuelve el éster terc-butílico del ácido {1-[1-(etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilcarbamoil]-2-metilpropil}carbámico, 16, (0,219 g) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el solvente se elimina a presión reducida. El producto crudo se disuelve en piridina (5 ml) y se trata con SO₃-piridina (0,146 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, después de lo cual se añade una solución al 7 % de NH₄OH (30 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,148 g del producto deseado como sal de amonio. ¹H (CD₃OD): δ 7,08 (s, 4 H), 7,02 (s, 1 H), 5,43 (s, 1 H), 3,85 (s, 1 H), 3,28-2,77 (m, 4 H), 1,94 (s, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 1,29 (s, 3 H, J = 7,3 Hz), 0,83 (s, 6 H).

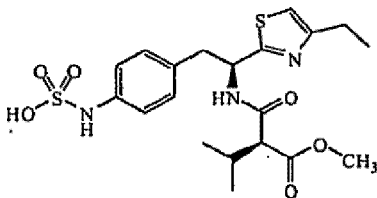
Los siguientes son ejemplos adicionales del segundo tipo de la Categoría IV de la presente descripción, que caen fuera del alcance de la invención.



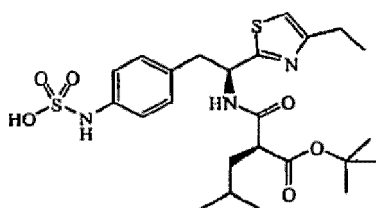
Ácido (S)-4-{2-[2-(terc-butoxicarbonil)acetamida]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico: ¹H (CD₃OD): δ 7,09-6,91 (m, 5 H), 5,30 (t, 1 H, J = 8,4 Hz), 3,60-2,64 (m, 6 H), 1,34 (s, 9 H), 1,16 (t, 3 H, J = 7,5 Hz).



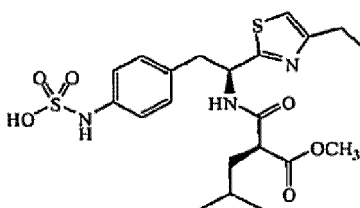
Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(metoxycarbonil)acetamido]etil}fenilsulfámico: ¹H (CD₃OD): δ 7,12-7,07 (m, 4 H), 7,03 (s, 1 H), 5,42 (t, 1 H, J = 5,7 Hz), 3,83-3,68 (q, 2 H, J = 11,4 Hz), 3,68 (s, 3 H), 3,34-3,04 (m, 2 H), 2,83-2,76 (q, 2 H, J = 7,8 Hz), 1,31 (t, 3 H, J = 7,5 Hz).



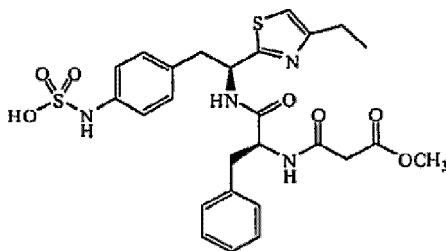
Ácido 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-metilbutanamido]etil}fenilsulfámico: ¹H NMR (CD₃OD) δ 5,56 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,09 (s, 4 H), 7,03 (s, 1 H), 5,26-5,20 (m, 1 H), 3,90 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 3,70 (s, 3 H), 3,30 (1 H, A de ABX, oscurecido por solvente), 3,08 (1 H, B de ABX, J = 9,9, 9 Hz), 2,79 (q, 2 H, J = 11,1, 7,2 Hz), 2,05-1,97 (m, 1 H), 1,31 (t, 3 H, J = 7,5 Hz), 0,88 (s, 3 H), 0,85 (s, 3 H), 0,79-0,75 (m, 1 H).



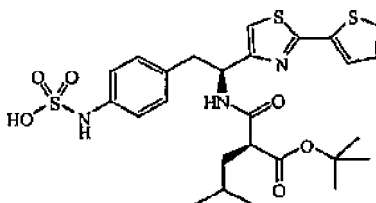
Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpentanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,19-7,00 (m, 4 H), 5,50-5,40 (m, 1 H), 4,13-4,06 (m, 1 H), 3,32 (1 H, A de ABX, $J = 7,5, 18$ Hz), 3,12 (1 H, B de ABX, $J = 8,1, 13,8$ Hz), 2,79 (q, 2 H, $J = 7,8, 14,7$ Hz), 1,70-1,55 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 1,33 (t, 3 H, $J = 2,7$ Hz), 0,92 (q, 6 H, $J = 6, 10,8$ Hz).



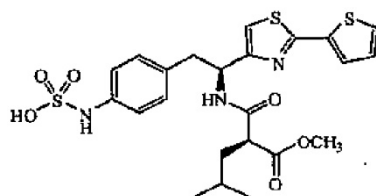
Ácido 4-((S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-4-metilpentan-amido]etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,12-7,03 (m, 5 H), 6,84 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 5,40 (t, 1 H, $J = 5,7$ Hz), 4,16 (t, 1 H, $J = 6,3$ Hz), 3,69 (s, 3 H), 3,61-3,55 (m, 1 H), 3,29-3,27 (m, 1 H), 3,14-3,07 (m, 1 H), 2,81 (q, 2 H, $J = 3,9, 11,2$ Hz), 1,66-1,59 (m, 1 H), 1,48-1,43 (m, 2 H), 1,31 (t, 3 H, $J = 4,5$ Hz), 0,96-0,90 (m, 6 H).



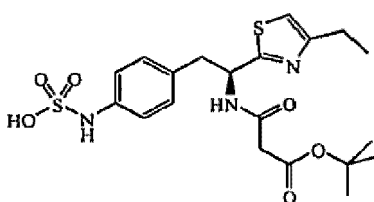
Ácido 4-((S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-[2-(metoxycarbonil)acetamido]-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,22-7,01 (m, 9 H), 6,97 (s, 1 H), 5,37-5,32 (m, 1 H), 4,64 (t, 1 H, $J = 7,1$ Hz), 3,71-3,68 (m, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,28-3,26 (m, 1 H), 3,03-2,96 (m, 2 H), 2,83-2,72 (m, 3 H), 1,28 (t, 3 H, $J = 7,5$ Hz).



Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpentanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,06 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 7,61-7,58 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,15 (t, 1 H, $J = 0,6$ Hz), 7,09-6,98 (m, 6 H), 5,30-5,20 (m, 1 H), 4,10-4,00 (m, 1 H), 3,19-3,13 (m, 2 H), 1,63-1,55 (m, 2 H), 1,48-1,33 (m, 10 H), 0,95-0,89 (m, 6H).

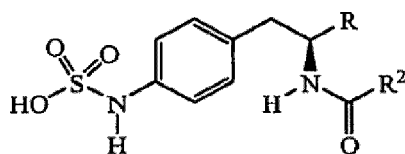


Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-4-metilpentanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfámico: ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,22 (d, 1 H, $J = 9$ Hz), 7,62-7,57 (m, H), 7,15 (t, 1 H, $J = 0,6$ Hz), 7,10-6,97 (m, 4 H), 5,30-5,20 (m, 1 H), 4,16-4,11 (m, 1 H), 3,67 (s, 2 H), 3,22 (1 H, A de ABX, $J = 6,9, 13,5$ Hz), 3,11 (1 H, B de ABX, $J = 7,8, 13,6$ Hz), 1,65-1,58 (m, 1 H), 1,50-1,45 (m, 2 H), 0,95-0,88 (m, 6 H).



Ácido (S)-4-{2-[2-(terc-butoxicarbonil)acetamida]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}-fenilsulfámico: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,09-6,91 (m, 5 H), 5,30 (t, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 3,60-2,64 (m, 6 H), 1,34 (s, 9 H), 1:16 (t, 3 H, $J = 7,5$ Hz).

La categoría IV de la presente descripción se refiere a compuestos que caen fuera del alcance de la invención que tienen la Fórmula:



en donde R es una unidad de tiofeno-2-ilo o tiofeno-4-ilo sustituida o no sustituida y los ejemplos de R^2 se describen adicionalmente en la Tabla VII.

TABLA VII

	Núm.	R	R ²
5	151	tiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	152	4-metiltiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	153	4-etiltiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	154	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
10	155	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	156	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	157	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	158	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
15	159	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	160	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	161	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	162	4-feniltiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
20	163	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	164	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	165	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	166	4-(tiofeno-2-il)tiazol-2-ilo	-OC(CH ₃) ₃
25	167	tiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	168	4-metiltiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	169	4-etiltiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	170	4-ciclopropiltiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
30	171	4- <i>terc</i> -butiltiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	172	4-ciclohexiltiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	173	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	174	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
35	175	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	176	4,5-dimetiltiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	177	4-metil-5-etiltiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	178	4-feniltiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
40	179	4-(4-clorofenil)tiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	180	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	181	4-metil-5-feniltiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
	182	4-(tiofeno-2-il)tiazol-4-ilo	-OC(CH ₃) ₃
45	183	tiazol-2-ilo	-OCH ₃
	184	4-metiltiazol-2-ilo	-OCH ₃
	185	4-etiltiazol-2-ilo	-OCH ₃
	186	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	-OCH ₃
50	187	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	-OCH ₃
	188	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	-OCH ₃
	189	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	-OCH ₃
	190	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	-OCH ₃
55	191	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	-OCH ₃
	192	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	-OCH ₃
	193	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	-OCH ₃
	194	4-feniltiazol-2-ilo	-OCH ₃
60	195	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	-OCH ₃
	196	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	-OCH ₃
	197	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	-OCH ₃
	198	4-(tiofeno-2-il)tiazol-2-ilo	-OCH ₃

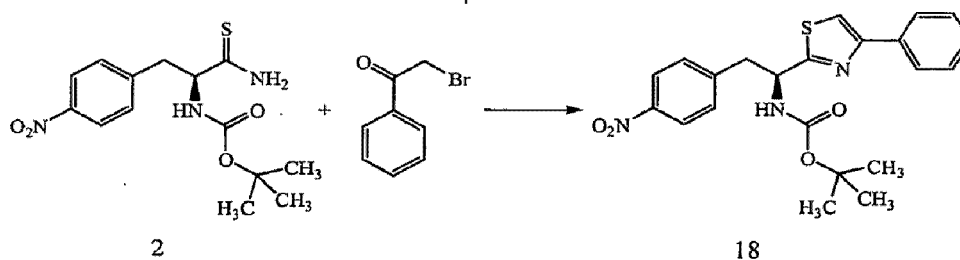
(Continuación)
TABLA VII

	Núm.	R	R ²
5	199	tiazol-4-ilo	-OCH3
	200	4-metiltiazol-4-ilo	-OCH3
	201	4-etiltiazol-4-ilo	-OCH3
	202	4-ciclopropiltiazol-4-ilo	-OCH3
10	203	4- <i>terc</i> -butiltiazol-4-ilo	-OCH3
	204	4-ciclohexiltiazol-4-ilo	-OCH3
	205	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-ilo	-OCH3
	206	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-4-ilo	-OCH3
15	207	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-4-ilo	-OCH3
	208	4,5-dimetiltiazol-4-ilo	-OCH3
	209	4-metil-5-etiltiazol-4-ilo	-OCH3
	210	4-feniltiazol-4-ilo	-OCH3
20	211	4-(4-clorofenil)tiazol-4-ilo	-OCH3
	212	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-4-ilo	-OCH3
	213	4-metil-5-feniltiazol-4-ilo	-OCH3
	214	4-(tiofeno-2-il)tiazol-4-ilo	-OCH3
25	215	tiazol-2-ilo	-CH3
	216	4-metiltiazol-2-ilo	-CH3
	217	4-etiltiazol-2-ilo	-CH3
	218	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	-CH3
30	219	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	-CH3
	220	4-ciclohexiltiazol-2-ilo	-CH3
	221	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	-CH3
	222	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	-CH3
35	223	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	-CH3
	224	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	-CH3
	225	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	-CH3
	226	4-feniltiazol-2-ilo	-CH3
40	227	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	-CH3
	228	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	-CH3
	229	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	-CH3
	230	4-(tiofeno-2-il)tiazol-2-ilo	-CH3
45	231	tiazol-4-ilo	-CH3
	232	4-metiltiazol-4-ilo	-CH3
	233	4-etiltiazol-4-ilo	-CH3
	234	4-ciclopropiltiazol-4-ilo	-CH3
50	235	4- <i>terc</i> -butiltiazol-4-ilo	-CH3
	236	4-ciclohexiltiazol-4-ilo	-CH3
	237	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-ilo	-CH3
	238	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-4-ilo	-CH3
55	239	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-4-ilo	-CH3
	240	4,5-dimetiltiazol-4-ilo	-CH3
	241	4-metil-5-etiltiazol-4-ilo	-CH3
	242	4-feniltiazol-4-ilo	-CH3
60	243	4-(4-clorofenil)tiazol-4-ilo	-CH3
	244	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-4-ilo	-CH3
	245	4-metil-5-feniltiazol-4-ilo	-CH3
	246	4-(tiofeno-2-il)tiazol-4-ilo	-CH3

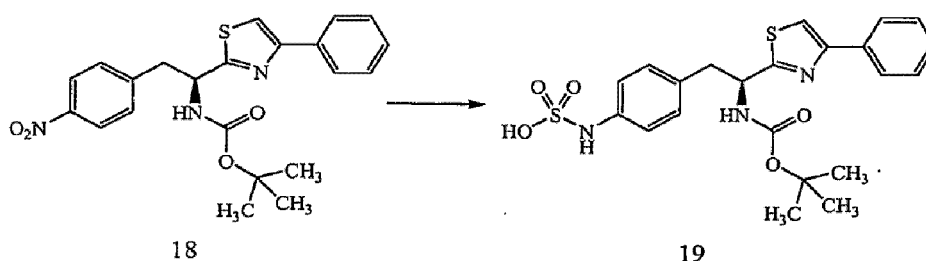
65

Los compuestos englobados en la Categoría IV de la presente descripción se pueden preparar mediante el procedimiento esbozado en el Esquema VI y descrito en el Ejemplo 7 a continuación en la presente.

