

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0713357-0 A2**

(22) Data de Depósito: 27/06/2007
(43) Data da Publicação: 06/03/2012
(RPI 2148)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 263/32
C07D 277/28
C07D 277/30
C07D 277/42
C07D 413/04
C07D 413/12
C07D 417/04
C07D 417/12
C07D 417/14
A61K 31/422
A61K 31/425
A61P 35/00

(54) **Título:** INIBIDORES DE PROTEÍNA TIROSINA FOSFATASE HUMANA E MÉTODO DE UTILIZAÇÃO.

(30) **Prioridade Unionista:** 27/06/2006 US 60/816,730, 27/06/2006 US 60/816,731, 27/06/2006 US 60/816,825

(73) **Titular(es):** The Procter & Gamble Company

(72) **Inventor(es):** Jeffrey Lyle Gray

(74) **Procurador(es):** Matos & Associados - Advogados

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007014823 de 27/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/002570 de 03/01/2008

(57) **Resumo:** INIBIDORES DE PROTEÍNA TIROSINA FOSFATASE HUMANA E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO A presente divulgação se refere a compostos eficazes como inibidores de proteína tirosina fosfatase beta humana (HIPTP - β) que desta forma regulam a angiogênese. A presente divulgação se refere ainda a composições que compreendam um ou mais inibidores de proteína tirosina fosfatase beta humana (HIPTP - β), e a métodos para regular a angiogênese.

RELATÓRIO DESCRITIVO

Pedido de Patente de Invenção para “INIBIDORES DE PROTEÍNA TIROSINA FOSFATASE HUMANA E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO”

5 A presente divulgação se refere a compostos eficazes como inibidores da proteína tirosina fosfatase humana (HPTP- β) que desta forma regulam a angiogênese. A presente divulgação se refere ainda a composições que compreendam um ou mais inibidores de proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP- β), e a métodos para regular a angiogênese.

10 **Fundamentos**

 A angiogênese, o crescimento de novos vasos sanguíneos a partir do sistema vascular preexistente, desempenha um papel crucial em uma ampla variedade de processos fisiológicos e patológicos (Nguyen, L.L. et al., *Int. Rev. Cytol.*, 204, 1 – 48 (2001)). A angiogênese é um processo

15 complexo, mediado pela comunicação entre as células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos e seu ambiente circundante. Nos primeiros estágios da angiogênese, células de tecidos ou de tumores produzem e segregam fatores de crescimento pró-angiogênicos em reação a estímulos ambientais como a hipóxia. Esses fatores se difundem para células

20 endoteliais próximas e estimulam receptores que levam à produção e à secreção de proteases que degradam a matriz extracelular circundante. As células endoteliais ativadas começam a migrar e a proliferar para dentro do tecido circundante em direção à fonte desses fatores de crescimento (Bussolino, F., *Trends Biochem. Sci.*, 22, 251-256, (1997)). As células

25 endoteliais então param de proliferar e se diferenciam em estruturas tubulares, sendo esta a primeira etapa na formação de vasos sanguíneos maduros estáveis. Subseqüentemente, células Peri-endoteliais, tais como os

pericitos e células de músculo liso, são recrutadas para o vaso recém-formado em mais uma etapa em direção ao amadurecimento dos vasos.

A angiogênese é regulada por um equilíbrio de fatores pró- e anti-angiogênicos de ocorrência natural. O fator de crescimento endotelial vascular, o fator de crescimento de fibroblastos, e a angiopoietina representam alguns dos muitos potenciais fatores de crescimento pró-angiogênicos. Esses ligandos ligam-se às suas respectivas tirosina quinases receptoras sobre a superfície celular endotelial e transduzem sinais que promovem a migração e a proliferação de células. Embora muitos fatores reguladores tenham sido identificados, os mecanismos moleculares deste processo ainda não são inteiramente entendidos.

Existem muitos estados de doenças ditados por angiogênese persistente não regulada ou impropriamente regulada. Em tais estados de doenças, a angiogênese não regulada ou impropriamente regulada pode causar uma particular doença ou exacerbar uma condição patológica existente. Por exemplo, a neovascularização ocular têm sido tida como a causa mais comum de cegueira e está por trás da patologia de aproximadamente 20 doenças nos olhos. Em certas condições previamente existentes, tais como a artrite, vasos capilares recém-formados invadem as juntas e destroem cartilagens. Na diabetes, novos capilares formados na retina invadem o humor vítreo, causando sangramentos e cegueira. Tanto o crescimento como a metástase de tumores sólidos são também dependentes da angiogênese (Folkman et al., "*Tumor Angiogenesis*", Capítulo 10, 206-32, em *Molecular Basis of Cancer*, Mendelsohn et al., eds., W. B. Saunders (1995)). Já foi demonstrado que tumores que aumentam em mais de 2 mm de diâmetro precisam obter o seu próprio suprimento de sangue e o fazem ao induzir o crescimento de novos vasos sanguíneos capilares. Depois que esses novos vasos sanguíneos ficam embutidos nos tumores, eles fornecem nutrientes e fatores de crescimento essenciais para o crescimento dos

tumores, assim como um meio para que células de tumores entrem na circulação e enviem metástase para locais distantes, tais como fígado, pulmões ou ossos (Weidner, *New Eng. J. Med.*, 324, 1, 1-8 (1991)). Quando utilizados como drogas em animais que portam tumores, os

5 inibidores naturais de angiogênese podem prevenir o crescimento de pequenos tumores (O'Reilly et al., *Cell*, 79, 315-28 (1994)). Em alguns protocolos, a aplicação de tais inibidores leva à regressão dos tumores e à dormência mesmo após o término do tratamento (O'Reilly et al., *Cell*, 88, 277-85 (1997)). Além disso, o suprimento de inibidores de angiogênese

10 para certos tumores pode potencializar suas reações a outros regimes terapêuticos (Teischer et al., *Int. J. Cancer*, 57, 920-25 (1994)).

Embora muitos estados de doenças sejam ditados pela angiogênese persistente não regulada ou impropriamente regulada, alguns estados de doenças podem ser tratados por aumento da angiogênese. O

15 crescimento e o reparo de tecidos são eventos biológicos em que a proliferação celular e a angiogênese ocorrem. Sendo assim, um aspecto importante da cura de feridas é a revascularização de tecidos danificados por angiogênese.

Feridas crônicas, que não curam, são uma grande causa de

20 morbidez prolongada na população humana envelhecida. Este é especialmente o caso em pacientes de cama ou diabéticos que desenvolvam úlceras severas, e que não curam. Em muitos desses casos, a demora no tempo de cura é resultado de um suprimento de sangue inadequado em resultado da pressão contínua ou de bloqueios vasculares. Uma circulação

25 capilar deficiente devido à arteriosclerose de pequenas artérias ou à estase venosa contribui para a falha na reparação de tecidos danificados. Tais tecidos são freqüentemente infectados com microorganismos que proliferam sem impedimentos dos sistemas de defesa inatos do corpo que requerem tecidos bem vascularizados para eliminar eficientemente os

organismos patogênicos. Em resultado, a maior parte da intervenção terapêutica se focaliza na restauração do fluxo sanguíneo em tecidos isquêmicos, desse modo permitindo que nutrientes e fatores imunológicos acessem o local do dano.

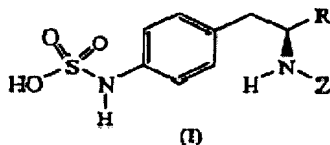
5 As lesões ateroscleróticas em vasos grandes podem ocasionar uma isquemia de tecidos que poderia ser melhorada modulando-se o crescimento dos vasos sanguíneos até o tecido afetado. Por exemplo, lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias podem causar angina e infarto do miocárdio que poderiam ser prevenidos caso se pudesse restaurar o fluxo
10 sanguíneo estimulando-se o crescimento de artérias colaterais. De forma semelhante, lesões ateroscleróticas nas artérias grandes que suprimem as pernas podem causar isquemias no músculo esquelético, o que limita a mobilidade e em alguns casos requer a amputação, a qual também pode ser prevenida melhorando-se o fluxo sanguíneo com terapia angiogênica.

15 Outras doenças tais como a diabetes e a hipertensão são caracterizadas por uma diminuição no número e na densidade de vasos sanguíneos pequenos, como arteríolas e capilares. Estes pequenos vasos sanguíneos são importantes para a distribuição de oxigênio e nutrientes. Uma diminuição no número e na densidade destes vasos contribui para as
20 conseqüências adversas da hipertensão e da diabetes, incluindo a claudicação, úlceras isquêmicas, hipertensão acelerada, e insuficiência renal. Estes males comuns e muitos outros problemas menos comuns, tais como a doença de Burger, podem ser melhorados aumentando-se o número e a densidade de pequenos vasos sanguíneos utilizando terapia angiogênica.

25 Suguiu-se que um meio para regular a angiogênese é tratar os pacientes com um inibidor de proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP- β) (Kruegar et al., *EMBO J.*, 9, (1990)) e, portanto, para satisfazer esta necessidade os compostos da presente divulgação foram preparados.

Descrição resumida

A presente divulgação se refere a compostos que tenham a Fórmula (I) mostrada abaixo:



ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, onde os grupos R e Z podem ser definidos por qualquer uma das várias descrições oferecidas abaixo. Os compostos da Fórmula (I), e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis demonstram ser inibidores de proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP-β), e portanto são capazes de regular a angiogênese em seres humanos, de modo a tratar várias doenças que incluem mas não se limitam à retinopatia diabética, degeneração macular, câncer, anemia falciforme, sarcoidose, sífilis, pseudoxantoma elástico, doença de Paget, oclusão de veias, oclusão de artérias, doença obstrutiva da carótida, uveíte/vitreíte crônica, infecções micro-bacterianas, doença de Lyme, lúpus eritematoso sistêmico, retinopatia da prematuridade, doença de Eales, doença de Behcet, infecções causadoras de retinite ou coroidite, histoplasmosse ocular presumida, doença de Best, miopia, escavações do disco óptico, doença de Stargardt, uveíte intermediária, descolamento de retina crônico, síndrome da hiperviscosidade, toxoplasmosse, traumas e complicações pós-laser, doenças associadas com a rubeosis, e a vitreoretinopatia proliferativa, doença de Crohn e colite ulcerativa, psoríase, sarcoidose, artrite reumatóide, hemangiomas, doença de Osler-Weber-Rendu, ou telangiectasia hemorrágica hereditária, tumores sólidos ou originados no sangue, e síndrome da imunodeficiência adquirida, isquemia de músculo esquelético e miocárdio, derrame, doença da artéria coronária, e doença vascular periférica.

A presente divulgação se refere ainda a composições farmacêuticas que compreendam um ou mais dos compostos da Fórmula (I), e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

5 A presente divulgação também se refere a métodos para controlar a angiogênese, e desse modo oferecer um tratamento para doenças afetadas pela angiogênese; os referidos métodos compreendendo a administração a um ser humano de uma quantidade eficaz de um ou mais compostos que tenham a Fórmula (I), e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, conforme revelado aqui.

10 Esses e outros objetos, recursos e vantagens se tornarão mais aparentes para os técnicos no assunto a partir de uma leitura da descrição detalhada a seguir e das reivindicações em anexo. Todos os documentos citados são, nas partes relevantes, incorporados aqui por referência; a citação de qualquer documento não deve ser interpretada como uma
15 admissão de que ele seja estado da técnica com relação à presente divulgação.

Descrição detalhada

Neste relatório descritivo e nas reivindicações que o seguem, serão feitas referências a um número de termos, que devem ser definidos de
20 acordo com os seguintes significados:

Todos os percentuais, razões e proporções são por peso, a não ser quando especificado de outra forma. Todas as temperaturas estão em graus Celsius (°C) a não ser quando indicado o contrário.

25 Por “farmaceuticamente” aceitável”, quer-se dizer um material que não seja biologicamente ou de outra forma indesejável, ou seja, que o material possa ser administrado a um indivíduo juntamente com o composto ativo relevante sem causar efeitos biológicos clinicamente

inaceitáveis ou interagir de forma prejudicial com qualquer um dos outros componentes da composição farmacêutica em que estiver contido.

Ao longo da descrição e das reivindicações deste pedido, a palavra “compreende”, e outras formas da palavra, tal como
5 “compreendendo” e “compreender”, significa a inclusão, porém não a limitação, e não tem a intenção de excluir, por exemplo, outros aditivos, componentes, inteiros ou etapas.

Como utilizadas na descrição e nas reivindicações anexas, as formas singulares “o”, “a”, “um” e “uma” incluem os referentes plurais, a
10 não ser que o contexto indique claramente o contrário. Assim, por exemplo, a referência a “uma composição” inclui misturas de duas ou mais de tais composições, uma referência a “um ácido fenilsulfâmico” inclui misturas de dois ou mais tais ácidos fenilsulfâmicos, uma referência “ao composto” inclui misturas de dois ou mais desses compostos, e assim por diante.

15 “Opcional” ou “opcionalmente” significa que o evento ou circunstância subsequente descrito pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui situações em que o evento ou circunstância ocorra e situações em que não ocorra.