Esquema VI



Reactivos y condiciones: (a) (i) CH₃CN; reflujo, 1,5 h
(ii) Boc₂O, piridina, CH₂Cl₂; t.a, 2 h.



Reactivos y condiciones: (b) (i) H₂; Pd/C, MeOH; reflujo
(ii) SO₃-piridina, NH₄OH; t.a, 12 h.

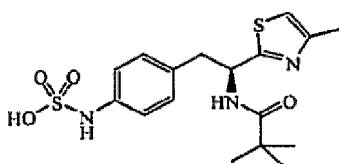
Ejemplo 7

Éster terc-butílico del ácido [1-(S)-(feniltiazol-2-il)-2-(4-sulfoaminofenil)etil]-carbámico (19)

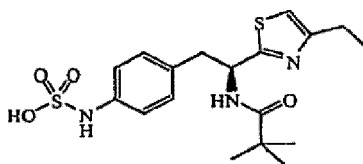
Preparación de éster terc-butílico del ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(S)-(4-feniltiazol-2-il)etil]-carbámico (18): Una mezcla de éster terc-butílico del ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(S)-tiocarbamoiletil]-carbámico, 2, (0,343 g, 1,05 mmol), 2-bromoacetofenona (0,231 g, 1,15 mmol), en CH₃CN (5 ml) se calienta a reflujo durante 1,5 horas. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se disuelve nuevamente en CH₂Cl₂, después se añaden piridina (0,24 ml, 3,0 mmol) y Boc₂O (0,24 ml, 1,1 mmol). La reacción se agita durante 2 horas y se añade éter dietílico a la solución y el precipitado que se forma se elimina por filtración. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra hasta un residuo que se purifica sobre sílice para proporcionar 0,176 g (39 %) del producto deseado ESI + MS 426 (M + 1).

Preparación de éster terc-butílico del ácido [1-(S)-(feniltiazol-2-il)-2-(4-sulfoaminofenil)etil]-carbámico (19): Se disuelve éster terc-butílico del ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(S)-(4-feniltiazol-2-il)etil]-carbámico, 18, (0,176 g, 0,41 mmol) en MeOH (4 ml). Se añade una cantidad catalítica de Pd/C (10 % p/p) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de CELITE™ y el solvente se elimina a presión reducida. El producto crudo se disuelve en piridina (12 ml) y se trata con SO₃-piridina (0,195 g, 1,23 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, después de lo cual se añade una solución al 7 % de NH₄OH (10 ml). Después, la mezcla se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,080 g del producto deseado como sal de amonio. ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,93 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 7,46-7,42 (m, 3 H), 7,37-7,32 (m, 1 H), 7,14-7,18 (m, 3 H), 5,13-5,18 (m, 1 H), 3,40 (dd, J = 4,5 y 15,0 Hz, 1 H), 3,04 (dd, J = 9,6 y 14,1 Hz, 1 H), 1,43 (s, 9 H).

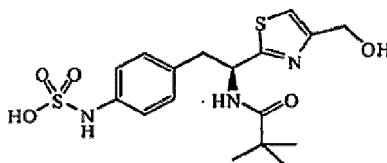
Los siguientes son ejemplos adicionales de la Categoría IV de la presente descripción.



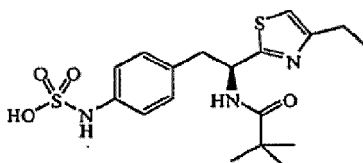
Ácido (S)-4-(2-(4-metiltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H (CD_3OD): δ 7,31 (s, 4 H), 7,20 (s, 1 H), 5,61-5,56 (m, 1 H), 3,57-3,22 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 1,31 (s, 3 H).



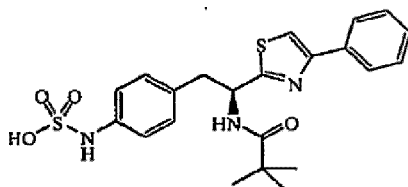
Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,12-7,14 (m, 4 H), 7,03 (s, 1 H), 5,38-5,46 (m, 1 H), 3,3-3,4 (m, 1 H), 3,08 (dd, J = 10,2 y 13,8 Hz, 1 H), 2,79 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,13 (s, 9 H).



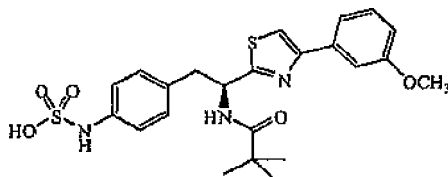
Ácido (S)-N-(1-(4-hidroximetil)thiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 5,29-5,37 (m, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 3,30 (dd, J = 4,8 y 13,5 Hz, 1 H), 2,99 (dd, J = 10,5 y 13,5 Hz, 1 H), 0,93 (s, 9 H).



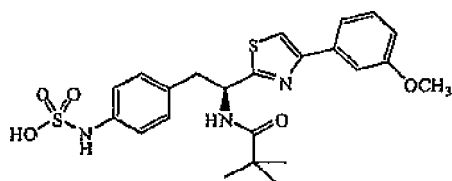
Ácido (S)-4-(2-(4-etoxycarbonil)thiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,30 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,13 (s, 4 H), 5,41-5,49 (m, 1 H), 4,41 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,43 (dd, J = 5,1 y 13,8 Hz, 1 H), 3,14 (dd, J = 5,7 y 9,9 Hz, 1 H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,14 (s, 9 H).



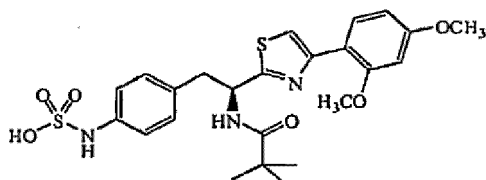
Ácido (S)-4-(2-(4-feniltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,94-8,01 (m, 3 H), 7,70 (s, 1 H), 7,42-7,47 (m, 2 H), 7,32-7,47 (m, 1 H), 7,13-7,20 (m, 3 H), 5,48-5,55 (m, 1 H), 3,50 (dd, J = 5,1 y 14,1 Hz, 1 H), 3,18 (dd, J = 10,2 y 14,1 Hz, 1 H), 1,67 (s, 9 H).



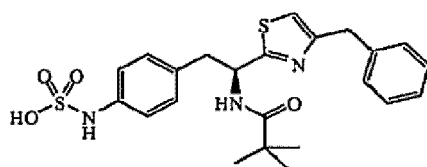
Ácido 4-((S)-2-(4-(3-metoxifenil)thiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H (CD_3OD): δ 7,96-7,93 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,69 (s, 1 H), 7,51-7,49 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,33 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,14 (s, 4 H), 6,92-6,90 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 5,50 (t, 1 H, J = 5,1 Hz), 3,87 (s, 3 H), 3,50-3,13 (m, 2 H), 1,15 (s, 9 H).



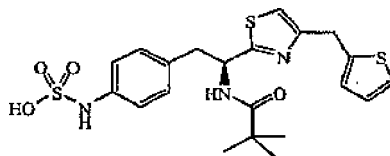
Ácido 4-((S)-2-(4-(3-metoxifenil)tiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H (CD_3OD): δ 7,98-7,85 (m, 3 H), 7,53 (s, 1 H), 7,26-7,12 (m, 3 H), 7,03-6,98 (m, 2 H), 5,54-5,46 (m, 1 H), 3,52-3,13 (m, 2 H), 1,15 (s, 9 H).



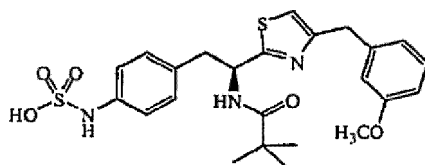
Ácido 4-((S)-2-(4-(2,4-dimetoxifenil)tiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H (CD_3OD): δ 8,11-8,09 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,96-7,93 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 7,74 (s, 1 H), 7,18-7,16 (m, 4 H), 6,67-6,64 (d, 2 H, $J = 9,0$ Hz), 5,55-5,47 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,52-3,13 (m, 2 H), 1,17 (s, 9 H).



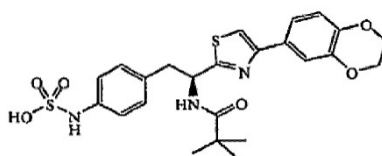
Ácido (S)-4-(2-(4-benciltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,85 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 7,38-7,20 (m, 4 H), 7,11-7,02 (m, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 5,42-5,37 (m, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 3,13-3,08 (m, 2 H), 1,13 (s, 9 H).



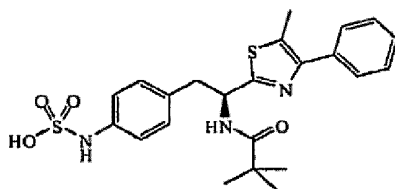
Ácido (S)-4-(2-pivalamido-2-(4-(tiofen-2-ilmetil)tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,88-7,85 (d, 1 H), 7,38-7,35 (m, 1 H), 7,10-7,01 (m, 4 H), 7,02 (s, 1 H), 5,45-5,38 (m, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 3,13-3,05 (m, 2 H), 1,13 (s, 9 H).



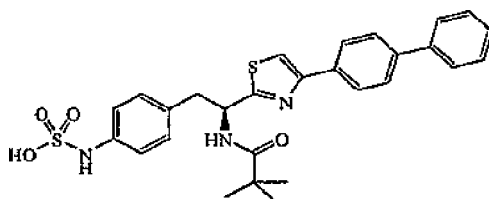
Ácido (S)-4-(2-(4-(3-metoxibencil)tiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,85 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 7,25-7,20 (m, 1 H), 7,11-7,02 (m, 4 H), 7,01 (s, 1 H), 6,90-6,79 (m, 2H), 5,45-5,40 (m, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,12-3,08 (m, 2 H), 1,10 (s, 9 H).



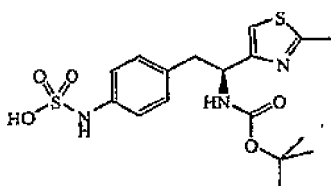
Ácido 4-((S)-2-(4-(2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-6-il)tiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H (CD_3OD): δ 7,53 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,42-7,40 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 7,19-7,15 (m, 4 H), 6,91-6,88 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 5,51-5,46 (m, 1 H), 4,30 (s, 4 H), 3,51-3,12 (m, 2 H), 1,16 (s, 9 H).



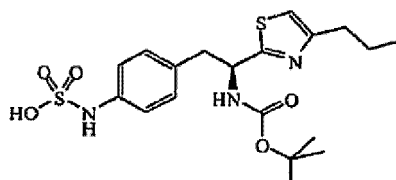
Ácido (S)-4-(2-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H (CD_3OD): δ 7,63-7,60 (d, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 7,49-7,35 (m, 3 H), 7,14 (s, 4 H), 5,43-5,38 (m, 1 H), 3,42-3,09 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 1,14 (s, 9 H).



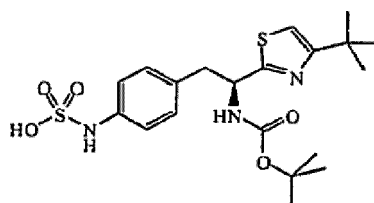
Ácido (S)-4-(2-(4-(bifen-4-il)thiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico: ^1H (CD_3OD): δ 8,04-8,01 (m, 2 H), 7,72-7,66 (m, 5 H), 7,48-7,35 (m, 3 H), 7,15 (s, 4 H), 5,50 (t, 1 H, $J = 5,0$ Hz), 3,57-3,15 (d, 2 H), 1,16 (s, 9 H).



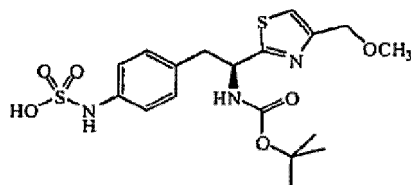
Ácido (S)-4-(2-(terc-butoxicarbonil)-2-(2-metiltiazol-4-il)-fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 6,99-7,002 (m, 4 H), 6,82 (s, 1 H), 2,26 (dd, $J = 13,8$ y $7,2$ Hz, 1 H), 2,76 (dd, $J = 13,8$ y $7,2$ Hz, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 1,17 (s, 9 H).



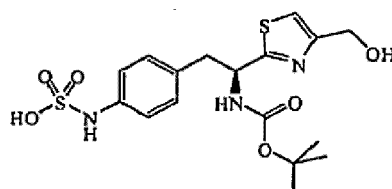
Ácido (S)-4-(2-(terc-butoxicarbonil)-2-(4-propiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,18-7,02 (m, 5 H), 5,06-5,03 (m, 1 H), 3,26 (dd, $J = 13,8$, $4,8$ Hz, 1 H), 2,95 (dd, $J = 13,8$, $9,3$ Hz, 1 H), 2,74 (dd, $J = 15,0$, $7,2$ Hz, 2 H), 1,81-1,71 (m, 2H-1), 1,40 (s, 7 H), 1,33 (bs, 2 H), 0,988 (t, $J = 7,5$ Hz 3 H).



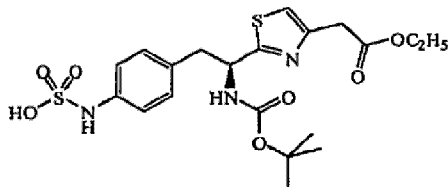
Ácido (S)-4-(2-(terc-butoxicarbonil)-2-(4-terc-butiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,12 (s, 4 H), 7,01 (s, 1 H), 5,11-5,06 (m, 1 H), 3,32-3,25 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 1,42 (s, 8 H), 1,38 (s, 9 H), 1,32 (s, 1 H).



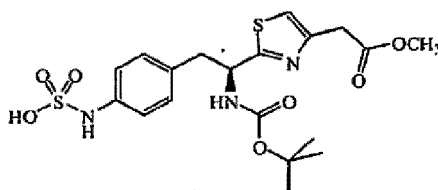
Ácido (S)-4-(2-(terc-butoxicarbonil)-2-(4-(metoximetil)thiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,36 (s, 1 H), 7,14-7,05 (m, 4 H), 5,06 (dd, $J = 9,0$, $5,1$ Hz, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,31-3,24 (m, 1 H), 2,97 (dd, $J = 13,8$, $9,9$ Hz, 1 H), 1,47-1,31 (m, 9 H).



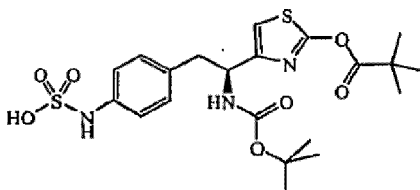
Ácido (S)-4-(2-(terc-butoxicarbonil)-2-(4-(2-hidroximetil)tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,22-7,25 (m, 1 H), 7,09-7,15 (m, 4 H), 5,00-5,09 (m, 1 H), 4,32-4,35 (m, 1 H), 3,87 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,23-3,29 (m, 1 H), 3,09-3,18 (m, 1 H), 2,98 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 1,41 (s, 9 H).



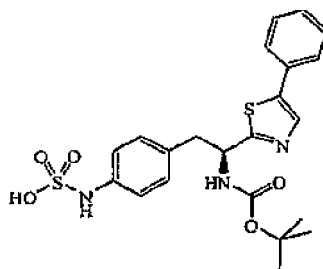
Ácido (S)-4-(2-(terc-butoxicarbonil)-2-(4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,29 (s, 1 H), 7,09-7,16 (m, 4 H), 5,04-5,09 (m, 1 H), 4,20 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,30 (dd, J = 4,8 y 14,1 Hz, 1 H), 2,97 (dd, J = 9,6 Hz y 13,8 Hz, 1 H), 1,41 (s, 9 H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).



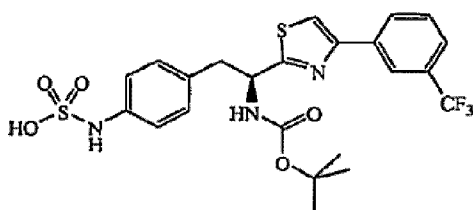
Ácido (S)-4-(2-(terc-butoxicarbonil)-2-(4-(2-(2-metoxi-2-oxoetilamino)-2-oxoetil)tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,31 (s, 1 H), 7,01-7,16 (m, 4 H), 5,04-5,09 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,29 (dd, J = 5,1 y 13,8 Hz, 1 H), 2,99 (dd, J = 9,3 y 13,8 Hz, 1 H), 1,41 (s, 9 H).



Ácido (S)-4-(2-(terc-butoxicarbonil)-2-(2-pivalamidotiazol-4-il)etil)fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, D $_2$ O) δ 6,95 (s, 4 H), 6,63 (s, 1 H), 2,94 (dd, J = 13,5 y 4,8 Hz, 1 H), 2,75 (dd, J = 13,5 y 4,8 Hz, 1 H), 1,16 (s, 9 H), 1,13 (s, 9 H).

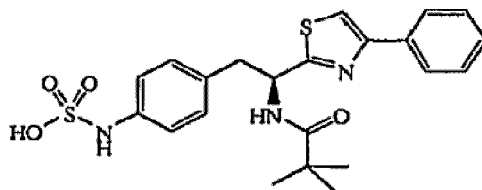


Ácido (S)-4-(2-(terc-butoxicarbonil)-2-(5-feniltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD $_3$ OD): δ 7,98 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,46-7,35 (m, 4 H), 7,14 (s, 4 H), 5,09 (bs, 1 H), 3,07-2,99 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H).



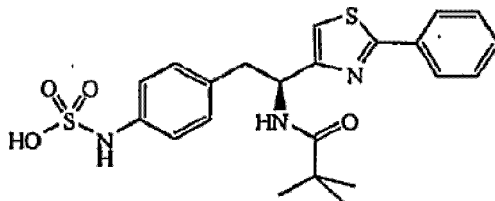
Ácido 4-((S)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD $_3$ OD): δ 8,28 (s, 1 H), 8,22-8,19 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,15 (s, 4 H), 5,17-5,14 (m, 1 H), 3,43-3,32 (m, 1 H), 3,05 (dd, J = 14,1, 9,6 Hz, 1 H), 1,42 (s, 9 H).

5



10 Ácido (S)-4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(5-feniltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,98 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,46-7,35 (m, 4 H), 7,14 (s, 4 H), 5,09 (bs, 1 H), 3,07-2,99 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H).

15



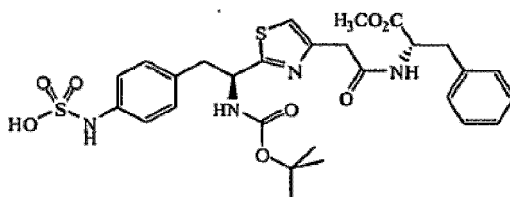
20

Ácido (S)-{4-[2,2-dimetil-propionilamino]-2-(2-fenil-tiazol-4-il)etil}fenil}-sulfámico: ^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,92-7,96 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,45-7,49 (m, 3 H), 7,18 (s, 1 H), 7,08-7,15 (m, 4 H), 5,34-5,41 (m, 1 H), 3,26 (dd, J = 14,1 y 6,0 Hz, 1 H), 3,08 (dd, J = 13,8 y 9,0 Hz, 1 H), 1,47 (s, 9 H).

25

Ácido (S)-4-(2-(terc-butoxicarbonilamido)-2-(4-fenil)-2-(4-feniltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,93 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 7,46-7,42 (m, 3 H), 7,37-7,32 (m, 1 H), 7,14-7,18 (m, 3 H), 5,13-5,18 (m, 1 H), 3,40 (dd, J = 4,5 y 15,0 Hz, 1 H), 3,04 (dd, J = 9,6 y 14,1 Hz, 1 H), 1,43 (s, 9 H).

30



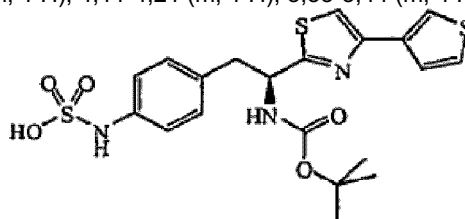
35

Éster metílico del ácido (S,S)-2-(2-[2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-sulfoaminofenil)etiltiazol-4-il] acetilamido)-3-fenilpropiónico: ^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 6,85 6,94 (m, 9 H), 6,64 (s, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,54-4,58 (m, 1 H), 3,49 (s, 3 H), 3,39 (s, 2 H), 2,80-2,97 (m, 1 H), 2,64-2,78 (m, 1 H), 1,12 (s, 9 H).

40

Éster terc-butílico del ácido (S)-[1-(1-oxo-4-[2-(1-fenil-1H-tetrazol-5-sulfonipetil)-1 H-1] λ^4 -tiazol-2-il)-2-(4-sulfamino-fenil)-etil]-carbámico: ^1H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,22-7,75 (m, 2 H), 7,62-7,69 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,10-7,20 (m, 5 H), 5,25 (m, 1 H), 4,27 4,36 (m, 1 H), 4,11-4,21 (m, 1 H), 3,33-3,44 (m, 4 H), 2,84-2,90 (m, 1 H), 1,33 (s, 9 H).

45

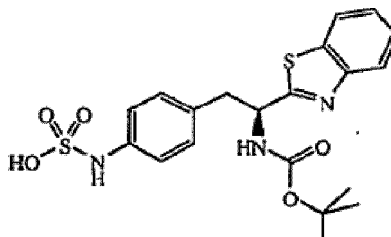


50

Ácido 4-((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,84 (dd, J = 3,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,57-7,55 (m, 2 H), 7,47 (dd, J = 4,8, 3,0 Hz, 1 H), 7,15 (s, 4 H), 5,15-5,10 (m, 1 H), 3,39-3,34 (m, 1 H), 3,01 (dd, J = 14,1, 9,6 Hz, 1 H), 1,42 (s, 8 H), 1,32 (s, 1 H).

55

60



65

Ácido (S)-4-(2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-2-(terc-butoxicarbonipetil)fenilsulfámico: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,86-7,82 (m, 2

H), 7,42 (t, 2 H, J = 7,1 Hz), 7,33 (t, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,02 (s, 4 H), 5,10-5,05 (m, 1 H), 2,99-2,91 (m, 2 H), 1,29 (s, 9 H).

Ácido (S)-4-(2-terc-butoxicarbonilamina)-2-(2-metiltiazol-4-il)-fenilsulfámico ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 6,99-7,002 (m, 4 H), 6,82 (s, 1 H), 2,26 (dd, J = 13,8 y 7,2 Hz, 1 H), 2,76 (dd, J = 13,8 y 7,2 Hz, 1 H), 2,48 (s, 3 H) 1,17 (s, 9 H).

La regulación de HPTP-β proporciona un medio para modular la actividad de la tirosina quinasa Tie-2 de tipo receptor de angiopoyetina y, de ese modo mediar en estados de enfermedad en los que la angiogénesis está regulada incorrectamente por el cuerpo humano. Los compuestos de la presente descripción sirven como un medio para proporcionar la regulación de la angiogénesis. Como tal, la presente descripción aborda varias necesidades médicas no cubiertas, entre otras;

- 1) Proporcionar composiciones eficaces como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β); y de ese modo proporcionar un medio para regular la angiogénesis en un trastorno en donde la angiogénesis está elevada;
- 2) Proporcionar composiciones eficaces como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β); y de ese modo proporcionar un medio para regular la angiogénesis en un trastorno; y
- 3) Proporcionar composiciones eficaces como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β); y de ese modo proporcionar un medio para regular la angiogénesis en un trastorno en donde la angiogénesis está reducida.

Para los propósitos de la presente descripción el término "regular" se define como en sus significados aceptados en el diccionario. Por tanto, el significado del término "regular" incluye, pero no se limita a, regular a la alta o regular a la baja, fijar, traer orden o uniformidad, gobernar o dirigir por varios medios. En un aspecto, puede usarse un anticuerpo en un método para el tratamiento de un "trastorno de angiogénesis elevada" o "trastorno de angiogénesis reducida". Como se usa en la presente descripción, un "trastorno de angiogénesis elevada" es uno que implica angiogénesis elevada o no deseada en la manifestación biológica de la enfermedad, trastorno y/o afección; en la cascada biológica que conduce al trastorno; o como síntoma del trastorno. De manera similar, el "trastorno de angiogénesis reducida" es uno que implica angiogénesis deseada o reducida en las manifestaciones biológicas. Esta "participación" de la angiogénesis en un trastorno de angiogénesis elevada/reducida incluye, pero no se limita a, lo siguiente:

1. La angiogénesis como "causa" del trastorno o manifestación biológica, ya sea que el nivel de angiogénesis esté elevado o reducido genéticamente, por infección, por autoinmunidad, trauma, causas biomecánicas, estilo de vida o por algunas otras causas.
2. La angiogénesis como parte de la manifestación observable de la enfermedad o trastorno. Es decir, la enfermedad o trastorno puede medirse en términos de angiogénesis aumentada o reducida. Desde un punto de vista clínico, la angiogénesis indica la enfermedad; sin embargo, la angiogénesis no tiene por qué ser el "sello distintivo" de la enfermedad o trastorno.
3. La angiogénesis es parte de la cascada bioquímica o celular que da como resultado la enfermedad o trastorno. A este respecto, la regulación de la angiogénesis puede interrumpir la cascada y puede controlar la enfermedad. A continuación, en la presente descripción se describen ejemplos no limitantes de trastornos regulados por la angiogénesis que se pueden tratar mediante la presente descripción.