As faixas de valores podem ser aqui expressas como sendo de
20 “aproximadamente” um valor particular, e/ou até “aproximadamente” um outro valor particular. Quando tal faixa é expressa, uma outra modalidade inclui a partir de um desses valores particulares e/ou até o outro valor particular. Da mesma forma, quando valores são expressos como aproximações, pelo uso do antecedente “aproximadamente”, deve ser
25 entendido que o valor particular forma uma outra modalidade. Deve ser também entendido que os pontos de extremidade de cada uma das faixas são significativos tanto com relação ao outro ponto de extremidade, como independentemente do outro ponto de extremidade. Deve ser também

entendido que há um número de valores aqui divulgados, e que cada valor é também aqui divulgado como “aproximadamente” o valor divulgado além do próprio valor. Por exemplo, se o valor “10” é divulgado, então “aproximadamente 10” também é divulgado. Deve ser também entendido

5 que quando um valor é divulgado, “menor ou igual do que” o valor, “maior ou igual do que” o valor, e possíveis faixas entre os valores também são divulgadas. Por exemplo, se o valor “10” é divulgado, o “menor ou igual do que 10” assim como o “maior ou igual do que 10” também são divulgados. Também deve ser entendido que ao longo do pedido de

10 patente, dados são providos em um número de diferentes formatos e que esses dados representam pontos de extremidade final e pontos de extremidade inicial, e faixas para qualquer combinação dos pontos de dados. Por exemplo, se um ponto de dado particular “10” e um ponto de dado particular “15” são divulgados, deve ser entendido que maior do que,

15 maior ou igual do que, menor do que, menor ou igual do que, e igual a 10 e 15 são também considerados divulgados assim como entre 10 e 15. Deve ser também entendido que cada inteiro entre dois inteiros particulares são também divulgados. Por exemplo, se 10 e 15 são divulgados, então 11, 12, 13 e 14 são também divulgados.

20 Uma unidade orgânica pode ter, por exemplo, de 1 a 26 átomos de carbono, de 1 a 18 átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, ou de 1 a 4 átomos de carbono. As unidades orgânicas freqüentemente possuem hidrogênio ligado a pelo menos alguns dos átomos de carbono do radical orgânico. Um exemplo de

25 radical orgânico que não compreende átomos inorgânicos é o radical 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil. Em algumas modalidades, um radical orgânico pode conter de 1 a 10 heteroátomos inorgânicos ligados a ele ou dentro dele, incluindo halogênios, oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo e outros. Exemplos de radicais orgânicos incluem mas não se limitam aos radicais

alquila, alquila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, amino mono-substituído, amino di-substituído, aciloxi, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamido, alquilcarboxamido substituído, dialquilcarboxamido, dialquilcarboxamido substituído, alquiolsulfonil, alquilsulfinil, tioalquil, tiohaloalquil, alcoxi, alcoxi substituído, haloalquil, haloalcoxi, arila, arila substituída, heteroarila, heterocíclicos ou heterocíclicos substituídos, sendo estes termos definidos aqui em outras partes. Alguns poucos exemplos não limitativos de radicais orgânicos que incluem heteroátomos incluem os radicais alcoxi, trifluorometoxi, acetoxi, dietilamino e outros.

As unidades de alquila lineares, ramificadas ou cíclicas substituídas ou não substituídas incluem os seguintes exemplos não limitativos: metil (C_1), etil (C_2), n-propil (C_3), *iso*-propil (C_3), ciclopropil (C_3), n-butil (C_4), *sec*-butil (C_4), *iso*-butil (C_4), *tert*-butil (C_4), ciclobutil (C_4), ciclopentil (C_5), ciclohexil (C_6), e outros; enquanto que os exemplos não limitativos de alquilas lineares, ramificadas ou cíclicas substituídas incluem hidroximetil (C_1), clorometil (C_1), trifluorometil (C_1), aminometil (C_1), 1-cloroetil (C_2), 2-hidroxietil (C_2), 1,2-difluoroetil (C_2), 2,2,2-trifluoroetil (C_3), 3-carboxipropil (C_3), 2,3-dihidroxiciclobutil (C_4), e outros.

Os alcenos lineares, ramificados ou cíclicos não substituídos incluem: etileno (C_2), 3-propileno (C_3), 1-propileno (*também* 2-metiletileno) (C_3), isopropileno (*também* 2-metiletil-2-eno) (C_3), butil-4-eno (C_4) e outros; exemplos não limitativos de alcenos lineares, ramificados ou cíclicos substituídos incluem 2-cloroetileno (*também* 2-clorovinil) (C_2), 4-hidroxibutil-1-eno (C_4), 7-hidroxi-7-metiloct-4-il-2-eno (C_9), 7-hidroxi-7-metilocta-3,5-di-2-eno (C_9) e outros.

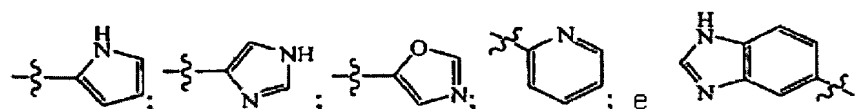
Alcinos lineares, ramificados ou cíclicos não substituídos incluem: etinil (C_2), prop-2-inil (*também* propargil) (C_3), propin-1-il (C_3), e

2-metil-hex-4-in-1-il (C_7); e os exemplos não limitativos de alcinos lineares, ramificados ou cíclicos substituídos incluem 5-hidroxi-5-metilhex-3-inil (C_7), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-il (C_8), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inil (C_9), e outros.

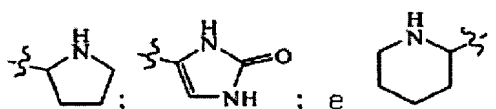
5 O termo “arila” como aqui utilizado denota unidades orgânicas cíclicas que compreendam ao menos um anel benzênico que tenha um anel conjugado e aromático com seis membros, cujos exemplos não limitativos incluem fenil (C_6), naftil-1-eno (C_{10}), naftil-2-eno (C_{10}). Os anéis de arila podem ter um ou mais átomos de hidrogênio substituídos por um outro
10 radical orgânico ou inorgânico. Exemplos não limitativos de anéis de arila substituídos incluem: 4-fluorofenil (C_6), 2-hidroxifenil (C_6), 3-metilfenil (C_6), 2-amino-4-fluorofenil (C_6), 2-(N,N-dietilamino)fenil (C_6), 2-cianofenil (C_6), 2,6-di-tert-butilfenil (C_6), 3-metoxifenil (C_6), 8-hidroxinaftil-2-eno (C_{10}), 4,5-dimetoxinaftil-1-eno (C_{10}), e 6-cianonaftil-1-
15 eno (C_{10}).

O termo “heteroarila” denota uma unidade orgânica que compreenda um anel conjugado e aromático com cinco ou seis membros, onde ao menos um dos átomos do anel seja um heteroátomo selecionado dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Os anéis de heteroarila podem
20 compreender um único anel, por exemplo, um anel contendo 5 ou 6 átomos onde ao menos um átomo do anel seja um heteroátomo que não se limita ao nitrogênio, oxigênio ou enxofre, tal como um anel de piridina, um anel, ou um anel tiofurano. Uma “heteroarila” pode ser também um sistema de anéis multicíclicos e heteroaromáticos fundidos em que ao menos um dos anéis
25 seja um anel aromático e ao menos um átomo do anel aromático seja um heteroátomo que inclui nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

A seguir são dados exemplos não limitativos de anéis de heteroarila de acordo com a presente divulgação:

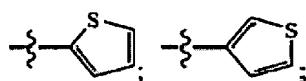


O termo “heterocíclico” denota um sistema de anéis contendo de 3 a 10 átomos onde ao menos um dos átomos de anel seja um heteroátomo que não se limita a nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Os anéis
5 podem ser anéis simples, anéis fundidos ou anéis bicíclicos. Exemplos não limitativos de anéis heterocíclicos incluem:



Todos os anéis de heteroarila ou heterocíclicos anteriormente mencionados podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais
10 substituintes para o hidrogênio como descrito aqui adiante.

Ao longo da descrição da presente divulgação, os termos que sejam soletrados como “tiofen-2-il e tiofen-3-il” são utilizados para descrever as unidades de heteroarila que tenham as seguintes fórmulas:



15 sendo que na nomeação dos compostos da presente divulgação, a nomenclatura química para essas funções orgânicas são tipicamente soletradas como “tiofen-2-il e tiofen-3-il”, respectivamente. Aqui, os termos “tiofen-2-il e tiofen-3-il” são utilizados quando se descreve esses anéis como unidades ou funções orgânicas que compõem os
20 compostos da presente divulgação somente para que não haja ambigüidades para o técnico no assunto sobre quais os anéis referidos aqui.

A expressão “substituído” é utilizado ao longo do relatório. A expressão “substituído” é definida aqui como “uma função hidrocarbíl, acíclica ou cíclica, que tenha um ou mais átomos de hidrogênio

substituídos por um substituinte ou diversos substituintes como definido aqui abaixo”. As unidades, quando substituem átomos de hidrogênio, são capazes de substituir um átomo de hidrogênio, dois átomos de hidrogênio, ou três átomos de hidrogênio de uma função hidrocarbil a cada vez. Além disso, esses substituintes podem substituir dois átomos de hidrogênio em dois carbonos adjacentes para formar o referido substituinte, a nova função ou a unidade. Por exemplo, uma unidade substituída que requer a substituição de um único átomo de hidrogênio inclui os halogênios, hidroxila, e outras do gênero. Uma substituição de dois átomos de hidrogênio de átomos de carbono adjacentes inclui a epóxi, e outras do gênero. Uma substituição de três hidrogênios inclui ciano, e outras do gênero. A expressão “substituída” é utilizada ao longo do presente relatório para indicar que uma função orgânica hidrocarbil, entre outras, anéis aromáticos, cadeias de alquila, podem ter um ou mais dos átomos de hidrogênio substituídos por um substituinte. Quando uma função orgânica é descrita como “substituída”, qualquer número de átomos de hidrogênio pode ser substituído. Por exemplo, 4-hidroxifenil é um “anel carbocíclico aromático substituído”, (N,N-dimetil-5-amino)octanil é uma “unidade de alquila C₈ substituída”, 3-guanidinopropil é uma “unidade alquila C₃ substituíd”, e 2-carboxipiridinil é uma “unidade de heteroarila substituída”.

A seguir são dados exemplos não limitativos de unidades que podem substituir átomos de hidrogênio em uma unidade:

i) alquila, alceno e alcino C₁-C₁₂ lineares, ramificados ou cíclicos; por exemplo, metil (C₁), etil (C₂), etileno (C₂), n-propil (C₃), *iso*-propil (C₃), ciclopropil (C₃), 3-propileno (C₃), 1-propileno (também 2-metiletileno) (C₃), isopropileno (*também* 2-metiletil-2-eno) (C₃), prop-2-inil (*também* propargil), propin-1-il (C₃), n-butil (C₄), *iso*-butil (C₄), *sec*-butil (C₄), *tert*-butil (C₄), ciclobutil (C₄), butil-4-eno (C₄), ciclopentil (C₅), ciclohexil (C₆);

ii) arila C_6 ou C_{10} substituída ou não substituída; por exemplo, fenil, naftil (também referido como naftilen-1-il (C_{10}) ou naftilen-2-il (C_{10}));

iii) anéis heterocíclicos C_1 - C_9 substituídos ou não substituídos, conforme descritos aqui abaixo;

iv) anéis de heteroarila C_1 - C_9 substituídos ou não substituídos, conforme descritos aqui abaixo;

v) $-(CR^{14a}R^{14b})_zOR^{13}$; por exemplo, $-OH$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, e $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;

vi) $-(CR^{14a}R^{14b})_qC(O)R^{13}$; por exemplo, $-COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_3$, $-COCH_2CH_2CH_3$, e $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$;

vii) $-(CR^{14a}R^{14b})_zC(O)OR^{13}$; por exemplo, $-CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_2CH_3$, e $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$;

viii) $-(CR^{14a}R^{14b})_zC(O)N(R^{13})_2$; por exemplo, $-CONH_2$, $-CH_2CONH_2$, $CONHCH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-COM(CH_3)_2$, e $-CH_2CON(CH_3)_2$;

ix) $-(CR^{14a}R^{14b})_zN(R^{13})_2$; por exemplo, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, e $-CH_2NH(CH_2CH_3)$;

x) halogênio: $-F$, $-Cl$, $-Br$, e $-I$;

xi) $-(CR^{14a}R^{14b})_zCN$;

xii) $-(CR^{14a}R^{14b})_zNO_2$;

xiii) $-CH_jX_k$; em que X é halogênio, j vai de 0 a 2, $j+k=3$; por exemplo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, ou $-CBr_3$;

xiv) $-(\text{CR}^{14a}\text{R}^{14b})_z\text{SO}_2\text{R}^{13}$; $-\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, CH_2SCH_3 , $-\text{SC}_2\text{H}_5$, e $-\text{CH}_2\text{SC}_6\text{H}_5$;

xv) $-(\text{CR}^{14a}\text{R}^{14b})_z\text{SO}_2\text{R}^{13}$; $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, e $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$; e

5 xvi) $-(\text{CR}^{14a}\text{R}^{14b})_z\text{SO}_3\text{R}^{13}$; por exemplo, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{CH}_3$, $-\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_5$, e $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_5$;

sendo cada R^{11} independentemente hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ linear, ramificada ou cíclica substituída ou não substituída; ou duas unidades R^{13} podem ser tomadas juntas para formar um anel que
10 compreenda de 3 a 7 átomos; R^{14a} e R^{14b} são cada um independentemente hidrogênio ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ linear ou ramificada; o índice z vai de 0 a 4.