Formulaciones

La presente descripción también se refiere a composiciones o formulaciones que comprenden los inhibidores del canal de potasio Kv1.5 de acuerdo con la presente descripción. En general, las composiciones de la presente descripción comprenden:

- a) una cantidad eficaz de uno o más ácidos fenilsulfámicos y sales de estos de acuerdo con la presente descripción que son eficaces como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa beta humana (HPTP-β); y
- b) uno o más excipientes.

Para los propósitos de la presente descripción, los términos "excipiente" y "vehículo" se usan indistintamente a lo largo de la descripción de la presente y dichos términos se definen "en la presente como" ingredientes que se usan en la práctica de formular una composición farmacéutica segura y eficaz."

El formulador entenderá que los excipientes se usan principalmente para servir en el suministro de un producto farmacéutico seguro, estable y funcional, que sirve no solo como parte del vehículo general para el suministro, sino también como un medio para lograr una absorción eficaz por parte del receptor del ingrediente activo. Un excipiente puede desempeñar un papel tan simple y directo como ser un relleno inerte, o un excipiente como se usa en la presente descripción puede ser parte de un sistema de estabilización del pH o recubrimiento para asegurar el suministro de los ingredientes de forma segura al estómago. El formulador también puede aprovechar el hecho de que los compuestos de la presente descripción tienen una potencia celular mejorada, propiedades farmacocinéticas, así como una biodisponibilidad oral mejorada.

Los ejemplos no limitantes de composiciones de acuerdo con la presente descripción incluyen:

- 5 a) de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg de uno o más ácidos fenilsulfámicos de acuerdo con la presente descripción; y
b) uno o más excipientes.

Otra modalidad de acuerdo con la presente descripción se refiere a las siguientes composiciones:

- 10 a) de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg de uno o más ácidos fenilsulfámicos de acuerdo con la presente descripción; y
b) uno o más excipientes.

Una modalidad adicional de acuerdo con la presente descripción se refiere a las siguientes composiciones:

- 15 a) de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de uno o más ácidos fenilsulfámicos de acuerdo con la presente descripción; y
b) uno o más excipientes.

- 20 El término "cantidad eficaz", como se usa en la presente descripción, significa "una cantidad de uno o más ácidos fenilsulfámicos, eficaces en las dosificaciones y durante los períodos de tiempo necesarios para lograr el resultado deseado o terapéutico". Una cantidad eficaz puede variar de acuerdo con factores conocidos en la técnica, tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del ser humano o animal que se trata. Aunque pueden describirse regímenes de dosificación particulares en los ejemplos de la presente, una persona experta en la técnica
25 apreciará que el régimen de dosificación se pueda alterar para proporcionar una respuesta terapéutica óptima. Por tanto, no es posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. Por ejemplo, pueden administrarse varias dosis divididas diariamente o la dosis puede reducirse proporcionalmente como lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Además, las composiciones de la presente descripción se pueden administrar con tanta frecuencia como sea necesario para lograr una cantidad terapéutica.

30 Método de uso

La presente descripción se refiere al uso de los compuestos descritos para regular la angiogénesis en un ser humano que comprende administrar a un ser humano uno o más de los compuestos descritos.

- 35 Un ejemplo del uso descrito de los compuestos descritos para tratar un trastorno regulado por angiogénesis en un sujeto, en donde el trastorno regulado por angiogénesis es un trastorno de angiogénesis elevada, y dicho trastorno se escoge de retinopatía diabética, degeneración macular, cáncer, anemia falciforme, sarcoide, sífilis, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión de venas, oclusión de arterias, enfermedad carotídea obstructiva, uveítis/vitritis crónica, infecciones por micobacterias, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía del prematuro, enfermedad de Eales, enfermedad de Behcet, infecciones que provocan retinitis o coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, enfermedad de Best, miopía, fosas ópticas, enfermedad de Stargardt, pars planitis, desprendimiento crónico de retina, síndrome de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismos y complicaciones después del láser, enfermedades asociadas con rubeosis y vitreorretinopatía proliferativa.

- 45 Otro ejemplo del uso descrito de los compuestos incluye tratar un trastorno regulado por angiogénesis en un sujeto, en donde el trastorno regulado por angiogénesis es un trastorno de angiogénesis elevada, y dicho trastorno se escoge de enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, sarcoidosis, artritis reumatoide, hemangiomas, enfermedad de Osler-Weber-Rendu o telangiectasia hemorrágica hereditaria, tumores sólidos o de transmisión sanguínea y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

- 50 Un ejemplo adicional del uso descrito incluye el tratamiento de un trastorno regulado por angiogénesis en un sujeto en donde el trastorno regulado por angiogénesis es un trastorno de angiogénesis reducida y se escoge de isquemia miocárdica y del músculo esquelético, accidente cerebrovascular, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica, enfermedad de las arterias coronarias.

- Aún otro ejemplo del uso descrito incluye vascularizar el tejido isquémico. Como se usa en la presente descripción, "tejido isquémico" significa tejido que está privado de un flujo sanguíneo adecuado. Los ejemplos de tejido isquémico incluyen, pero no se limitan a, tejido que carece de un suministro sanguíneo adecuado como resultado de infartos de miocardio y cerebrales, isquemia mesentérica o de extremidades, o el resultado de una oclusión o estenosis vascular. En un ejemplo, la interrupción del suministro de sangre oxigenada puede deberse a una oclusión vascular. Dicha oclusión vascular puede ser causada por arteriosclerosis, traumatismos, procedimientos quirúrgicos, enfermedad y/u otras etiologías. Se incluye además dentro del uso de la presente descripción, el tratamiento de la isquemia miocárdica y del músculo esquelético, accidente cerebrovascular, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica, enfermedad de las arterias coronarias.

Aún otro ejemplo del uso descrito de los compuestos incluye reparar el tejido. Como se usa en la presente

descripción, "reparar tejido" significa promover la reparación, regeneración, crecimiento y/o mantenimiento de tejido, incluyendo, pero sin limitarse a, reparación de heridas o ingeniería de tejidos. Un experto en la técnica apreciará que se requiere la formación de nuevos vasos sanguíneos para la reparación del tejido. A su vez, el tejido puede resultar dañado por, entre otros, lesiones o afecciones traumáticas que incluyen artritis, osteoporosis y otros trastornos esqueléticos y quemaduras. El tejido también puede resultar dañado por lesiones debidas a procedimientos quirúrgicos, irradiación, laceración, productos químicos tóxicos, infecciones virales o bacterianas, o quemaduras. El tejido que necesita reparación también incluye las heridas que no cicatrizan. Ejemplos de heridas que no cicatrizan incluyen úlceras cutáneas que no cicatrizan como resultado de patología diabética; o fracturas que no se curan fácilmente.

Los compuestos descritos también son adecuados para su uso en la reparación de los tejidos en el contexto de los procedimientos de regeneración tisular guiada (GTR). Los expertos en la técnica usan actualmente dichos procedimientos para acelerar la cicatrización de heridas después de procedimientos quirúrgicos invasivos.

Aún otro ejemplo del uso descrito de los compuestos incluye promover la reparación de los tejidos caracterizada por un crecimiento de tejido mejorado durante el proceso de ingeniería de tejidos. Tal como se usa en la presente descripción, "ingeniería de tejidos" se define como la creación, diseño y fabricación de dispositivos prostéticos biológicos, en combinación con materiales sintéticos o naturales, para el aumento o reemplazo de tejidos y órganos corporales. Por tanto, los presentes compuestos pueden usarse para aumentar el diseño y el crecimiento de tejidos humanos fuera del cuerpo para su posterior implantación en la reparación o reemplazo de tejidos enfermos. Por ejemplo, los anticuerpos pueden ser útiles para promover el crecimiento de reemplazos de injertos de piel que se usan como terapia en el tratamiento de quemaduras.

Otros ejemplos del ejemplo de ingeniería de tejidos de los compuestos descritos incluyen dispositivos que contienen células o sin células que inducen la regeneración de tejidos humanos funcionales cuando se implantan en un sitio que requiere regeneración. Como se discutió previamente, la regeneración de tejido guiada por biomateriales puede usarse para promover el nuevo crecimiento óseo, por ejemplo, en la enfermedad periodontal. Por tanto, los anticuerpos pueden usarse para promover el crecimiento de tejidos reconstituidos ensamblados en configuraciones tridimensionales en el sitio de una herida u otro tejido que necesita tal reparación.

Aún otro ejemplo del ejemplo de ingeniería de tejidos, los compuestos descritos en la presente descripción pueden incluirse en dispositivos externos o internos que contienen tejidos humanos diseñados para reemplazar la función de los tejidos internos enfermos. Este enfoque implica aislar las células del cuerpo, colocarlas con matrices estructurales e implantar el nuevo sistema dentro del cuerpo o usar el sistema fuera del cuerpo. Por ejemplo, se pueden incluir anticuerpos en un injerto vascular revestido de células para promover el crecimiento de las células contenidas en el injerto. Se prevé que los compuestos de la invención pueden usarse para aumentar la reparación, regeneración e ingeniería de tejidos en productos tales como cartílago y hueso, tejidos del sistema nervioso central, músculos, hígado y células de islotes pancreáticos (productoras de insulina).

La presente descripción también se refiere al uso de los ácidos fenilsulfámicos descritos en la fabricación de un medicamento para promover el crecimiento de reemplazos de injertos de piel.

La presente descripción también se refiere al uso de los ácidos fenilsulfámicos descritos de acuerdo con la presente descripción en la fabricación de un medicamento para su uso en la reparación de tejidos en el contexto de procedimientos de regeneración tisular guiada (GTR).

Los compuestos descritos se pueden usar en la fabricación de uno o más medicamentos, ejemplos no limitantes de estos medicamentos son:

Los medicamentos para el tratamiento de un trastorno regulado por angiogénesis en un sujeto, en donde el trastorno regulado por angiogénesis es un trastorno de angiogénesis elevada.

Los medicamentos para el tratamiento de un trastorno regulado por angiogénesis en un sujeto, en donde el trastorno regulado por angiogénesis es un trastorno de angiogénesis elevada se escoge de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, sarcoidosis, artritis reumatoide, hemangiomas, enfermedad de Osler-Weber-Rendu o telangiectasia hemorrágica hereditaria, tumores sólidos o de transmisión sanguínea y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Los medicamentos útiles para los propósitos de la ingeniería de tejidos inducen de ese modo un mayor crecimiento de tejido.

Los medicamentos para el tratamiento de un trastorno regulado por angiogénesis en un sujeto, en donde el trastorno regulado por angiogénesis es un trastorno de angiogénesis reducida.

Procedimientos

Ensayos de detección usando modelos de angiogénesis in vitro e in vivo

Los anticuerpos de la descripción se pueden detectar en ensayos de angiogénesis que se conocen en la técnica. Dichos ensayos incluyen ensayos in vitro que miden sustitutos del crecimiento de vasos sanguíneos en células cultivadas o la formación de estructuras vasculares a partir de explantes de tejido y ensayos in vivo que miden el crecimiento de vasos sanguíneos directa o indirectamente (Auerbach, R., y otros (2003). Clin Chem 49, 32-40, Vailhe, B., y otros (2001). Lab Invest 81, 439-452).

1. Modelos in vitro de angiogénesis

Los modelos in vitro que son adecuados para su uso en la presente descripción emplean explantes de tejido o células endoteliales cultivadas y miden el efecto de los agentes sobre las respuestas celulares "angiogénicas" o sobre la formación de estructuras de tipo capilar sanguíneo. Los ejemplos no limitantes de ensayos de angiogénesis in vitro incluyen, pero no se limitan a, migración y proliferación de células endoteliales, formación de tubos capilares, brote endotelial, ensayo de explante de anillo aórtico y ensayo del arco aórtico en pollo.

2. Modelos in vivo de angiogénesis

Los agentes o anticuerpos in vivo que son adecuados para su uso en la presente descripción se administran local o sistémicamente en presencia o ausencia de factores de crecimiento (es decir, VEGF o angiopoyetina 1) y el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos se mide por observación directa o midiendo un marcador sustituto como el contenido de hemoglobina o un indicador fluorescente. Los ejemplos no limitantes de ensayos de angiogénesis in vitro incluyen, pero no se limitan al ensayo de membrana corioalantoidea de pollo, el ensayo de angiogénesis corneal y el ensayo de tapón de Matrigel®.

3. Procedimientos para determinar la vascularización del tejido isquémico.

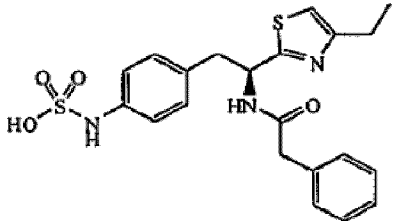
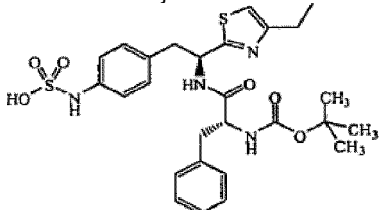
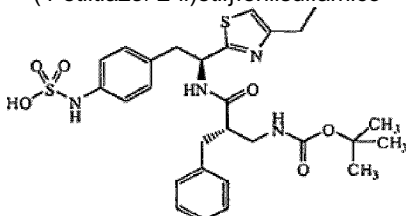
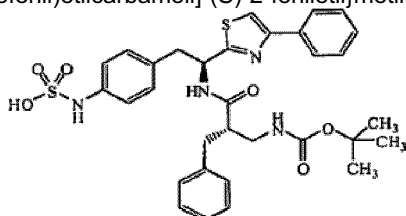
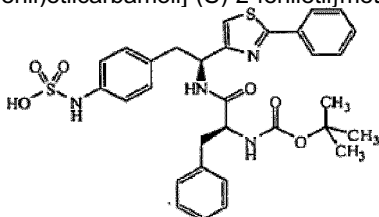
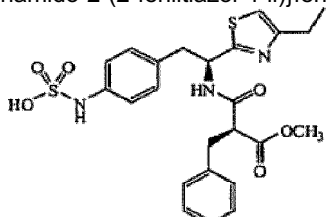
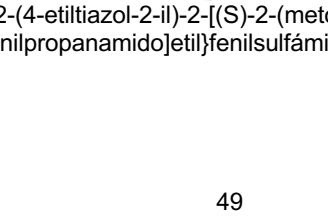
Se encuentran disponibles técnicas de rutina estándar para determinar si un tejido tiene riesgo de sufrir daño isquémico por una oclusión vascular indeseable. Por ejemplo, en la enfermedad del miocardio estos métodos incluyen una variedad de técnicas de imágenes (por ejemplo, metodologías de radiotrazadores, rayos X y MRI) y pruebas fisiológicas. Por tanto, la inducción de la angiogénesis como un medio eficaz para prevenir o atenuar la isquemia en los tejidos afectados por una oclusión vascular o en riesgo de serlo puede determinarse fácilmente.

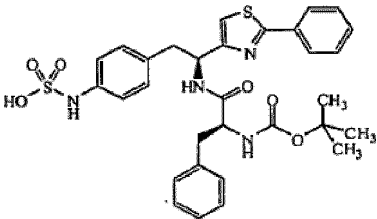
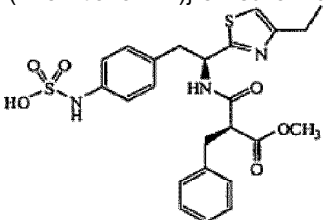
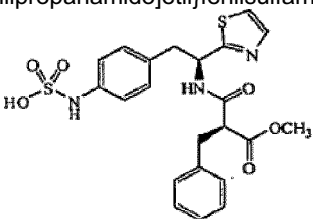
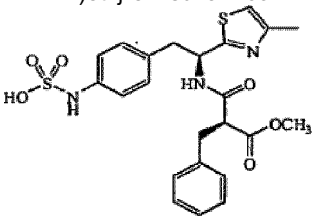
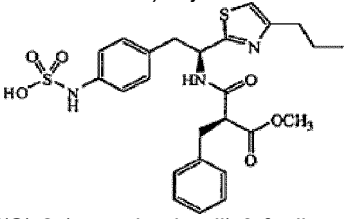
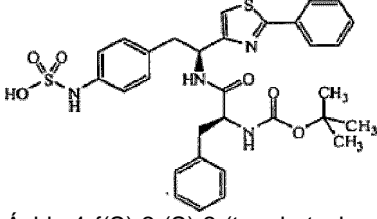
Una persona experta en la técnica del uso de técnicas estándar puede medir la vascularización del tejido. Los ejemplos no limitantes de medición de la vascularización en un sujeto incluyen SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único); PET (tomografía por emisión de positrones); MRI (imágenes por resonancia magnética); y combinación de estos, midiendo el flujo sanguíneo al tejido antes y después del tratamiento. La angiografía se puede usar como evaluación de la vascularización macroscópica. La evaluación histológica se puede usar para cuantificar la vascularización a nivel de los vasos pequeños.

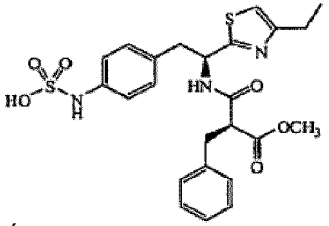
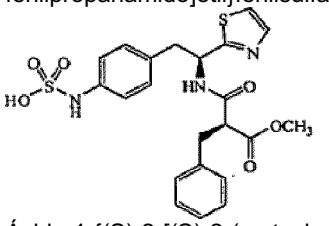
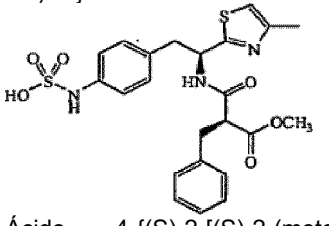
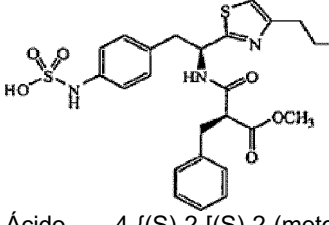
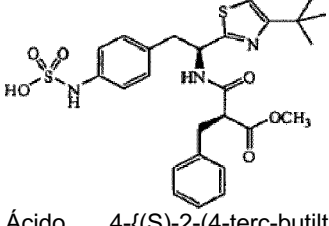
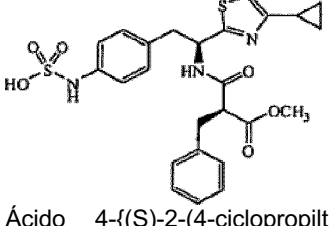
Estas y otras técnicas se describen en Simons, y otros, "Clinical trial in coronary angiogenesis", Circulation, 102, 73-86 (2000).

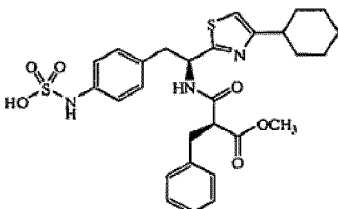
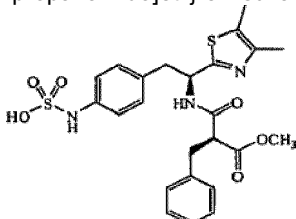
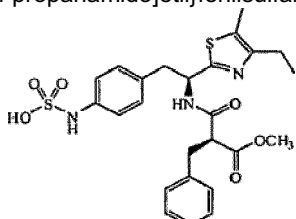
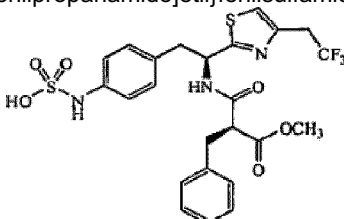
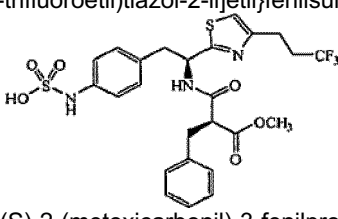
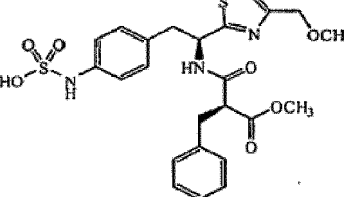
Los siguientes ejemplos de la actividad de HPTPβ (IC₅₀ mM) y PTP1B (IC₅₀ mM) se enumera a continuación en la Tabla VIII, algunos de las cuales se refieren a compuestos de acuerdo con la invención.

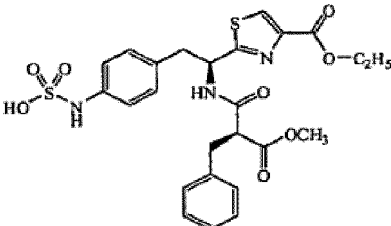
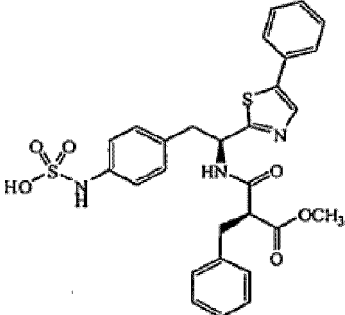
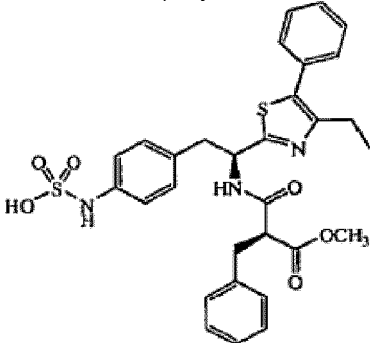
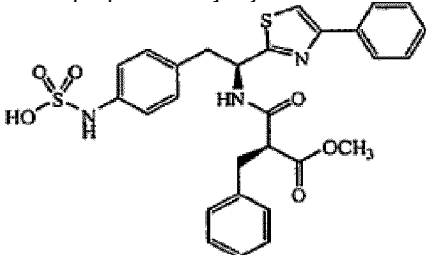
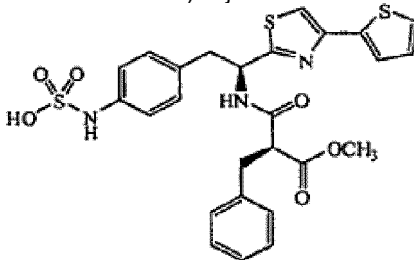
TABLA VIII
Compuesto

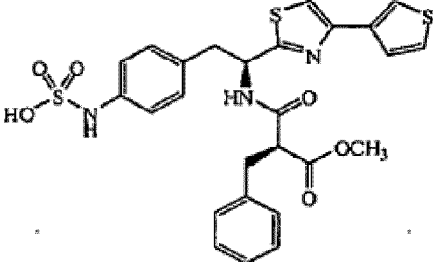
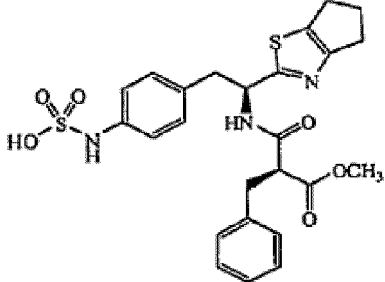
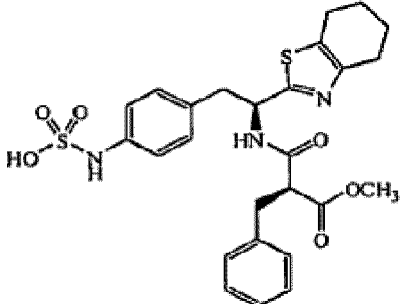
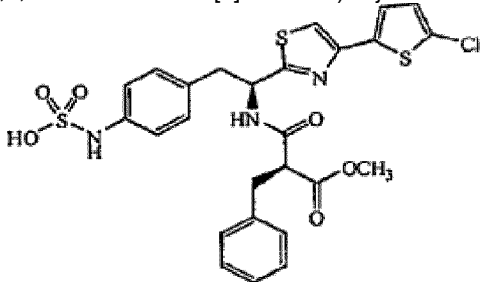
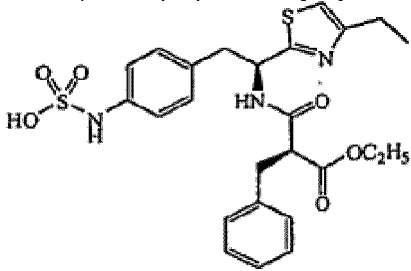
	HPTP β IC ₅₀ μ M	PTP1B IC ₅₀ μ M
 Ácido (S)-{4-[2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(fenilacetilamino)etil]-fenil}sulfámico	0,000157	0,722
 Ácido 4-[(S)-2-[(R)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico	0,004	7,12
 Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(5-etiltiazol-2-il)-(S)-2-(4-sulfoaminofenil)etilcarbamoil]-(S)-2-feniletil}metil carbámico	0,031	7,05
 Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(5-etiltiazol-2-il)-(S)-2-(4-sulfoaminofenil)etilcarbamoil]-(S)-2-feniletil}metil carbámico	<5x10 ⁻⁸	0,754
 Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(5-etiltiazol-2-il)-(S)-2-(4-sulfoaminofenil)etilcarbamoil]-(S)-2-feniletil}metil carbámico	<5x10 ⁻⁸	0,905
 Ácido 4-[(S)-2-(S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-feniltiazol-4-il)fenilsulfámico	0,000162	0,49
 Ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfámico		