A presente divulgação aborda diversas necessidades médicas não satisfeitas, dentre outras:

1) Oferece composições eficazes como inibidoras da
15 proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP- β); e sendo assim fornece um método para regular a angiogênese em um mal, doença, distúrbio ou condição em que a angiogênese seja elevada;

2) Oferece composições eficazes como inibidoras da
proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP- β); e sendo assim fornece
20 um método para regular a angiogênese em um mal, doença, distúrbio ou condição; e

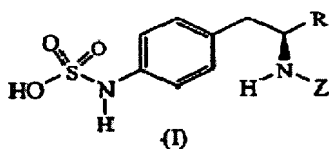
3) Oferece composições eficazes como inibidoras da
proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP- β); e sendo assim fornece
um método para regular a angiogênese em um mal, doença, distúrbio ou
25 condição em que a angiogênese seja diminuída.

Essas e outras necessidades não satisfeitas são resolvidas pelos inibidores de proteína tirosina fosfatase humana beta (HPTP- β) da presente

divulgação, que são capazes de regular a angiogênese e desse modo servir como um método para o tratamento da angiogênese elevada ou diminuída em seres humanos ou no tratamento de doenças que sejam causadas por uma regulação insuficiente de proteína tirosina fosfatase humana beta (HPTP- β).

Os compostos divulgados aqui incluem todas as formas de sais, por exemplo, sais tanto de grupos básicos, entre outros, aminas, assim como sais de grupos ácidos, entre outros, ácidos carboxílicos. A seguir são dados exemplos não limitativos de ânions que podem formar sais farmacologicamente aceitáveis com grupos básicos: cloreto, brometo, iodeto, sulfato, bissulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, citrato, e outros. São dados a seguir exemplos não limitativos de cátions que podem formar sais farmacologicamente aceitáveis da forma aniônica de grupos substituintes ácidos nos compostos descritos aqui: sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, zinco, bismuto, e outros.

Os compostos da presente divulgação são ácidos fenilsulfâmicos substituídos com etil-amino, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, possuindo a estrutura principal do Composto (I) mostrada no desenho abaixo:

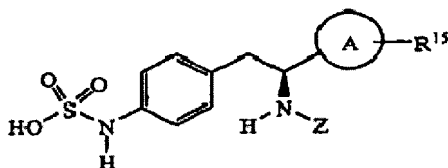


onde as unidades R e Z podem ser qualquer uma das alternativas definidas adiante e exemplificadas aqui abaixo. Em tais compostos da Fórmula (I), o átomo de carbono que comporta a unidade amino possui a estequiometria absoluta (S) como indicada no desenho acima, que tipicamente corresponde a uma configuração (S) no mesmo

átomo de carbono portador de amina, mas que poderia variar dependendo da natureza do grupo substituto R e das mudanças prioritárias resultantes.

Unidades R

Em algumas modalidades, as unidades R dos compostos da
 5 Fórmula (I) podem ser anéis heterocíclicos ou de heteroarila substituídos ou não substituídos contendo de 3 a 15 átomos de anel. Os anéis heterocíclicos ou de heteroarila substituídos ou não substituídos do grupo R dos compostos da Fórmula (I) podem ser representados abaixo pelo anel genérico A, mostrado no desenho abaixo:



Esses anéis "A" heterocíclicos ou de heteroarila podem ser
 opcionalmente substituídos por um, dois ou três substituintes escolhidos
 representados na fórmula genérica pelas unidades R¹⁵. Exemplos não
 limitativos das unidades substituintes R¹⁵ incluem:

15 i) alquila, alceno e alcino lineares, ramificados ou cíclicos;
 por exemplo, metil (C₁), etil (C₂), n-propil (C₃), *iso*-propil (C₃), ciclopropil
 (C₃), propil-2-eno (C₃), propargil (C₃), n-butil (C₄), *iso*-butil (C₄), *sec*-butil
 (C₄), *tert*-butil (C₄), ciclobutil (C₄), n-pentil (C₅), ciclopentil (C₅), n-hexil
 (C₆), e ciclohexil (C₆);

20 ii) arila substituída ou não substituída; por exemplo, fenil,
 2-fluorofenil, 3-clorofenil, 4-metilfenil, 2-aminofenil, 3-hidroxifenil, 4-
 trifluorometilfenil, e bifenil-4-il;

iii) heterocíclico substituído ou não substituído, cujos
 exemplos são fornecidos aqui abaixo;

iv) heteroarila substituída ou não substituída, cujos exemplos são aqui fornecidos abaixo;

v) $-(CR^{17a}R^{17b})_qOR^{16}$; por exemplo, $-OH$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, e $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;

vi) $-(CR^{17a}R^{17b})_qC(O)R^{16}$; por exemplo, $-COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_3$, $-COCH_2CH_2CH_3$, e $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$;

vii) $-(CR^{17a}R^{17b})_qC(O)OR^{16}$; por exemplo, $-CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_2CH_3$, e $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$;

viii) $-(CR^{17a}R^{17b})_qCONR^{16}$; por exemplo, $-CONH_2$, $-CH_2CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, e $-CH_2CON(CH_3)_2$;

ix) $-(CR^{17a}R^{17b})_qOC(O)N(R^{16})_2$; por exemplo, $-OC(O)NH_2$, $-CH_2OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHCH_3$, $-CH_2OC(O)NHCH_3$, $-OC(O)N(CH_3)_2$, e $-CH_2OC(O)N(CH_3)_2$;

x) $-(CR^{17a}R^{17b})_qN(R^{16})_2$; por exemplo, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, e $-CH_2NH(CH_2CH_3)$;

xi) halogênio: $-F$, $-Cl$, $-Br$, e $-I$;

xii) $-CH_mX_n$; em que X é halogênio, m vai de 0 a 2, $m+n=3$; por exemplo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, ou $-CBr_3$;

xiii) $-(CR^{17a}R^{17b})_qCN$; por exemplo, $-CN$, $-CH_2CN$, e $-CH_2CH_2CN$;

xiv) $-(CR^{17a}R^{17b})_qNO_2$; por exemplo, $-NO_2$, $-CH_2NO_2$, e $-CH_2CH_2NO_2$;

xv) $-(CR^{17a}R^{17b})_qSO_2R^{16}$; por exemplo, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$, e $-CH_2SO_2C_6H_5$; e

xvi) $-(CR^{17a}R^{17b})_qSO_3R^{16}$; por exemplo, $-SO_3H$, $-CH_2SO_3H$, $-SO_3CH_3$, $-CH_2SO_3CH_3$, $-SO_3C_6H_5$, e $-CH_2SO_3C_6H_5$;

5 onde cada R^{16} é independentemente hidrogênio, alquila C_1 - C_4 linear, ramificada ou cíclica substituída ou não substituída; ou duas unidades R^{11} podem ser tomadas juntas para formar um anel que compreenda de 3 a 7 átomos; R^{17a} e R^{17b} são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C_1 - C_4 linear ou ramificada; o índice q vai de 0 a 4.

10 Quando as unidades R^{15} compreendem alquila, ou alceno C_1 - C_{12} linear, ramificado ou cíclico; arila C_6 ou C_{10} substituída ou não substituída; heterocíclico C_1 - C_9 substituído ou não substituído; ou heteroarila C_1 - C_9 substituída ou não substituída; as unidades R^{15} podem ter um ou mais átomos de hidrogênio substituídos por unidades R^{18} . Exemplos
15 não limitativos de R^{18} incluem:

i) alquila, alceno e alcino lineares, ramificados ou cíclicos; por exemplo, metil (C_1), etil (C_2), n-propil (C_3), *iso*-propil (C_3), ciclopropil (C_3), propil-2-eno (C_3), propargil (C_3), n-butil (C_4), *iso*-butil (C_4), *sec*-butil (C_4), *tert*-butil (C_4), ciclobutil (C_4), n-pentil (C_5), ciclopentil (C_5), n-hexil
20 (C_6), e ciclohexil (C_6);

ii) $-(CR^{20a}R^{20b})_pOR^{19}$; por exemplo, $-OH$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, e $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;

iii) $-(CR^{20a}R^{20b})_pC(O)R^{19}$; por exemplo, $-COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_3$, $-COCH_2CH_2CH_3$, e $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$;

25

iv) $-(CR^{20a}R^{20b})_pC(O)OR^{19}$; por exemplo, $-CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_2CH_3$, e $CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$;

v) $-(CR^{20a}R^{20b})_pC(O)N(R^{19})_2$; por exemplo, $-CONH_2$, $-CH_2CONH_2$, $CONHCH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, e $-CH_2CON(CH_3)_2$;

vi) $-(CR^{20a}R^{20b})_pOC(O)N(R^{19})_2$; por exemplo, $-OC(O)NH_2$, $-CH_2OC(O)NH_2$, $OC(O)NHCH_3$, $-CH_2OC(O)NHCH_3$, $-OC(O)N(CH_3)_2$, e $-CH_2OC(O)N(CH_3)_2$;

vii) $-(CR^{20a}R^{20b})_pN(R^{19})_2$; por exemplo, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, e $-CH_2NH(CH_2CH_3)$;

viii) halogênio: $-F$, $-Cl$, $-Br$, e $-I$;

ix) $-CH_mX_n$; em que X é halogênio, m vai de 0 a 2, $m+n=3$;
 15 por exemplo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, ou $-CBr_3$;

x) $-(CR^{20a}R^{20b})_pCN$; por exemplo, $-CN$, CH_2CN , e $-CH_2CH_2CN$;

xi) $-(CR^{20a}R^{20b})_pNO_2$; por exemplo, $-NO_2$, CH_2NO_2 , e $-CH_2CH_2NO_2$;

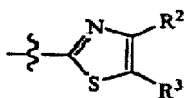
xii) $-(CR^{20a}R^{20b})_pSO_2R^{19}$; por exemplo, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$, e $-CH_2SO_2C_6H_5$; e

xiii) $-(CR^{20a}R^{20b})_pSO_3R^{19}$; por exemplo, $-SO_3H$, $-CH_2SO_3H$, $-SO_3CH_3$, $-CH_2SO_3CH_3$, $-SO_3C_6H_5$, e $-CH_2SO_3C_6H_5$;

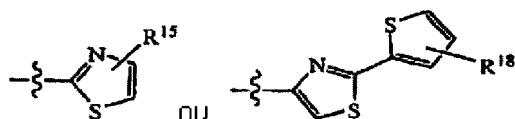
onde cada R^{19} é independentemente hidrogênio, alquila C_1 - C_4
 25 linear, ramificada ou cíclica substituída ou não substituída; ou duas unidades R^{19} podem ser usadas juntamente para formar um anel que

compreenda de 3 a 7 átomos; R^{20a} e R^{20b} são cada um independentemente hidrogênio ou alquila C_1 - C_4 linear ou ramificada; o índice p vai de 0 a 4.

Na descrição seguinte, as unidades R^{15} e R^{18} podem ser representadas por substituições de anel específicas, por exemplo, um anel abrangido dentro da definição de R pode ser ilustrado como possuindo a fórmula:



ou como possuindo a fórmula:

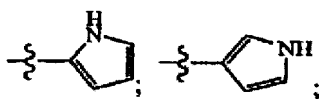


10 Ambas as fórmulas acima servem igualmente bem para um anel de tiazolil opcionalmente substituído.

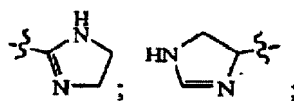
Unidades R

As unidades R compreendem um anel contendo de 3 a 15 átomos de anel. As unidades R podem compreender anéis de heteroarila com 5 membros. A seguir são dados exemplos não limitativos de anéis de heteroarila de 5 membros:

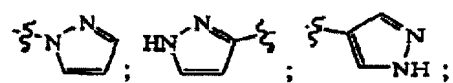
i)



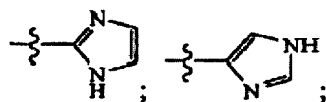
ii)



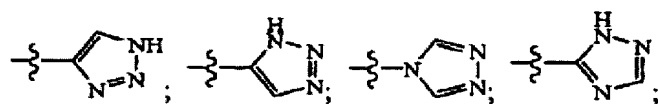
iii)



iv)

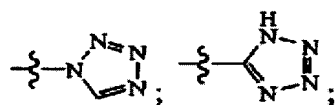


v)

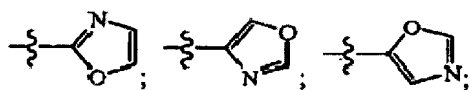


5

vi)

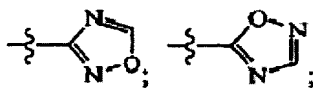


vii)

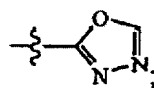


10

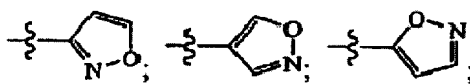
viii)



ix)

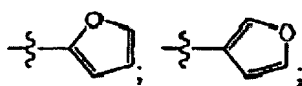


x)

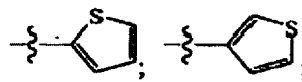


15

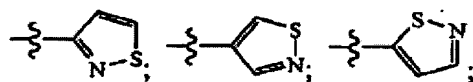
xi)



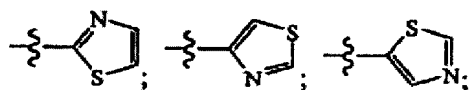
xii)



xiii)

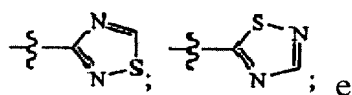


xiv)

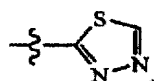


5

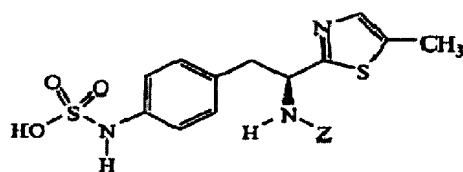
xv)



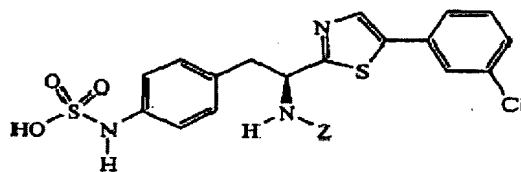
xvi)



Conforme descrito aqui, os anéis de heteroarila com 5
 10 membros podem ser substituídos com um ou mais substitutos para o
 hidrogênio, por exemplo, com um grupo metil:

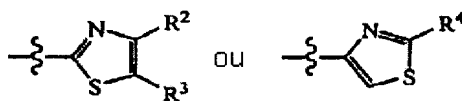


ou com um substituto para o hidrogênio que também seja ele
 mesmo substituído, por exemplo:

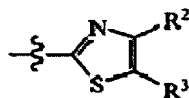


15

Exemplos de unidades R de anel com 5 membros incluem
 unidades tiazolil que têm a fórmula:



Um exemplo de uma unidade R de tiazolil inclui unidades de tiazol-2-il que tenham a fórmula:

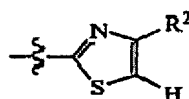


onde R^2 e R^3 são cada um escolhido independentemente

5 dentre:

- i) hidrogênio;
- ii) alquila C_1 - C_6 linear, ramificada ou cíclica, substituída ou não substituída;
- iii) fenil substituído ou não substituído;
- 10 iv) heteroarila substituída ou não substituída C_1 - C_9 ; ou

R^2 e R^3 podem ser usados em conjunto para formar um anel saturado ou insaturado contendo de 5 a 7 átomos. Um exemplo desta unidade R se refere às unidades que tenham a fórmula:



15 onde R^3 é hidrogênio e R^2 é uma unidade escolhida dentre metil (C_1), etil (C_2), n-propil (C_3), iso-propil (C_3), n-butil (C_4), sec-butil (C_4), iso-butil (C_4), e tert-butil (C_4); e R^3 é uma unidade escolhida dentre metil (C_1) ou etil (C_2). Exemplos não limitativos desse aspecto de R incluem 4,5-dimetiltiazol-2-il, 4-etil-5-metiltiazol-2-il, 4-metil-5-etiltiazol-
20 2-il, e 4,5-dietiltiazol-2-il.

Um exemplo adicional desta unidade R se refere a unidades em que R^3 seja hidrogênio e R^2 seja uma unidade de alquila substituída, sendo as substituições escolhidas dentre:

- i) halogênio: $-F$, $-Cl$, $-Br$, e $-I$;

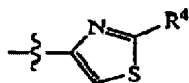
ii) $-N(R^{11})_2$; e

iii) $-OR^{11}$;

sendo cada R^{12} independentemente hidrogênio ou alquila C_1 - C_4 linear ou ramificada. Exemplos não limitativos de unidades que compreendem esta modalidade de R incluem: $-CH_2F$, CHF_2 , $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, e $-CH_2NH(CH_2CH_3)$.

Ainda um outro exemplo de R inclui unidades em que R^2 seja tiofen-2-il ou tiofen-3-il.

Um outro exemplo de unidades R inclui unidades tiazol-4-il que tenham a fórmula:



na qual R^4 é escolhido dentre:

i) hidrogênio;

ii) alquila C_1 - C_6 linear, ramificada ou cíclica, substituída ou não substituída;

iii) fenil substituído ou não substituído; ou

iv) heteroarila C_1 - C_9 substituída ou não substituída.

Um exemplo de unidades R inclui compostos em que R^4 seja hidrogênio.

Um outro exemplo de unidades R inclui compostos em que R^4 seja uma unidade escolhida dentre metil (C_1), etil (C_2), n-propil (C_3), *iso*-propil (C_3), n-butil (C_4), *sec*-butil (C_4), *iso*-butil (C_4), e *tert*-butil (C_4). Exemplos não limitativos deste aspecto de R incluem 2-metiltiazol-4-il, 2-etiltiazol-4-il, 2-(n-propil)tiazol-4-il, e 2-(*iso*-propil)tiazol-4-il.

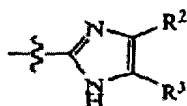
5 fluorofenil, 4-clorofenil, 4-metilfenil, e 4-metoxifenil.

10 il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, e metil-3-1,2,4-dimetiltiazol-5-il, 4-etiltiazol-2-
il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, e 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il.

Um outro exemplo de unidades R de anel com 5 membros inclui unidades de imidazolil substituídas ou não substituídas que tenham a fórmula:



Um exemplo de unidades R de imidazolil inclui as unidades imidazol-2-il que têm a fórmula:



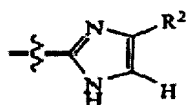
na qual R^2 e R^3 são cada um escolhidos independentemente

20 dentre:

- i) hidrogênio;
- ii) alquila C₁-C₆ linear, ramificada ou cíclica;
- iii) fenil substituído ou não substituído;
- iv) heteroarila C₁-C₉ substituída ou não substituída; ou

R^2 e R^3 podem ser tomados juntamente para formar um anel saturado ou insaturado contendo de 5 a 7 átomos.

Um exemplo de unidades R inclui compostos em que as unidades R possuem a fórmula:



na qual R^3 seja hidrogênio e R^2 seja uma unidade escolhida dentre metil (C_1), etil (C_2), n-propil (C_3), iso-propil (C_3), n-butil (C_4), sec-butil (C_4), iso-butil (C_4), e tert-butil (C_4).

Um outro exemplo de unidades R inclui compostos em que R^2 seja uma unidade escolhida dentre metil (C_1), etil (C_2), n-propil (C_3), iso-propil (C_3), n-butil (C_4), sec-butil (C_4), iso-butil (C_4), e tert-butil (C_4); e R^3 seja uma unidade escolhida dentre metil (C_1) ou etil (C_2). Exemplos não limitativos desse aspecto de R incluem 4,5-dimetilimidazol-2-il, 4-etil-5-metilimidazol-2-il, 4-metil-5-etilimidazol-2-il, e 4,5-dietilimidazol-2-il.

Um exemplo de unidades R inclui compostos em que R^3 seja hidrogênio e R^2 seja uma unidade de alquila substituída, sendo as referidas substituições escolhidas dentre:

i) halogênio: $-F$, $-Cl$, $-Br$, e $-I$;

ii) $-N(R^{11})_2$; e

iii) $-OR^{11}$;

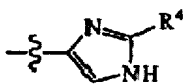
onde R^{11} é independentemente hidrogênio ou alquila C_1 - C_4 linear ou ramificada. Exemplos não limitativos de unidades que compreendem esta modalidade de R incluem: $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, e $-CH_2NH(CH_2CH_3)$.

Ainda mais um exemplo de unidades R incluem as unidades em que R^3 seja hidrogênio e R^2 seja fenil.

Ainda mais um exemplo de unidades R incluem unidades em que R^3 seja hidrogênio e R^2 seja uma unidade de heteroarila escolhida
 5 dentre 1,2,3,4-tetrazol-1-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,3]triazol-4-il, [1,2,3]triazol-5-il, [1,2,4]triazol-4-il, [1,2,4]triazol-5-il, imidazol-2-il, imidazol-4-il, pirrol-2-il, pirrol-3-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il, [1,2,4]oxadiazol-3-il, [1,2,4]oxadiazol-5-il, [1,3,4]oxadiazol-2-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofen-2-il,
 10 tiofen-3-il, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, [1,2,4]tiadiazol-3-il, [1,2,4]tiadiazol-5-il, e [1,3,4]tiadiazol-2-il.

Um exemplo de R inclui as unidades em que R^2 seja tiofen-2-il ou tiofen-3-il.

Um outro exemplo de unidades R inclui unidades de imidazol-
 15 4-il que têm a fórmula:



na qual R^4 é uma unidade escolhida dentre:

- i) hidrogênio;
- ii) alquila C_1 - C_6 linear, ramificada ou cíclica, substituída ou
 20 não substituída;
- iii) fenil substituída ou não substituída; ou
- iv) heteroarila C_1 - C_9 substituída ou não substituída.

Um exemplo desta modalidade de unidades R se refere a compostos em que R^4 seja o hidrogênio.

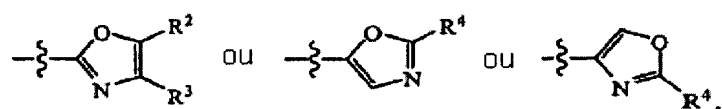
25 Um exemplo de unidades R inclui compostos em que R^4 seja o hidrogênio.

Um outro exemplo de unidades R inclui compostos em que R⁴ seja uma unidade escolhida dentre metil (C₁), etil (C₂), n-propil (C₃), *iso*-propil (C₃), n-butil (C₄), *sec*-butil (C₄), *iso*-butil (C₄), e *tert*-butil (C₄). Exemplos não limitativos deste aspecto de R incluem 2-metilimidazol-4-il, 2-etilimidazol-4-il, 2-(n-propil)imidazol-4-il, e 2-(iso-propil)imidazol-4-il.

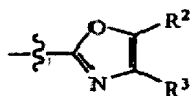
Um exemplo adicional de unidades R inclui compostos em que R⁴ seja fenil substituído ou não substituído, das quais exemplos não limitativos incluem fenil, 2-fluorofenil, 2-clorofenil, 2-metilfenil, 2-metoxifenil, 3-fluorofenil, 3-clorofenil, 3-metilfenil, 3-metoxifenil, 4-fluorofenil, 4-clorofenil, 4-metilfenil, e 4-metoxifenil.

Ainda mais um exemplo de unidades R inclui os compostos em que R⁴ seja heteroarila substituída ou não substituída, das quais exemplos não limitativos incluem tiofen-2-il, tiofen-3-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, 2,5-dimetiltiazol-4-il, 2,4-dimetiltiazol-5-il, 4-etiltiazol-2-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, e 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il.

Exemplos adicionais de unidades R de anéis de 5 membros são as unidades de oxazolil substituídas ou não substituídas que têm a fórmula:



Um exemplo de unidades R de oxazolil inclui as unidades de oxazol-2-il que tenham a fórmula:



onde R² e R³ são cada um escolhidos independentemente dentre:

i) hidrogênio;

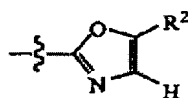
ii) alquila C₁-C₆ linear, ramificada ou cíclica, substituída ou não substituída,

iii) fenil substituído ou não substituído,

iv) heteroarila C₁-C₉ substituída ou não substituída; ou

5 R² e R³ podem ser usados em conjunto para formar um anel saturado ou insaturado que tenha de 5 a 7 átomos.

Um exemplo de unidades R inclui compostos em que as unidades R tenham a fórmula:



10 na qual R³ é hidrogênio e R² é uma unidade escolhida dentre metil (C₁), etil (C₂), n-propil (C₃), *iso*-propil (C₃), n-butil (C₄), *sec*-butil (C₄), *iso*-butil (C₄), e *tert*-butil (C₄).

Um outro exemplo de unidades R inclui as unidades em que R² seja uma unidade escolhida dentre metil (C₁), etil (C₂), n-propil (C₃), *iso*-propil (C₃), n-butil (C₄), *sec*-butil (C₄), *iso*-butil (C₄), e *tert*-butil (C₄); e R³ seja uma unidade escolhida dentre metil (C₁) ou etil (C₂). Exemplos não limitativos deste aspecto de R incluem 4,5-dimetiloxazol-2-il, 4-etil-5-metiloxazol-2-il, 4-metil-5-etiloxazol-2-il, e 4,5-dietiloxazol-2-il.

Um exemplo adicional de unidades R inclui unidades em que 20 R³ seja hidrogênio e R² seja uma unidade de alquila substituída, sendo as referidas substituições escolhidas dentre:

i) halogênios: -F, -Cl, -Br, e -I;

ii) -N(R¹¹)₂; e

iii) -OR¹¹;

onde cada R^{11} é independentemente hidrogênio ou alquila C_1 - C_4 linear ou ramificada.

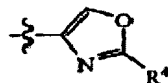
Exemplos não limitativos de unidades que compreendem esta modalidade de R incluem: $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, e $-CH_2NH(CH_2CH_3)$.

Ainda mais um exemplo de unidades R incluem unidades em que R^3 seja hidrogênio e R^2 seja fenil.

Ainda um outro exemplo de unidades R inclui unidades em que R^3 seja o hidrogênio e R^2 seja uma unidade de heteroarila escolhida dentre 1,2,3,4-tetrazol-2-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,3]triazol-4-il, [1,2,3]triazol-5-il, [1,2,4]triazol-4-il, [1,2,4]triazol-5-il, imidazol-2-il, imidazol-4-il, pirrol-2-il, pirrol-3-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il, [1,2,4]oxadiazol-3-il, [1,2,4]oxadiazol-5-il, [1,3,4]oxadiazol-2-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofen-2-il, tiofen-3-il, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, [1,2,4]tiadiazol-3-il, [1,2,4]tiadiazol-5-il, e [1,3,4]tiadiazol-2-il.

Um exemplo de R inclui as unidades em que R^2 seja tiofen-2-il ou tiofen-3-il.