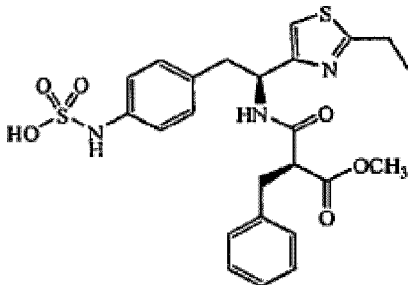
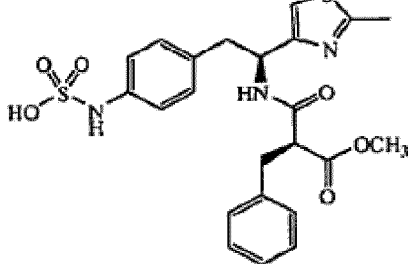
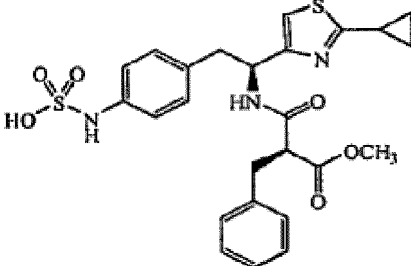
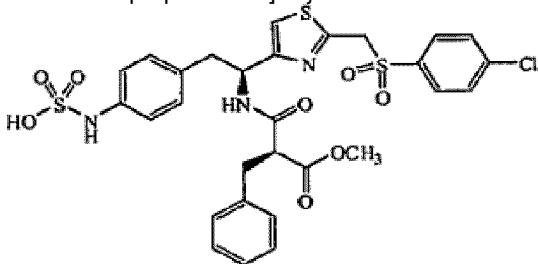
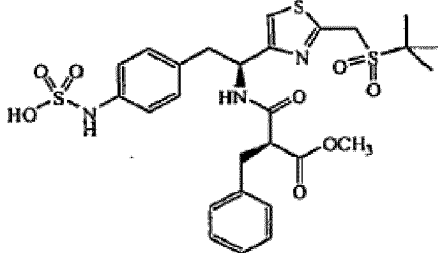
(Continuación)		HPTPβ IC ₅₀ μM	PTP1B IC ₅₀ μM
Compuesto			
 Ácido 4-((S)-2-(S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido-2-(2-feniltiazol-4-il))fenilsulfámico		<5x10 ⁻⁸	0,905
 Ácido 4-((S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]etil)fenilsulfámico		0,000162	0,49
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico		0,006	1,02
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4-metiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico		0,001	0,48
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4-propiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico		0,0001	1,03
 Ácido 4-((S)-2-(S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido-2-(2-feniltiazol-4-il))fenilsulfámico		<5x10 ⁻⁸	0,905

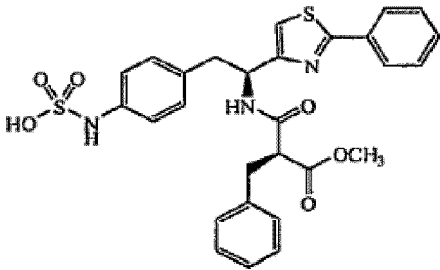
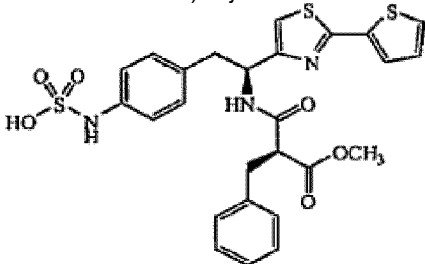
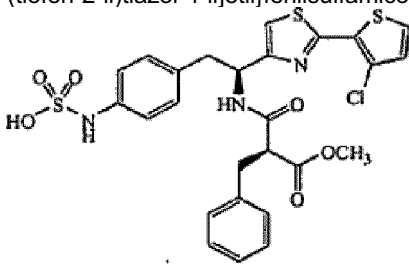
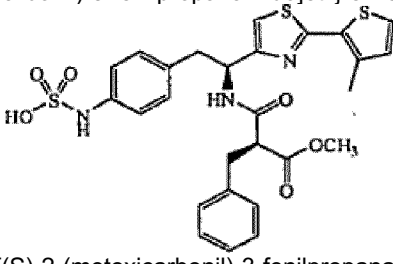
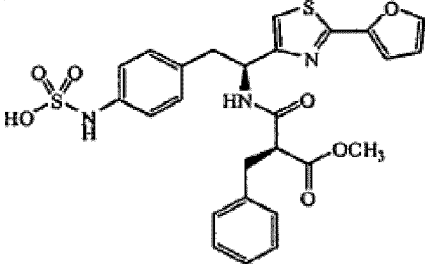
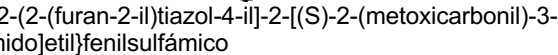
(Continuación)		HPTPβ IC ₅₀ μM	PTP1B IC ₅₀ μM
Compuesto			
 Ácido 4-((S)-2-(4-ethylthiazol-2-yl)-2-[(S)-2-(methoxycarbonyl)-3-phenylpropanamido]etil}fenilsulfámico		0,000162	0,49
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(methoxycarbonyl)-3-phenylpropanamido]-2-(thiazol-2-yl)etil}fenilsulfámico		0,006	1,02
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(methoxycarbonyl)-3-phenylpropanamido]-2-(4-methylthiazol-2-yl)etil}fenilsulfámico		0,001	0,48
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(methoxycarbonyl)-3-phenylpropanamido]-2-(4-propylthiazol-2-yl)etil}fenilsulfámico		0,0001	1,03
 Ácido 4-((S)-2-(4-tert-butylthiazol-2-yl)-2-[(S)-2-(methoxycarbonyl)-3-phenylpropanamido]etil}fenilsulfámico		0,0002	0,708
 Ácido 4-((S)-2-(4-cyclopropylthiazol-2-yl)-2-[(S)-2-(methoxycarbonyl)-3-phenylpropanamido]etil}fenilsulfámico		0,00001	0,3

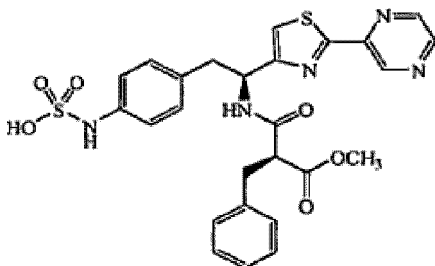
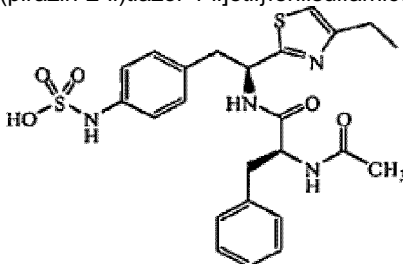
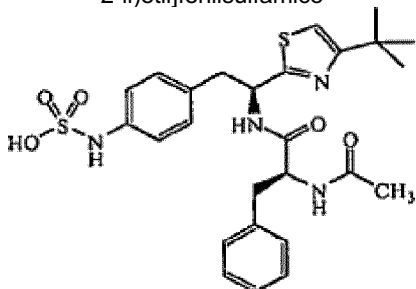
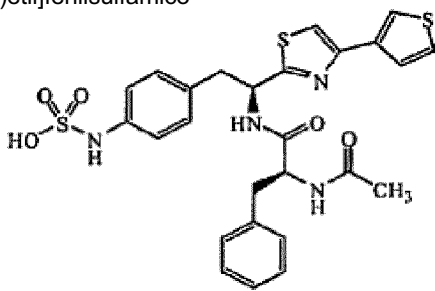
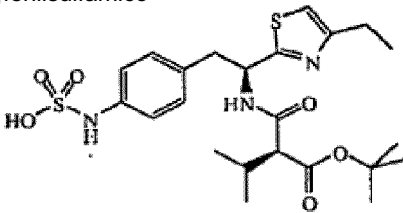
(continuación)		HPTPβ IC ₅₀ μM	PTP1B IC ₅₀ μM
Compuesto			
		<5x10 ⁻⁸	1,78
Ácido 4-((S)-2-(4-ciclohexiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico			
		0,001	0,31
Ácido 4-((S)-2-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico			
		0,0001	1,12
Ácido 4-((S)-2-(4-etil-5-metiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico			
		0,0003	1,63
Ácido 4-((S)-2-(4-(2,2,2-trifluoroetil)-5-metiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico			
		0,00008	0,12
Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico			
		0,001	0,64
Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico			
Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(metoximetil)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico			

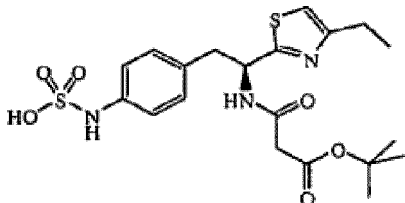
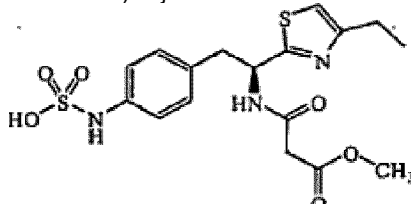
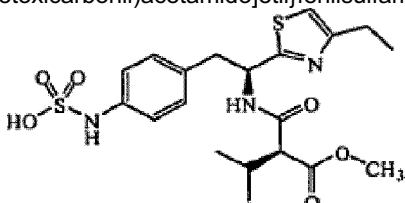
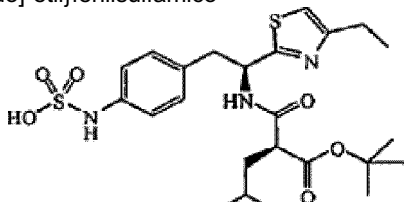
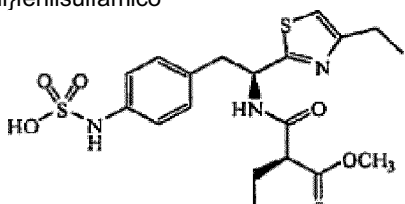
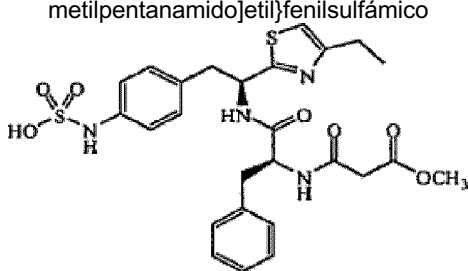
(continuación)		HPTPβ IC ₅₀ μM	PTP1B IC ₅₀ μM
Compuesto			
 Ácido 4-((S)-2-(4-(etoxycarbonil)tiazol-2-il)-2-((S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido)etil}fenilsulfámico		0,0002	0,07
 Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido)-2-(5-feniltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico		0,0003	0,81
 Ácido 4-((S)-2-(4-etil-5-feniltiazol-2-il)-2-((S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido)etil}fenilsulfámico		<5x10 ⁻⁸	0,39
 Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido)-2-(4-feniltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico		<2x10 ⁻⁶	0,597
 -((1S)-2-((S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido)-2-[4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico		<5x10 ⁻⁶	0,99

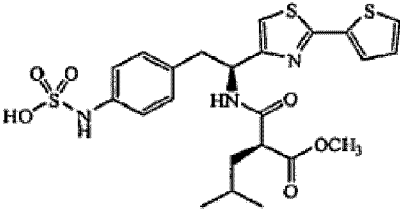
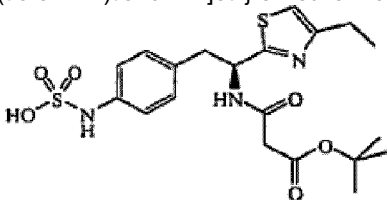
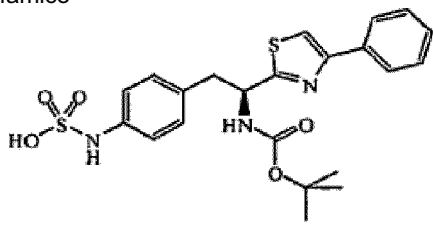
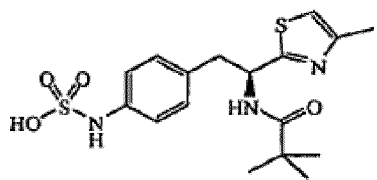
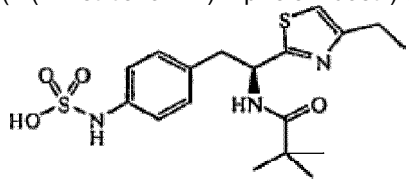
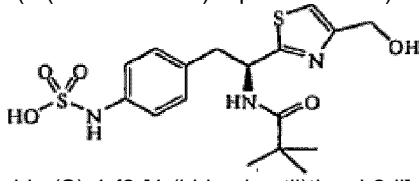
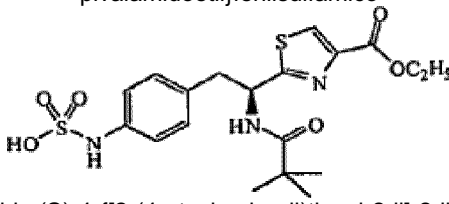
(continuación)		
Compuesto	HPTPβ IC ₅₀ μM	PTP1B IC ₅₀ μM
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il]etil}fenilsulfámico	0,00009	0,44
 Ácido 4-((S)-2-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico	0,001	0,18
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-il)etil}fenilsulfámico	0,0004	0,089
 Ácido 4-((S)-2-[4-(5-clorotiofen-2-il)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenil-sulfámico	<5x10 ⁻⁸	0,37
 Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(etoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico	0,00014	0,68