Um outro exemplo de unidades R inclui unidades de oxazol-4-il que tenham a fórmula:



na qual R^4 é uma unidade escolhida dentre:

i) hidrogênio;

ii) alquila C₁-C₆ linear, ramificada ou cíclica, substituída ou não substituída;

iii) fenil substituída ou não substituída;

iv) heteroarila C₁-C₉ substituída ou não substituída.

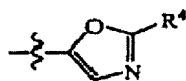
5 Um exemplo desta modalidade das unidades R se refere a compostos em que R⁴ seja o hidrogênio.

Um exemplo de unidades R inclui os compostos em que R⁴ seja uma unidade escolhida dentre metil (C₁), etil (C₂), n-propil (C₃), iso-propil (C₃), n-butil (C₄), sec-butil (C₄), iso-butil (C₄), e tert-butil (C₄).

10 Exemplos não limitativos deste aspecto de R incluem 2-metiloxazol-4-il, 2-etiloxazol-4-il, 2-(n-propil)oxazol-4-il e 2-(*iso*-propil)oxazol-4-il.

Um exemplo adicional de unidades R inclui compostos em que R⁴ seja fenil substituído ou não substituído, dos quais exemplos não limitativos incluem fenil, 2-fluorofenil, 2-clorofenil, 2-metilfenil, 2-metoxifenil, 3-fluorofenil, 3-clorofenil, 3-metilfenil, 3-metoxifenil, 4-fluorofenil, 4-clorofenil, 4-metilfenil, e 4-metoxifenil.

Ainda mais um exemplo de unidades R se refere às unidades de oxazol-5-il que tenham a fórmula:



20 na qual R⁴ é uma unidade escolhida dentre:

i) hidrogênio;

ii) alquila C₁-C₆ linear, ramificada ou cíclica, substituída ou não substituída;

iii) fenil substituída ou não substituída;

25 iv) heteroarila C₁-C₉ substituída ou não substituída.

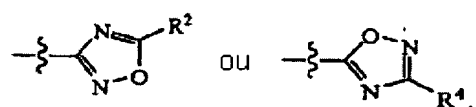
Um exemplo de unidades R inclui compostos em que R⁴ seja o hidrogênio.

Um outro exemplo das unidades R inclui os compostos em que R⁴ seja uma unidade escolhida dentre metil (C₁), etil (C₂), n-propil (C₃), iso-propil (C₃), n-butil (C₄), sec-butil (C₄), iso-butil (C₄), e tert-butil (C₄).
Exemplos não limitativos deste aspecto de R incluem 2-metiloxazol-4-il, 2-etiloxazol-4-il, 2-(n-propil)oxazol-4-il e 2-(iso-propil)oxazol-4-il.

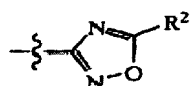
Um exemplo adicional de unidades R inclui os compostos em que R⁴ seja fenil substituído ou não substituído, dos quais exemplos não limitativos incluem fenil, 2-fluorofenil, 2-clorofenil, 2-metilfenil, 2-metoxifenil, 3-fluorofenil, 3-clorofenil, 3-metilfenil, 3-metoxifenil, 4-fluorofenil, 4-clorofenil, 4-metilfenil, e 4-metoxifenil.

Ainda mais um exemplo das unidades R incluem compostos em que R⁴ seja heteroarila substituída ou não substituída, dos quais exemplos não limitativos incluem tiofen-2-il, tiofen-3-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, 2,5-dimetiltiazol-4-il, 2,4-dimetiltiazol-5-il, 4-etiltiazol-2-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, e metil-3-1,2,4-dimetiltiazol-5-il, 4-etiltiazol-2-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, e 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il.

Ainda mais um exemplo de unidades R de anel com 5 membros inclui unidades de [1,2,4]oxadiazolil que tenham a fórmula:



Um exemplo de unidades R de [1,2,4]oxadiazolil incluem as unidades de [1,2,4]oxadiazol-3-il que tenham a fórmula:



na qual R^2 seja escolhido dentre:

- i) hidrogênio;
- ii) alquila C_1 - C_6 linear, ramificada ou cíclica, substituída ou não substituída;
- 5 iii) fenil substituída ou não substituída;
- iv) heteroarila C_1 - C_9 substituída ou não substituída.

Um exemplo de unidades R inclui unidades em que R^2 seja o hidrogênio.

Um outro exemplo inclui unidades R em que R^2 seja uma
 10 unidade escolhida dentre metil (C_1), etil (C_2), n-propil (C_3), *iso*-propil (C_3),
 n-butil (C_4), *sec*-butil (C_4), *iso*-butil (C_4), e *tert*-butil (C_4); e R^3 seja uma
 unidade escolhida dentre metil (C_1) ou etil (C_2). Exemplos não limitativos
 deste aspecto de R incluem 5-metil[1,2,4]oxadiazol-2-il, 5-etil[1,2,4]-
 oxadiazol-2-il, 5-propil[1,2,4]oxadiazol-2-il, e 5-
 15 ciclopropil[1,2,4]oxadiazol-2-il.

Um exemplo adicional de unidades R inclui unidades em que R^2 seja uma unidade de alquila substituída, sendo as referidas substituições escolhidas dentre:

- i) halogênios: -F, -Cl, -Br, e -I;
- 20 ii) $-N(R^{11})_2$; e
- iii) $-OR^{11}$;

onde cada R^{11} é independentemente o hidrogênio ou uma alquila C_1 - C_4 linear ou ramificada.

Exemplos não limitativos de unidades que compreendem esta
 25 modalidade de R incluem: $-CH_2F$, CHF_2 , $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2Cl$, -

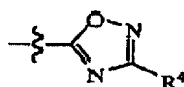
CH_2OH , $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, e $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$.

Ainda mais um exemplo das unidades R inclui as unidades em que R^2 seja fenil.

5 Ainda um outro exemplo de unidades R inclui unidades em que R^2 seja uma unidade de heteroarila escolhida dentre 1,2,3,4-tetrazol-1-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,3]triazol-4-il, [1,2,3]triazol-5-il, [1,2,4]triazol-4-il, [1,2,4]triazol-5-il, imidazol-2-il, imidazol-4-il, pirrol-2-il, pirrol-3-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il, [1,2,4]oxadiazol-3-il, [1,2,4]oxadiazol-5-il, [1,3,4]oxadiazol-2-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofen-2-il, tiofen-3-il, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, [1,2,4]tiadiazol-3-il, [1,2,4]tiadiazol-5-il, e [1,3,4]tiadiazol-2-il.

15 Exemplos específicos de unidades R incluem unidades em que R^2 seja tiofen-2-il ou tiofen-3-il.

Um outro exemplo de unidades R inclui [1,2,4]oxadiazol-5-il que têm a fórmula:



na qual R^4 é uma unidade escolhida dentre:

- 20 i) hidrogênio;
- ii) alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ linear, ramificada ou cíclica, substituída ou não substituída;
- iii) fenil substituída ou não substituída;
- iv) heteroarila $\text{C}_1\text{-C}_9$ substituída ou não substituída.

25 Um exemplo de unidades R inclui compostos em que R^4 seja o hidrogênio.

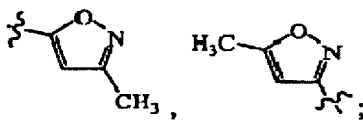
Um outro exemplo de unidades R inclui compostos em que R⁴ seja uma unidade escolhida dentre metil (C₁), etil (C₂), n-propil (C₃), *iso*-propil (C₃), n-butil (C₄), *sec*-butil (C₄), *iso*-butil (C₄), e *tert*-butil (C₄). Exemplos não limitativos deste aspecto de R incluem 3-metil[1,2,4]oxadiazol-5-il, 3-etil[1,2,4]oxadiazol-5-il, 3-(n-propil)[1,2,4]oxadiazol-5-il e 3-(*iso*-propil)[1,2,4]oxadiazol-5-il.

Um exemplo adicional das unidades R inclui compostos em que R⁴ seja fenil substituído ou não substituído, dos quais exemplos não limitativos incluem fenil, 2-fluorofenil, 2-clorofenil, 2-metilfenil, 2-metoxifenil, 3-fluorofenil, 3-clorofenil, 3-metilfenil, 3-metoxifenil, 4-fluorofenil, 4-clorofenil, 4-metilfenil, e 4-metoxifenil.

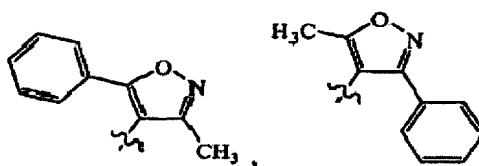
Ainda mais um exemplo de unidades R inclui compostos em que R⁴ seja heteroarila substituída ou não substituída, dos quais exemplos não limitativos incluem tiofen-2-il, tiofen-3-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, 2,5-dimetiltiazol-4-il, 2,4-dimetiltiazol-5-il, 4-etiltiazol-2-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, e metil-3,1,2,4-dimetiltiazol-5-il, 4-etiltiazol-2-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, e 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il.

Exemplos não limitativos adicionais de anéis de heteroarila de 5 membros incluem:

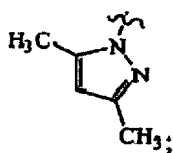
i)



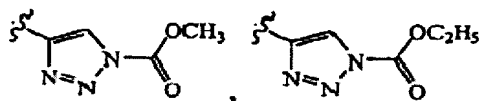
ii)



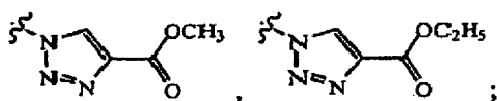
iii)



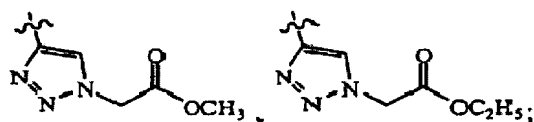
iv)



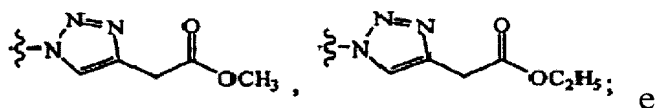
v)



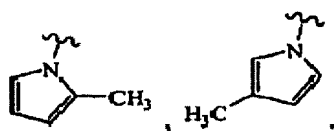
vi)



vii)

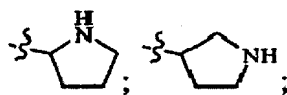


viii)

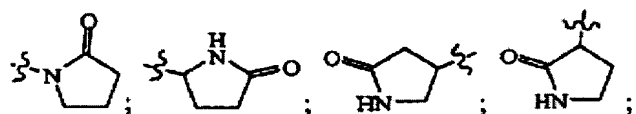


As unidades R podem compreender anéis heterocíclicos de 5 membros. Exemplos não limitativos de anéis heterocíclicos de 5 membros incluem:

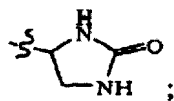
i)



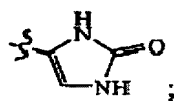
ii)



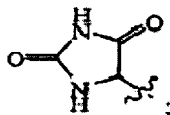
iii)



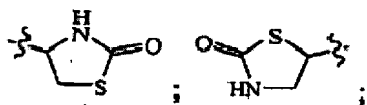
iv)



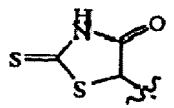
v)



vi)

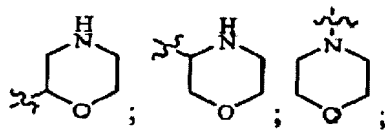


vii)

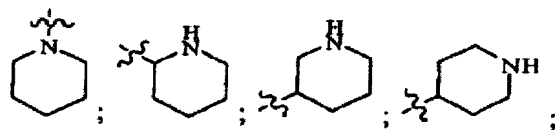


As unidades R podem compreender anéis heterocíclicos com 6 membros. Exemplos não limitativos de anéis heterocíclicos com 6 membros incluem:

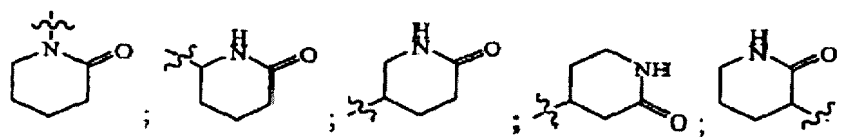
i)



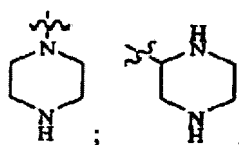
ii)



iii)

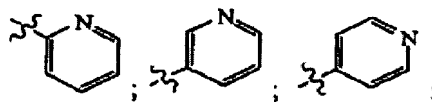


iv)

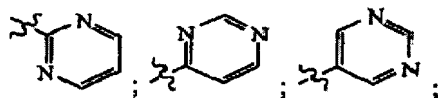


5 As unidades R podem incluir anéis de heteroarila com 6 membros. Exemplos de anéis de heteroarila de 6 membros incluem:

i)

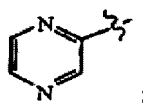


ii)

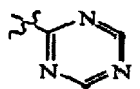


10

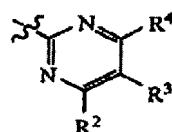
iii)



iv)



15 Um exemplo de anéis de heteroarila com 6 membros inclui as unidades de pirimidin-2-il que tenham a fórmula:

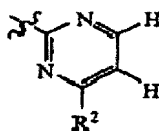


na qual R^2 , R^3 e R^4 sejam cada um independentemente escolhidos dentre:

- i) hidrogênio;
- ii) alquila C_1 - C_6 linear, ramificada ou cíclica, substituída ou
5 não substituída;
- iii) fenil substituída ou não substituída;
- iv) heteroarila C_1 - C_9 substituída ou não substituída.