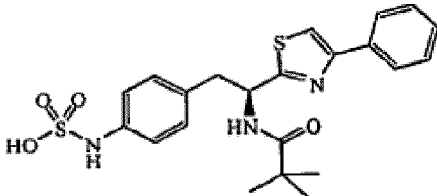
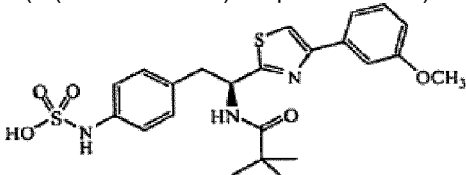
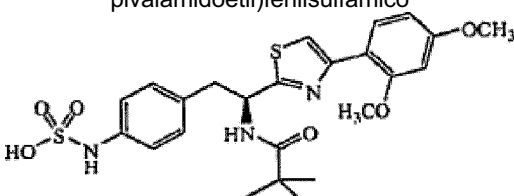
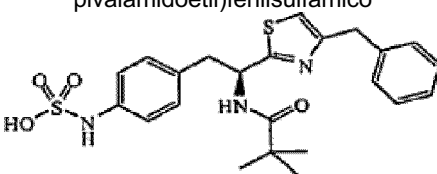
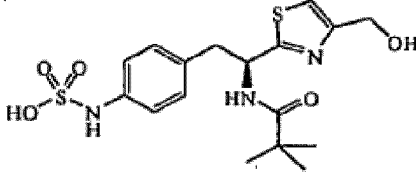
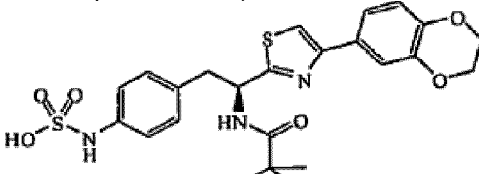
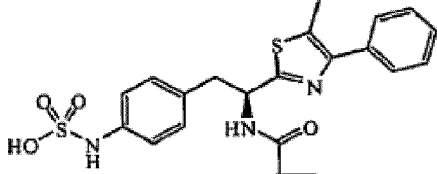
(continuación)		HPTPβ IC ₅₀ μM	PTP1B IC ₅₀ μM
Compuesto			
	Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(2-etiltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico	0,0001	1,01
	Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(2-metiltiazol-4-il)etil}fenilsulfámico	0,001	1,16
	Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico	0,00002	1,35
	Ácido 4-((S)-2-2-[(4-clorofenilsulfonil)metil]tiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico	0,00008	2,54
	Ácido 4-((S)-2-2-[(terc-butilsulfonilmetil]tiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico	0,002	1,21

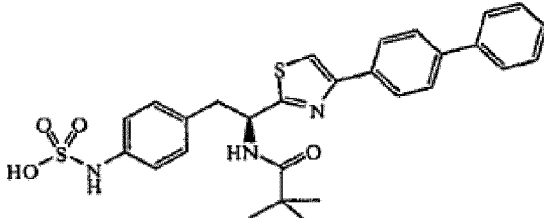
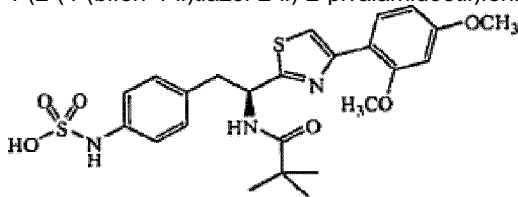
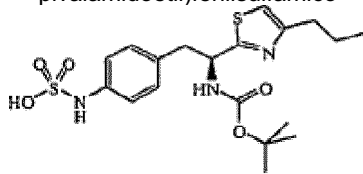
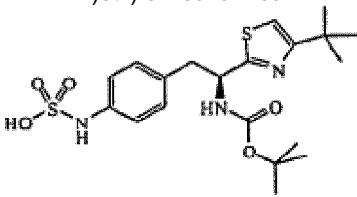
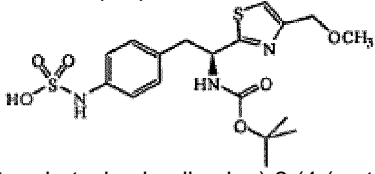
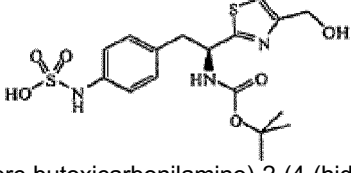
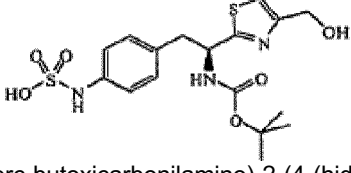
(continuación)		HPTPβ IC ₅₀ μM	PTP1B IC ₅₀ μM
Compuesto			
 Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropionamido)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfámico		7x10 ⁻⁷	0,508
 Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico		5x10 ⁻⁸	0,604
 Ácido 4-((S)-2-[2-(3-clorotiofen-2-il)tiazol-4-il]-2-((S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido)etil)fenilsulfámico		<5x10 ⁻⁸	0,95
 Ácido 4-((S)-2-[2-(3-metiltiofen-2-il)tiazol-4-il]-2-((S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido)etil)fenilsulfámico		<5x10 ⁻⁸	1,09
 Ácido 4-(((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido)-2-[2-(3-metiltiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico		0,0004	5
 Ácido 4-(((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido)-2-((S)-2-(furan-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfámico			

(continuación)		HPTPβ IC ₅₀ μM	PTP1B IC ₅₀ μM
Compuesto			
	0,003	0,295	
Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(pirazin-2-il)tiazol-4-il]etil]fenilsulfámico			
	0,001	1,97	
Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico			
	0,003	1,52	
Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido]-2-(4-terc-butiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico			
	0,00024	1,16	
Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido]-2-[4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il]etil]fenilsulfámico			
	0,006	1,06	
Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-metilbutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfámico			

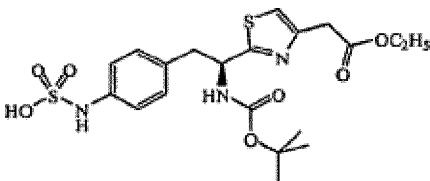
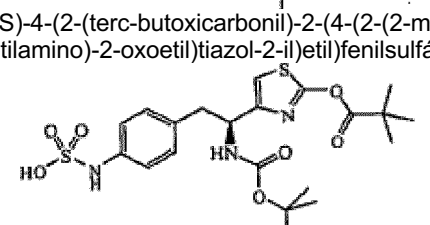
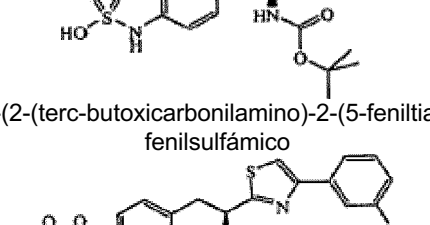
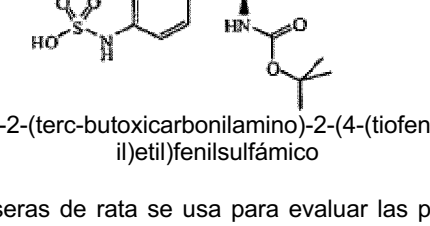
(continuación)		HPTPβ IC ₅₀ μM	PTP1B IC ₅₀ μM
Compuesto			
	0,028	16,0	
Ácido (S)-4-{2-[2-(terc-butoxicarbonil)acetamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico			
	0,020	5,26	
Ácido (S)-4-{2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(metoxicarbonil)acetamido]etil}fenilsulfámico			
	0,003	1,03	
Ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-metilbutanamido]etil}fenilsulfámico			
	0,001	0,48	
Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpentanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfámico			
	0,0003	0,007	
Ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-4-metilpentanamido]etil}fenilsulfámico			
	0,0003	0,299	
Ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-[2-(metoxicarbonil)acetamido]-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfámico			

(continuación)		HPTPβ IC ₅₀ μM	PTP1B IC ₅₀ μM
Compuesto			
	Ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-4-metilpentanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfámico	<5x10 ⁻⁸	0,52
	Ácido (S)-4-{2-[2-(terc-butoxicarbonil)acetamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}-fenilsulfámico	0,028	16,0
	Éster terc-butílico del ácido [1-(S)-(feniltiazol-2-il)-2-(4-sulfoaminofenil)etil]-carbámico	0,049	33,02
	Ácido (S)-4-(2-(4-metiltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico	0,112	50
	Ácido (S)-4-(2-(4-etiltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico	0,085	142
	Ácido (S)-4-{2-[4-(hidroximetil)tiazol-2-il]-2-pivalamidoetil}fenilsulfámico	0,266	50
	Ácido (S)-4-[[2-(4-etoxycarbonil)tiazol-2-il]-2-il]-2-pivalamidoetil}fenilsulfámico	0,584	44,9

(continuación)		
Compuesto	HPTPβ	PTP1B
	IC ₅₀ μM	IC ₅₀ μM
 Ácido (S)-4-(2-(4-feniltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico	0,042	82,3
 Ácido 4-((S)-2-(4-(3-metoxifenil)tiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico	0,110	40,1
 Ácido 4-((S)-2-(4-(2,4-dimetoxifenil)tiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico	0,086	43,1
 Ácido (S)-4-(2-(4-benciltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico	0,113	38,2
 Ácido (S)-4-(2-(4-(3-metoxibencil)tiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico	0,132	f50
 Ácido 4-((S)-2-(4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico	0,138	38,3
 Ácido (S)-4-(2-(5-metil-4-feniltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico	0,098	50,5

(continuación)		HPTPβ IC ₅₀ μM	PTP1B IC ₅₀ μM
Compuesto			
	Ácido (S)-4-(2-(4-(bifen-4-il)thiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico	0,381	28,6
	Ácido 4-((S)-2-(4-(2,4-dimetoxifenil)thiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico	0,086	43,1
	Ácido (S)-4-(2-(4-(2-propiltiazol-2-il)-2-pivalamidoetil)fenilsulfámico	0,04	35,6
	Ácido (S)-4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-propiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico	0,027	50
	Ácido (S)-4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-terc-butiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico	0,18	27,6
	Ácido (S)-4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(metoximetil)thiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico	0,644	31,6
	Ácido (S)-4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(hidroximetil)thiazol-2-il)etil)fenilsulfámico		

(continuación)

	Compuesto	HPTPβ IC ₅₀ μM	PTP1B IC ₅₀ μM
5		0,167	50
10	Ácido (S)-4-(2-terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico	0,132	50
15		0,555	9,12
20	Ácido (S)-4-(2-terc-butoxicarbonil)-2-(4-(2-(2-metoxi-2-oxoetilamino)-2-oxoetil)tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico	0,308	11,4
25		0,253	11,8
30	Ácido (S)-4-(2-terc-butoxicarbonilamino)-2-(5-feniltiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico	0,045	14,6
35			
40	Ácido 4-((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)etil)-fenilsulfámico		
45			
50	Ácido 4-((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il)etil)fenilsulfámico		
55			

El modelo de patas traseras de rata se usa para evaluar las propiedades angiogénicas de nuevos inhibidores de HPTPb. Específicamente para determinar si hay un aumento del flujo sanguíneo a la región dependiente colateral de la pierna después de la isquemia cuando el animal está en un estado de desafío al ejercicio. El compuesto específico al que se accede en este ejemplo es ácido (4-((S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico.

Modelo de desarrollo colateral de patas traseras de rata

Selección de animales

En un esfuerzo por controlar las variables que afectan la ejecución de la caminadora, las ratas se familiarizaron con el ejercicio en la caminadora (tmill) una semana antes de la cirugía. Esto consistió en que la rata corriera en la tmill durante episodios intermitentes por un total de cinco minutos diarios a velocidades entre 20-25 m/s y una elevación de 7°. La experiencia previa demostró que los animales que no corrieron bien durante el período de familiarización se desempeñaron igualmente mal durante las determinaciones posteriores del flujo sanguíneo, posiblemente alterando las mediciones colaterales del flujo sanguíneo. Sobre la base de esta experiencia, las ratas que no se desempeñaron bien durante el período de familiarización no se incluyen en este estudio.