R^2 e R^3 ou R^3 e R^4 podem ser tomados juntamente para formar um anel saturado ou insaturado contendo de 5 a 7 átomos.

- 10 Um outro exemplo de unidades R inclui as unidades que tenham a fórmula:



- na qual R^3 e R^4 são ambos o hidrogênio e R^2 é uma unidade escolhida dentre metil (C_1), etil (C_2), n-propil (C_3), *iso*-propil (C_3), n-butil
15 (C_4), *sec*-butil (C_4), *iso*-butil (C_4), e *tert*-butil (C_4).

Exemplos adicionais de unidades R incluem as unidades em que R^4 seja hidrogênio e R^2 e R^3 sejam escolhidos dentre:

- i) halogênios: $-F$, $-Cl$, $-Br$, e $-I$;
- ii) $-N(R^{11})_2$; e
- 20 iii) $-OR^{11}$;

sendo que cada R^{11} é independentemente hidrogênio ou alquila C_1 - C_4 linear ou ramificada.

Exemplos não limitativos de unidades que compreendem este aspecto de R incluem: $-CH_2F$, CHF_2 , $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2OH$, $-$

CH_2OCH_3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, e $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$.

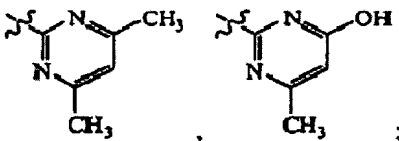
Ainda mais um exemplo das unidades R incluem as unidades em que R^2 ou R^3 seja fenil substituído e R^4 seja o hidrogênio.

5 Ainda um outro exemplo de unidades R inclui unidades em que R^4 seja hidrogênio e R^2 ou R^3 seja uma unidade de heteroarila escolhida dentre 1,2,3,4-tetrazol-1-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,3]triazol-4-il, [1,2,3]triazol-5-il, [1,2,4]triazol-4-il, [1,2,4]triazol-5-il, imidazol-2-il, imidazol-4-il, pirrol-2-il, pirrol-3-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il,
 10 isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il, [1,2,4]oxadiazol-3-il, [1,2,4]oxadiazol-5-il, [1,3,4]oxadiazol-2-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofen-2-il, tiofen-3-il, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, [1,2,4]tiadiazol-3-il, [1,2,4]tiadiazol-5-il, e [1,3,4]tiadiazol-2-il.

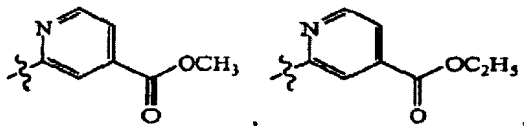
A seguir são dados exemplos não limitativos de unidades R em
 15 que R^2 seja tiofen-2-il e em que R^2 seja tiofen-3-il, desse modo fornecendo-se unidades R que são 4-(tiofeno-2-il)pirimidin-2-il, 5-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il, 4-(tiofen-3-il)pirimidin-2-il, e 5-(tiofen-2-il)piridmidin-3-il.

Exemplos não limitativos de anéis de heteroarila com 6
 20 membros incluem:

i)

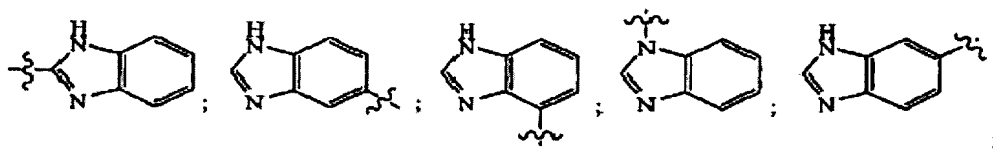


ii)



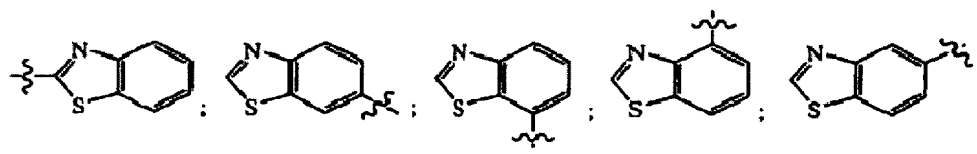
As unidades R também podem compreender unidades de heteroarila de anéis fundidos. Exemplos não limitativos dessas unidades R incluem:

i)

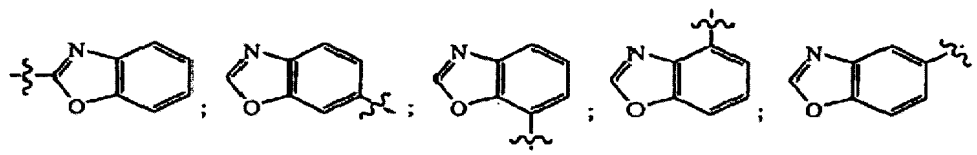


5

ii)

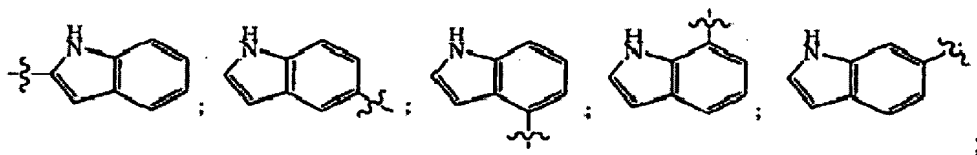


iii)

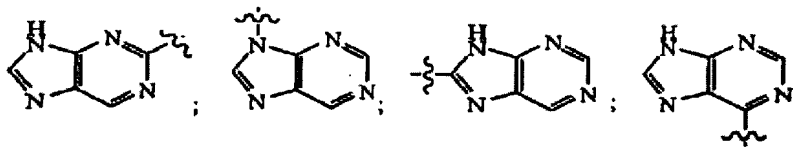


10

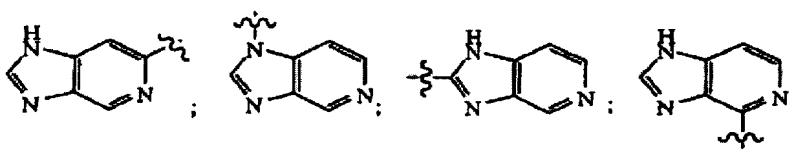
iv)



v)

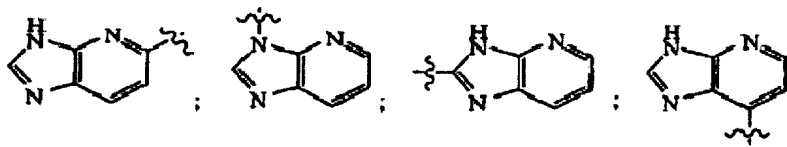


vi)



15

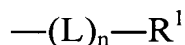
vii)



As unidades R que são anéis de heteroarila fundidos podem ser opcionalmente substituídas por um ou mais substitutos para o hidrogênio escolhidos independentemente conforme descrito acima.

5 **Unidades Z**

Z é uma unidade que tem a fórmula:



na qual R^1 é escolhido dentre:

- i) hidrogênio;
- 10 ii) alquila C_1 - C_6 linear, ramificada ou cíclica substituída ou não substituída;
- iii) arila C_6 ou C_{10} substituída ou não substituída;
- iv) anéis heterocíclicos C_1 - C_9 substituídos ou não substituídos; ou
- 15 v) anéis de heteroarila C_1 - C_9 substituídos ou não substituídos.

Um exemplo de unidades R^1 inclui unidades de (arila C_6) fenil substituídas ou não substituídas, sendo cada substituição independentemente escolhida dentre: halogênios, alquila C_1 - C_4 linear, ramificada ou alquila cíclica, $-OR^{11}$, $-CN$, $-N(R^{11})_2$, $-CO_2R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NO_2$, e $-SO_2R^{11}$; cada R^{11} é independentemente o hidrogênio, alquila, alceno ou alcino C_1 - C_4 linear, ramificada ou cíclica; fenil ou benzil substituído ou não substituído; ou duas unidades R^{11} podem ser tomadas juntas para formar um anel que

25 compreende de 3 a 7 átomos.

Um outro exemplo de unidades R^1 inclui unidades de arila C_6 substituídas escolhidas dentre fenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluorofenil, 2,3-difluorofenil, 3,4-difluorofenil, 3,5-difluorofenil, 2-clorofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 2,3-diclorofenil, 3,4-diclorofenil, 3,5-diclorofenil, 2-hidroxifenil, 3-hidroxifenil, 4-hidroxifenil, 2-metoxifenil, 3-metoxifenil, 4-metoxifenil, 2,3-dimetoxifenil, 3,4-dimetoxifenil, e 3,5-dimetoxifenil.

Um exemplo adicional de unidades R^1 inclui unidades de arila C_6 substituídas ou não substituídas escolhidas dentre fenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluorofenil, 2,3-difluorofenil, 3,4-difluorofenil, 3,5-difluorofenil, 2-clorofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 2,3-diclorofenil, 3,4-diclorofenil, 3,5-diclorofenil, 2-hidroxifenil, 3-hidroxifenil, 4-hidroxifenil, 2-metoxifenil, 3-metoxifenil, 4-metoxifenil, 4-metoxifenil, 2,3-dimetoxifenil, 3,4-dimetoxifenil, e 3,5-dimetoxifenil.

Um exemplo adicional de unidades R^1 inclui unidades de arila C_6 substituídas ou não substituídas escolhidas dentre fenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluorofenil, 2,3-difluorofenil, 2,4-difluorofenil, 2,5-difluorofenil, 2,6-difluorofenil, 3,4-difluorofenil, 2,3,4-trifluorofenil, 2,3,5-trifluorofenil, 2,3,6-trifluorofenil, 2,4,5-trifluorofenil, 2,4,6-trifluorofenil, 2-clorofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 2,3-diclorofenil, 2,4-diclorofenil, 2,5-diclorofenil, 2,6-diclorofenil, 3,4-diclorofenil, 2,3,4-triclorofenil, 2,3,5-triclorofenil, 2,3,6-triclorofenil, 2,4,5-triclorofenil, 3,4,5-triclorofenil, e 2,4,6-triclorofenil.

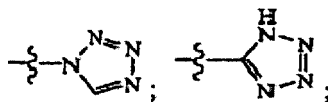
Ainda mais um exemplo de unidades R^1 inclui unidades de arila C_6 substituídas escolhidas dentre 2-metilfenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, 2,3-dimetilfenil, 2,4-dimetilfenil, 2,5-dimetilfenil, 2,6-dimetilfenil, 3,4-dimetilfenil, 2,3,4-trimetilfenil, 2,3,5-trimetilfenil, 2,3,6-trimetilfenil, 2,4,5-trimetilfenil, 2,4,6-trimetilfenil, 2-etilfenil, 3-etilfenil, 4-etilfenil, 2,3-dietilfenil, 2,4-dietilfenil, 2,5-dietilfenil, 2,6-dietilfenil, 3,4-

dietilfenil, 2,3,4-trietilfenil, 2,3,5-trietilfenil, 2,3,6-trietilfenil, 2,4,5-trietilfenil, 2,4,6-trietilfenil, 2-isopropilfenil, 3-isopropilfenil, e 4-isopropilfenil.

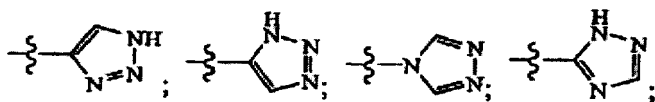
Ainda mais um exemplo das unidades R^1 inclui unidades de arila C_6 substituídas escolhidas dentre 2-aminofenil, 2-(*N*-metilamino)fenil, 3-aminofenil, 3-(*N*-metilamino)fenil, 3-(*N,N*-dimetilamino)fenil, 3-(*N*-etilamino)fenil, 3-(*N,N*-dietilamino)fenil, 4-aminofenil, 4-(*N*-metilamino)fenil, 4-(*N,N*-dimetilamino)fenil, 4-(*N*-etilamino)fenil e 4-(*N,N*-dietilaminofenil).

R^1 pode compreender unidades de heteroarila. Exemplos não limitativos de unidades de heteroarila incluem:

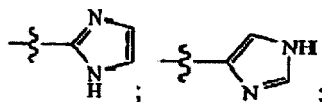
i)



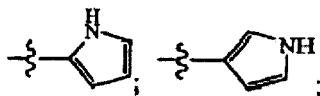
ii)



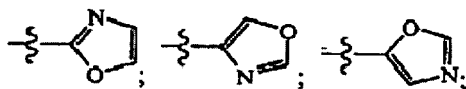
iii)



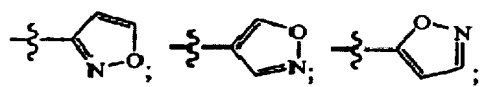
iv)



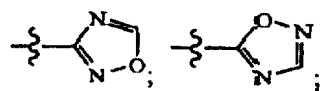
v)



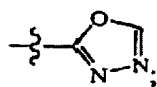
vi)



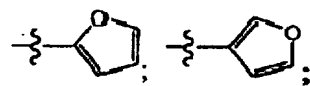
vii)



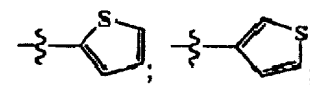
viii)



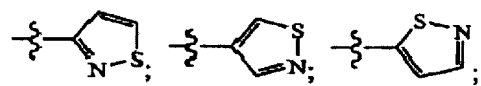
ix)



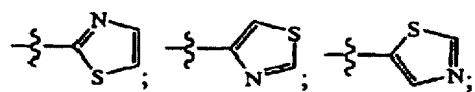
x)



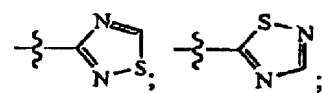
xi)



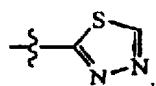
xii)



xiii)



xiv)



As unidades de heteroarila R^1 podem ser substituídas ou não substituídas. Exemplos não limitativos de unidades que podem substituir o hidrogênio incluem as unidades escolhidas dentre:

- i) alquila C_1-C_6 linear, ramificada ou cíclica;
- 5 ii) fenil e benzil substituídas ou não substituídas;
- iii) heteroarila C_1-C_9 substituídas ou não substituídas;
- iv) $-C(O)R^9$; e
- v) $-NHC(O)R^9$;

10 onde R^9 é alquila C_1-C_6 linear e ramificada; alcoxi C_1-C_6 linear e ramificada; ou $NHCH_2C(O)R^{10}$; R^{10} é escolhido dentre hidrogênio, metil, etil, e *tert*-butil.

Um exemplo de R^1 se refere às unidades substituídas por uma unidade alquila escolhida dentre metil, etil, n-propil, *iso*-propil, n-butil, *iso*-butil, *sec*-butil, e *tert*-butil.

15 Um outro exemplo de R^1 inclui unidades que são substituídas por fenil e benzil substituídos ou não substituídos, sendo as substituições de fenil e benzil escolhidas dentre uma ou mais das:

- i) halogênios;
- ii) alquila C_1-C_3 ;
- 20 iii) alcoxi C_1-C_3 ;
- iv) $-CO_2R^{11}$;
- v) $-NHCOR^{16}$;

sendo R^{11} e R^{16} são cada um independentemente hidrogênio, metil ou etil.

Um outro exemplo de R^1 se refere a unidades de fenil e benzil substituídas por uma unidade carboxi que tenha a fórmula $-C(O)R^9$; sendo R^9 escolhido dentre metil, metoxi, etil e etoxi.

Um exemplo adicional de R^1 inclui unidades de fenil e benzil substituídas por uma ou mais unidades fluoro ou cloro.

L é uma unidade de ligação escolhida dentre:

- i) $-C(O)NH[C(R^{5a}R^{5b})]_w-$;
- ii) $-C(O)[C(R^{6a}R^{6b})]_x-$;
- iii) $-C(O)[C(R^{7a}R^{7b})]_yC(O)-$;
- iv) $-SO_2[C(R^{8a}R^{8b})]_z$;

onde R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} são cada um independentemente:

- i) hidrogênio;
- ii) alquila C_1-C_4 linear ou ramificada substituída ou não substituída;
- iii) arila substituída ou não substituída;
- iv) anéis heterocíclicos substituídos ou não substituídos;
- v) anéis de heteroarila C_1-C_9 substituídos ou não substituídos;

e os índices w , x , y e z são cada um independentemente de 1 a 4. O grupo de ligação pode estar presente, ou seja, quando o índice n for igual a 1, ou ausente quando o índice n for igual a 0, por exemplo, a unidade de ligação está ausente nos compostos da Categoria V descritos aqui adiante.

Um exemplo de unidades L inclui unidades de ligação que tenham a fórmula:

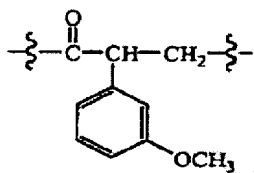


na qual R^{6a} é hidrogênio, fenil substituído ou não substituído, e heteroarila substituída ou não substituída, sendo as referidas substituições para o fenil e a heteroarila escolhidas dentre:

- 5 i) alquila C_1 - C_6 linear, ramificada e cíclica;
- ii) fenil e benzil substituídos ou não substituídos;
- iii) heteroarila C_1 - C_9 substituída ou não substituída;
- iv) $-C(O)R^{16}$; e
- v) $NHC(O)R^{16}$;

10 sendo R^{16} alquila alquila C_1 - C_6 linear e ramificada; alcoxi C_1 - C_6 linear e ramificada; ou $NHCH_2C(O)R^{17}$; sendo R^{17} escolhido dentre hidrogênio, metil, etil, e *tert*-butil; o índice x é igual a 1 ou 2.

Um outro exemplo de unidades L inclui unidades em que uma primeira unidade R^{6a} é escolhida dentre fenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 15 4-fluorofenil, 2,3-difluorofenil, 3,4-difluorofenil, 3,5-difluorofenil, 2-clorofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 2,3-diclorofenil, 3,4-diclorofenil, 3,5-diclorofenil, 2-hidroxifenil, 3-hidroxifenil, 4-hidroxifenil, 2-metoxifenil, 3-metoxifenil, 4-metoxifenil, 4-metoxifenil, 2,3-dimetoxifenil, 3,4-dimetoxifenil, e 3,5-dimetoxifenil; uma segunda unidade R^{6a} é hidrogênio e 20 as unidades R^{6b} são hidrogênio. Por exemplo, uma unidade de ligação que tenha a fórmula:



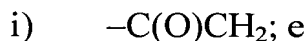
Um exemplo adicional de L inclui uma primeira unidade R^{6a} como mostrada acima que seja uma unidade de heteroarila substituída ou 25 não substituída como descrito aqui acima.

Ainda mais um exemplo de L inclui as unidades que têm a fórmula:



na qual R^{6a} e R^{6b} são hidrogênio e o índice x é igual a 1 ou 2;

5 sendo as referidas unidades são escolhidas dentre:



Um outro exemplo das unidades L inclui unidades que tenham a fórmula:

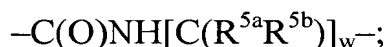


na qual R^{7a} e R^{7b} são hidrogênio e o índice y é igual a 1 ou 2;

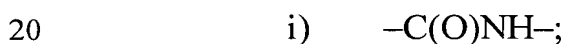
sendo as referidas unidades são escolhidas dentre:



15 Ainda mais um exemplo de unidades L inclui unidades que tenham a fórmula:



na qual R^{5a} e R^{5b} são hidrogênio e o índice w é igual a 0, 1 ou 2; sendo as referidas unidades são escolhidas dentre:



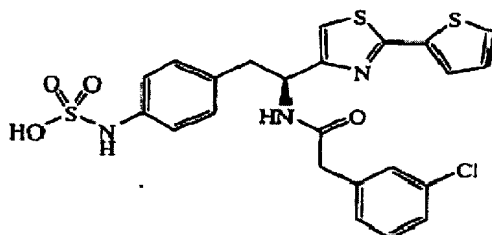
Ainda mais um exemplo das unidades L inclui unidades que tenham a fórmula:



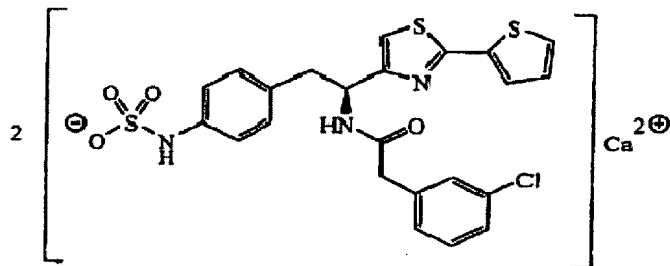
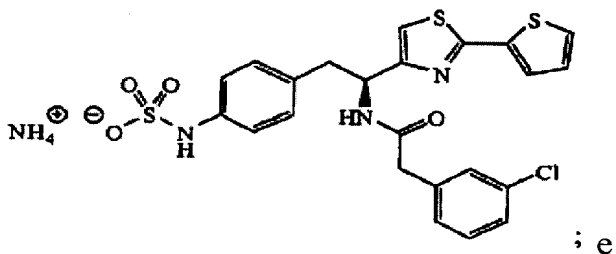
na qual R^{8a} e R^{8b} são hidrogênio e o índice z é igual a 0, 1 ou 2;
sendo as referidas unidades escolhidas dentre:

- i) $-\text{SO}_2-$;
- ii) $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$; e
- iii) $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

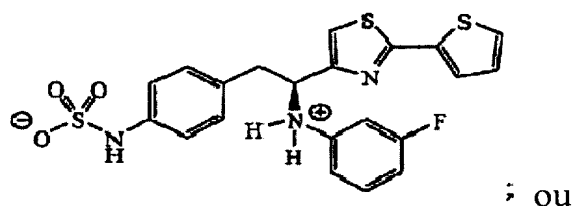
Como descrito aqui acima, os compostos da presente invenção incluem todas as formas de sais farmaceuticamente aceitáveis. Um composto que tenha a fórmula:



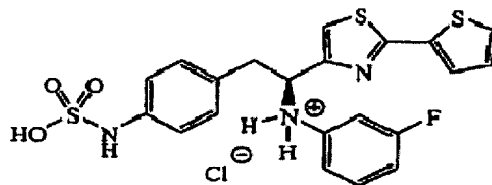
pode formar sais, por exemplo, um sal do ácido sulfônico:



Os compostos também podem existir em uma forma zwitteriônica, como por exemplo:

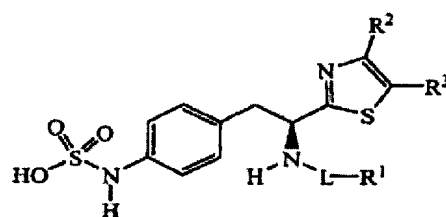


como um sal de um ácido forte, como por exemplo:



Os análogos (compostos) da presente divulgação são
 5 arranjados em diversas Categorias para auxiliar o formulador a aplicar uma
 estratégia de síntese racional para a preparação de análogos que não
 estejam expressamente exemplificados aqui. A arrumação em categorias
 não implica eficácia aumentada ou reduzida de qualquer uma das
 composições da matéria descrita aqui.

10 O primeiro aspecto da Categoria I da presente divulgação se
 refere a compostos de 2-(tiazol-2-il) que tenham a fórmula:



na qual R^1 , R^2 , R^3 e L são definidos aqui na Tabela I abaixo.

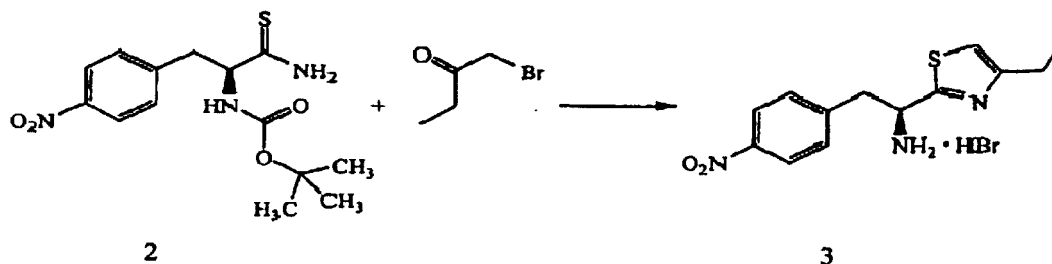
Tabela I

n°	L	R ¹	R ²	R ³
1	-C(O)CH ₂ -	fenil	-CH ₃	-H
2	-C(O)CH ₂ -	2-fluorofenil	-CH ₃	-H
3	-C(O)CH ₂ -	3-fluorofenil	-CH ₃	-H

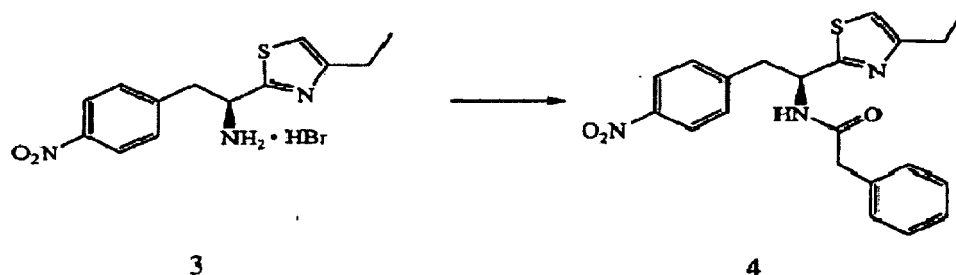
4	-C(O)CH ₂ -	4-fluorofenil	-CH ₃	-H
5	-C(O)CH ₂ -	2,3-difluorofenil	-CH ₃	-H
6	-C(O)CH ₂ -	3,4-difluorofenil	-CH ₃	-H
7	-C(O)CH ₂ -	3,5-difluorofenil	-CH ₃	-H
8	-C(O)CH ₂ -	2-clorofenil	-CH ₃	-H
9	-C(O)CH ₂ -	3-clorofenil	-CH ₃	-H
10	-C(O)CH ₂ -	4-clorofenil	-CH ₃	-H
11	-C(O)CH ₂ -	2,3-diclorofenil	-CH ₃	-H
12	-C(O)CH ₂ -	3,4-diclorofenil	-CH ₃	-H
13	-C(O)CH ₂ -	3,5-diclorofenil	-CH ₃	-H
14	-C(O)CH ₂ -	2-hidroxifenil	-CH ₃	-H
15	-C(O)CH ₂ -	3-hidroxifenil	-CH ₃	-H
16	-C(O)CH ₂ -	4-hidroxifenil	-CH ₃	-H
17	-C(O)CH ₂ -	2-metoxifenil	-CH ₃	-H
18	-C(O)CH ₂ -	3-metoxifenil	-CH ₃	-H
19	-C(O)CH ₂ -	4-metoxifenil	-CH ₃	-H
20	-C(O)CH ₂ -	2,3-dimetoxifenil	-CH ₃	-H
21	-C(O)CH ₂ -	3,4-dimetoxifenil	-CH ₃	-H
22	-C(O)CH ₂ -	3,5-dimetoxifenil	-CH ₃	-H
23	-C(O)CH ₂ -	fenil	-CH ₂ CH ₃	-H
24	-C(O)CH ₂ -	2-fluorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
25	-C(O)CH ₂ -	3-fluorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
26	-C(O)CH ₂ -	4-fluorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
27	-C(O)CH ₂ -	2,3-difluorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
28	-C(O)CH ₂ -	3,4-difluorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
29	-C(O)CH ₂ -	3,5-difluorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H