Procedimientos quirúrgicos

Se realiza una cirugía inicial para crear isquemia de las patas traseras e implantar bombas osmóticas esencialmente como se describió anteriormente con alteraciones menores. En resumen, primero se colocan ratas macho adultas Sprague-Dawley (peso 340-390 gramos) en una cámara de inducción con una velocidad de flujo de O₂ de 1 l/min e isoflurano (ISO) 2,5 %, la temperatura corporal se mantiene a través de una almohadilla térmica bajo la cámara. Después de la inducción, los animales se transfieren a una esterilla quirúrgica y se continúa con la anestesia a través de un circuito sin reinspiración. Se ubica una lámpara de calentamiento sobre la rata y se coloca una sonda rectal para controlar la temperatura corporal del animal. Las áreas de la ingle se recortan bilateralmente y se preparan con frotaciones alternadas de Betadine y alcohol (3x) y se coloca un paño estéril sobre la rata. La arteria femoral izquierda se expone a través de una incisión en la piel y posteriormente se liga en dos posiciones separadas por 1 cm; distal al ligamento inguinal y proximal a la arteria circunfleja femoral. La piel se cierra usando grapas para la piel o Vetbond. El mismo procedimiento se repite en el lado derecho. A los animales en los grupos de infusión continua se les insertó una bomba Alzet 2ML2 (ya cebada) en el espacio SubQ en la espalda, la cual suministra 15 mg/kg/d o 5 mg/kg/d de ácido 4-((S)-2-((S)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfámico, o vehículo, dependiendo de los grupos de tratamiento. Los animales del grupo de tratamiento con VEGF se sometieron a un procedimiento adicional para la colocación de una bomba osmótica (Alert™ modelo # 2004) en su cuello. Antes de la implantación, las bombas osmóticas se llenan con solución de VEGF165 a una dosis de 15mg/kg/día, y se ceban durante una noche dentro de vasos de precipitados de solución salina estéril en un baño de agua (37 °C). Los catéteres de PE50 estirados recubiertos con PPG (Polipropilenglicol Aldrich # 20-235-5) se fijan la tarde anterior a la cirugía usando una técnica estéril y de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para la colocación de la bomba, se hace una incisión para exponer la vena yugular derecha, se tuneliza un área SubQ desde el lado derecho del cuello hacia la espalda y la bomba se coloca en el bolsillo SubQ resultante. El vaso se liga con seda 4-0, se hace un corte en el vaso justo distal a la atadura y el catéter de la bomba osmótica se enrosca corriente abajo (aproximadamente 2 cm) y se asegura con una segunda atadura. La piel se cierra de la misma manera que antes.

Evaluación del flujo sanguíneo

Colocación del catéter

Dos semanas después de la cirugía de ligadura, la rata se sometió a una segunda cirugía aguda para colocar catéteres permanentes para mediciones de microesferas. Las ratas se anestesian como se describió anteriormente. El animal se corta, se prepara y se aplica crema EMLA en cada sitio de entrada. Primero se hace una incisión longitudinalmente en la base ventral de la cola con una cuchilla de 10. Se inserta un catéter PE 50 cónico aproximadamente 3 cm en la arteria ventral de la cola y se ancla en su lugar. El extremo del catéter después se envuelve alrededor de la cola y se tuneliza SubQ sobre la espalda, saliendo entre los omóplatos. Después de la canulación de la arteria de la cola, se realiza una incisión en la línea media del cuello para exponer la arteria carótida izquierda para la canulación oclusiva. Se coloca un catéter PE 50 cónico 3 cm en la carótida y el extremo distal se tuneliza SubQ, saliendo entre los omóplatos. Se cierra el cuello con grapas para la piel o Vetbond y se aplica la crema EMLA. El sitio de salida se cierra alrededor de los catéteres con una sutura en bolsa de tabaco. Los extremos de los catéteres se cauterizan y se deja que la rata se recupere de la anestesia durante al menos 4 horas.

Protocolo de la caminadora y mediciones de microesferas

Para medir el flujo sanguíneo, las ratas se colocan en la caminadora y los catéteres se conectan al tubo de extensión a través de conectores macho-macho de calibre 22. Para las extracciones de microesferas y las mediciones de la presión arterial, el catéter de la arteria de la cola se conecta a una jeringa (recubierta con Tween y heparina), que es "T" Ed a una bomba de extracción y un transductor de presión. El catéter carotídeo se usa para inyectar las microesferas. La rata comenzó a correr a una velocidad de 20 m/min y una elevación de 7°. Un minuto después de la carrera, la bomba se enciende a una velocidad de 0,5 ml/min, diez segundos después se infunden 0,5 ml (1 x 10⁶ esferas/ml) de microesferas fluorescentes en la línea carotídea seguido de 0,5 ml de enjuague durante 30 segundos. La bomba está configurada para detenerse a los 90 segundos. Se detiene la tmill, se reemplazan las líneas de extensión y se enjuagan las líneas del animal y se deja que el animal descanse. La jeringa y las líneas se retiran de la bomba y la muestra de sangre de referencia se coloca en un tubo etiquetado para su procesamiento. La jeringa de extracción y las líneas de extensión se enjuagan 3 veces con Tween 2 %, los desechos se eliminan por el tubo de

sangre de referencia. Se colocan una nueva jeringa y líneas en la bomba y el procedimiento se repite con el animal corriendo a una velocidad más rápida (25 m/min) y se inyecta un color de microesferas diferente. Al finalizar la segunda carrera, el animal se sacrifica con 0,3 ml de Buthaneasia.

5 Recolección y análisis de tejidos

Después de la eutanasia, se extraen los tejidos, se recortan, se pesan, se registran y se colocan en tubos marcados para su procesamiento. Las muestras son las siguientes para el lado izquierdo y el derecho; Soleus, Plantaris, Gastroc, Red Quads y Riñones. Las muestras de sangre se digieren con 0,75 ml de KOH 16 N durante una noche. El tejido se digiere con 5 ml de KOH 4 N durante una noche. A continuación, las muestras se filtran al vacío usando filtros de policarbonato de 8 micras, y el papel de filtro se coloca en un vial etiquetado con 1 ml de acetato de 2-etoxietilo (2EEA). Después de la digestión durante una noche, las muestras se leen usando una placa de polipropileno negra en un fluorómetro ajustado en las longitudes de onda 495-506 y 534-552. Se pipetea exactamente 270 ml de muestra en cada pocillo. Cualquier necesidad adicional de diluciones se anota en la hoja de datos del animal y se corrige en los datos brutos de fluorescencia. Los datos brutos se convierten en flujo sanguíneo en términos de ml/min/100 g de tejido mediante la ecuación $\left(\frac{\text{Fluorescencia tisular/Peso tisular en g}}{\text{Fluorescencia de la sangre de referencia/Tasa de extracción de sangre en ml/min}}\right) * 100 \text{ g}$. Los valores de flujo para los tejidos de la pierna izquierda y derecha se promedian juntos para crear un valor para cada animal, siempre que se muestre una distribución uniforme entre los riñones.

En este estudio, los grupos de tratamiento con VEGF tuvieron la mejora significativa esperada en el flujo sanguíneo GPS sobre los grupos de control de vehículos. En cuanto a los datos hemodinámicos, la única diferencia significativa entre cualquiera de los grupos se observa en la presión arterial de los grupos de tratamiento. Estas presiones son en realidad más bajas que las de los grupos VEGF y/o vehículo, lo que sugiere que las presiones de perfusión al GPS también serían ligeramente bajas. Esto significa que cualquier cambio medido en el flujo sanguíneo es real, no solo un artefacto de cálculo. Los flujos sanguíneos de la infusión continua SubQ mostraron una mejora significativa en el flujo sanguíneo de la pantorrilla en comparación con el vehículo para ambas dosis (5 mg/kg/d y 15 mg/kg/d) del compuesto. Los datos también revelaron que la dosis más baja (5 mg/kg/d) no provocó una respuesta máxima de VEGF, lo que sugiere una posible dependencia de la dosis con este compuesto.

Los resultados de este experimento se resumen a continuación.

TABLA IX

Presión arterial y frecuencia cardíaca					
Infusión continua SubQ					
	VEGF 15 µg/kg/d	Vehículo	Bajo 5 mg/kg/d	Alto 15 mg/kg/d	Valor p ANOVA
Presión arterial					
Previo al ejercicio	146±2,5	141±3,1	132±3,9f	137±4,5	NS
Ejercicio	156±2,3	151±4,6	142±3,2f	144±4,6	NS
Después del ejercicio	149±2,8	148±5,3	135±3,1	133±3,7*	< 0,05
Ritmo cardíaco					
Previo al ejercicio	452±29,5	463±18,1	429-U9,8	428±13,5	NS
Ejercicio	489±1 0,0	577±15,2	487±1 0,1	456±13,0	NS
Después del ejercicio	476±18,1	468±15,9	465±18,8	462±14,8	NS
N	10	8	10	10	

Datos expresados como media ± SE. Análisis ANOVA usando la prueba de Tukey *significativamente diferente del vehículo, significativa□mente diferente p < 0,05 vs VEGF

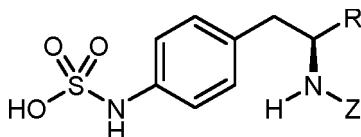
TABLA X

5	Flujo sanguíneo y peso corporal					
	Infusión continua SubQ					
	VEGF 15 µg/kg/d	Vehículo	Bajo 5 mg/kg/d	Alto 15 mg/kg/d	Valor p ANOVA	
10	Flujo sanguíneo durante el ejercicio					
	Pantorrilla (GPS)	76±1,1*	53±1,4	69±2,0* †	75±1,7*	< 0,001
15	Riñón	296±32,3	248±24,9	318±30,1	319±37,9	NS
	Pesos					
	Peso corporal inicial	372±3,6	369±2,7	365-±4,8	364±4,8	NS
20	Peso corporal final	421±5,5	411±5,5	413±5,6	409±5,5	NS
	N	10	8	9	8	

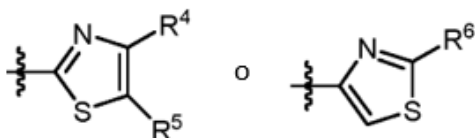
25 Datos expresados como media ± SE. Análisis ANOVA usando la prueba de Tukey *significativamente diferente del vehículo, † significativamente diferente p < 0,05 vs VEGF.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



en donde R es una unidad de tiazolilo sustituida o no sustituida que tiene la fórmula:



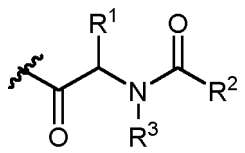
en donde cada R^4 y R^5 se escogen independientemente entre:

- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;
- iii) fenilo sustituido o no sustituido;
- iv) heteroarilo sustituido o no sustituido; o
- v) R^4 y R^5 juntos para formar un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos;

R^6 es una unidad escogida entre:

- i) hidrógeno
- ii) alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;
- iii) fenilo sustituido o no sustituido;
- iv) heteroarilo sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo; y

Z es



en donde R^1 es una unidad escogida entre:

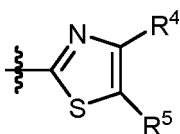
- i) bencilo sustituido o no sustituido;
- ii) fenilo sustituido o no sustituido;
- iii) alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado;

R^2 se escoge de:

- i) alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado; o
- ii) alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado; y

R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R tiene la fórmula:

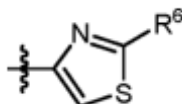


en donde R^4 y R^5 se escogen cada uno independientemente entre:

- ii) hidrógeno;
- ii) alquilo C_1-C_6 lineal, ramificado o cíclico sustituido o no sustituido;

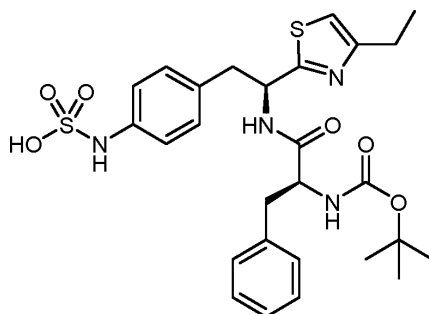
- iii) fenilo sustituido o no sustituido;
 iv) heteroarilo sustituido o no sustituido; o
 R^4 y R^5 juntos forman un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos.

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R^4 es una unidad escogida entre metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, ciclopropilo, n-hexilo, 4-metilpentilo y ciclohexilo.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^5 es hidrógeno.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R tiene la fórmula:



en donde R^6 es una unidad escogida entre:

- i) hidrógeno;
 ii) alquilo C_1 - C_6 lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
 iii) fenilo sustituido o no sustituido; o
 iv) heteroarilo sustituido o no sustituido.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5, en donde R^6 es una unidad escogida entre metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo y terc-butilo.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 y 6, en donde R^6 es etilo.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5, en donde R^6 es heteroarilo sustituido o no sustituido.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 y 8, en donde R^6 es tiofen-2-ilo sustituido o no sustituido.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^1 se escoge de fenilo sustituido o no sustituido y bencilo sustituido o no sustituido, en donde R^2 es alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R^1 es bencilo no sustituido.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R^2 es alcoxi lineal C_1 - C_6 .
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R^2 es alcoxi C_1 - C_6 ramificado.
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, 10, 11 y 13, que tiene la fórmula:



15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para su uso en el tratamiento de una afección escogida entre retinopatía diabética, degeneración macular, uveítis/vitritis crónica, retinopatía del prematuro, enfermedad de Eales, enfermedad de Behcet, retinitis, coroiditis, histoplasmosis ocular, enfermedad de Best, miopía, fosas ópticas, enfermedad de Stargardt, pars planitis, desprendimiento crónico de la retina, traumatismos y complicaciones después del láser, rubeosis y vitreorretinopatía proliferativa en un paciente que lo necesite.