30	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2-clorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
31	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-clorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
32	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	4-clorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
33	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2,3-diclorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
34	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3,4-diclorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
35	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3,5-diclorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
36	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2-hidroxifenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
37	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-hidroxifenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
38	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	4-hidroxifenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
39	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2-metoxifenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
40	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-metoxifenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
41	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	4-metoxifenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
42	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2,3-dimetoxifenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
43	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3,4-dimetoxifenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
44	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3,5-dimetoxifenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$
45	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	fenil	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
46	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	2-fluorofenil	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
47	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-fluorofenil	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
48	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-fluorofenil	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
49	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2,3-difluorofenil	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
50	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3,4-difluorofenil	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
51	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3,5-difluorofenil	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
52	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2-clorofenil	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
53	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	3-clorofenil	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
54	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	4-clorofenil	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
55	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	2,3-diclorofenil	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$

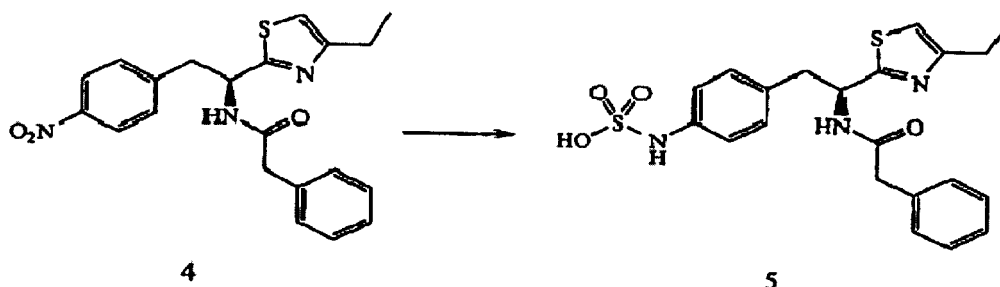
56	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,4-diclorofenil	-CH ₃	-H
57	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,5-diclorofenil	-CH ₃	-H
58	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2-hidroxifenil	-CH ₃	-H
59	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-hidroxifenil	-CH ₃	-H
60	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-hidroxifenil	-CH ₃	-H
61	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2-metoxifenil	-CH ₃	-H
62	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metoxifenil	-CH ₃	-H
63	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-metoxifenil	-CH ₃	-H
64	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,3-dimetoxifenil	-CH ₃	-H
65	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,4-dimetoxifenil	-CH ₃	-H
66	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,5-dimetoxifenil	-CH ₃	-H
67	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	fenil	-CH ₂ CH ₃	-H
68	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2-fluorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
69	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-fluorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
70	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-fluorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
71	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,3-difluorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
72	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,4-difluorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
73	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,5-difluorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
74	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2-clorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
75	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-clorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
76	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-clorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
77	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,3-diclorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
78	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,4-diclorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
79	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3,5-diclorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
80	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2-hidroxifenil	-CH ₂ CH ₃	-H
81	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-hidroxifenil	-CH ₂ CH ₃	-H



Reagentes e condições: (c) CH₃CN; refluxo, 2 hrs.



Reagentes e condições: (d) C₆H₄CO₂H, EDCI, HOBt, DIPEA, DMF; t.a., 18 hrs.



Reagentes e condições: (e) (i) H₂:Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-piridina, NH₄OH, t.a., 18 hrs.

EXEMPLO 1

10 **ácido {4-[2-(S)-(4-Etiltiazol-2-il)-2-(2-fenilacetilamido)etil]fenil}sulfâmico (5) (S)-tert-butil 1-amino-3-(4-nitrofenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato**

Preparação de ácido [1-(S)-carbamoil-2-(4-nitrofenil)etil]carbâmico tert-butil éster: A uma solução a 0°C de ácido 2-(S)-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-nitrofenil)-propiónico e N-metilmorfolina (1,1 ml; 9,65 mmol) em DMF (10 ml) é adicionado em gotas *iso*-butil cloroformato (1,25 ml; 9,65 mmol). A mistura é mexida a 0°C por 20 minutos, e depois disso NH₃ (g) é passado através da mistura

15

reativa por 30 minutos a 0°C. A mistura reativa é concentrada e o resíduo dissolvido em EtOAc, lavada sucessivamente com ácido cítrico 5%, água, NaHCO₃ 5%, água e salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada *in vacuo* para dar um resíduo que é triturado com uma mistura de EtOAc/éter de petróleo para fornecer 2,2 g (rendimento 74%) do produto desejado como um sólido branco.

Preparação de ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(S)-tiocarbamoiletil]carbâmico tert-butil éster (2): a uma solução de ácido [1-(S)-carbamoil-2-(4-nitrofenil)etil carbâmico *tert*-butil éster, 1, (0,400 g; 1,29 mmol) em THF (10 ml) é adicionado reagente de Lawesson (0,262 g; 0,65 mmol). A mistura reativa é mexida por 3 horas e concentrada para dar um resíduo que é purificado sobre sílica para fornecer 0,350 g (rendimento 83%) do produto desejado. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (s, 1H); 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 8,01 (s, 1H); 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 5,70 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 4,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 3,11-3,30 (m, 1H); 1,21 (s, 9H).

Preparação de hidrobrometo de 1-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil amina (3): uma mistura de ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(S)-tiocarbamoiletil]carbâmico *tert*-butil éster, 2, (10 g; 30,7 mmol) e 1-bromo-2-butanona (90%, 3,8 ml, 33,8 mmol) em CH₃CN (500 ml) é posta em refluxo por 18 horas. A mistura reativa é resfriada até a temperatura ambiente e éster dietílico é adicionado à solução e o precipitado que se forma é removido por filtração para dar 7,47 g do produto desejado. IES + EM 278 (M+1).

Preparação de N-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenil-acetamida (4): a uma solução de hidrobrometo de 1-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil amina, 3, (0,393 g; 1,1 mmol), ácido fenilacético (0,190 g; 1,4 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,094 g; 0,70 mmol) em DMF (10 ml) a 0°C, é adicionado 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,268 g; 1,4 mmol) seguido por trietilamina (0,60

ml; 4,2 mmol). A mistura é mexida a 0°C por 30 minutos e então na temperatura ambiente por um dia. A mistura reativa é diluída com água e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com HCl aquoso 1N, NaHCO₃ aquoso 5%, água e salmoura, e seca sobre Na₂SO₄. O
 5 solvente é removido *in vacuo* para dar 0,260 g (rendimento 60%) do produto desejado que é utilizado sem mais purificações. EM 396 (M+1).

Preparação de ácido {4-[2-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(2-fenilacetilamido)etil]-fenil}sulfâmico (5): N-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenil-acetamida, 4, (0,260 g) é dissolvida em MeOH (4
 10 ml). Uma quantidade catalítica de Pd/C (10% p/p) é adicionada e a mistura é mexida sob uma atmosfera de hidrogênio por 18 horas. A mistura reativa é filtrada através de uma camada de CELITE™ e o solvente é removido sob pressão reduzida. O produto bruto é dissolvido em piridina (12 ml) e tratado com SO₃-piridina (0,177 g; 1,23). A reação é mexida na
 15 temperatura ambiente por 5 minutos e depois disso uma solução de NH₄OH 7% (10 ml) é adicionada. A mistura é então concentrada e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de fase reversa para dar 0,136 g do produto desejado como um sal de amônio. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,60 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,33-7,23 (m, 3H); 7,16-7,00 (m, 6H); 5,44-5,41 (m, 1H);
 20 3,28 (1H, A de ABX, obscurecido pelo solvente); 3,03 (1H, B de ABX, *J* = 14,1; 9,6 Hz); 2,80 (q, 2H, *J* = 10,5; 7,8 Hz); 1,31 (t, 3H, *J* = 4,6 Hz).

A seguir é dado um procedimento geral para isolar o composto final como um ácido livre.

Redução do grupo nitro aril para liberar uma amina:

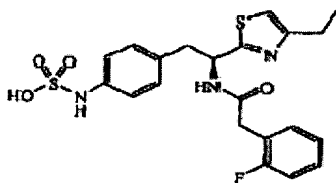
25 Em um recipiente de hidrogenação *Parr* é carregado o composto nitro (por exemplo, o intermediário 4) (1,0 eq) e Pd/C (Pd 10% em C, 50% molhado, tipo Degussa E101 NE/W, 2,68 g, 15%p) como sólidos. MeOH (15 ml/g) é adicionado para fornecer uma suspensão. O

recipiente é posto em um aparelho de hidrogenação *Parr*. O recipiente é submetido a um processo de evacuação de preenchimento/vácuo com N_2 (3 x 20 psi) inerte, seguido pelo mesmo procedimento com H_2 (3 x 40 psi). O recipiente é preenchido com H_2 e é agitado sob H_2 a 40 psi por ~40 hrs. O
5 recipiente é evacuado e a atmosfera é purgada com N_2 (5 x 20 psi). Uma alíquota é filtrada e analisada por CLAE para assegurar uma conversão completa. A suspensão é filtrada através de uma camada de CELITE™ para remover o catalisador, e o filtrado amarelo homogêneo é concentrado por evaporação rotativa para dar o produto desejado que é utilizado sem
10 purificações adicionais.

Preparação de ácido sulfâmico livre: um frasco de fundo redondo (FFR) de 100 ml é carregado com a amina livre (1,0 eq) preparada na etapa descrita aqui acima. Acetonitrila (5 ml/g) é adicionada e a suspensão amarela que é tipicamente de coloração entre amarela e
15 alaranjada é mexida na temperatura ambiente. Um segundo FFR de 500 ml com 3 gargalos é carregado com SO_3^- ácido pirúvico (pir) (1,4 eq) e acetonitrila (5 ml/g) e a suspensão é mexida na temperatura ambiente. Ambas as suspensões são delicadamente aquecidas até que a solução reativa contendo a amina se torne de coloração entre alaranjada até laranja-
20 avermelhada (tipicamente entre aproximadamente 40 – 45°C). Essa solução contendo substrato é derramada em uma porção dentro da suspensão em agitação de SO_3^- pir a 35°C. A mistura opaca resultante é mexida vigorosamente enquanto é deixada em lento resfriamento até a temperatura ambiente. Após agitação por 45 minutos, ou assim que a reação tiver sido
25 determinada como completa por CLAE, água (20 ml/g) é adicionada à suspensão colorida para fornecer uma solução homogênea possuindo um pH de aproximadamente 2,4. H_3PO_4 concentrado é lentamente adicionado para abaixar o pH até aproximadamente 1,4. Durante esse ajuste do pH, um precipitado esbranquiçado tipicamente se forma e a solução é mexida na

temperatura ambiente por uma hora adicional. A suspensão é filtrada e o bolo no filtro é lavado com o filtrado. O bolo do filtro é seco a ar por um dia para dar o produto desejado como um ácido livre.

A seguir são dados exemplos não limitativos do primeiro
5 aspecto da Categoria I da presente divulgação.



ácido

(S)-4-(2-(4-Etilthiazol-2-il)-2-(2-(2-

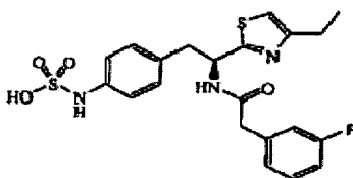
fluorofenil)acetamido)etil)fenil-sulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,65 (d,

1H, $J = 8,4$ Hz); 7,29-7,15 (m, 1H); 7,13-7,03 (m, 7H); 5,46-5,42 (m, 1H);

10 3,64 – 3,51(m, 2H); 3,29 (1H); 3,04 (1H, B de ABX, $J = 13,8$; 9,6 Hz);

2,81 (q, 2H, $J = 15,6$; 3,9 Hz); 1,31 (t, 3H, $J = 7,8$ Hz). RMN ^{19}F (CD_3OD)

δ 43,64. ácido (S)-4-((2-(4-Etilthiazol-2-il)-2-(2-(2-fluorofenil)acetamido)etil)fenil-sulfâmico.



ácido

(S)-4-(2-(4-Etilthiazol-2-il)-2-(2-(3-

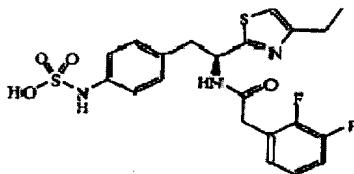
fluorofenil)acetamido)etil)fenil-sulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,74 (d,

1H, $J = 8,4$ Hz); 7,32 (q, 2H, $J = 6,6$; 14,2 Hz); 7,10-6,91 (m, 8H); 5,47-

5,40 (m, 1H); 3,53(s, 2H); 3,30 (1H); 3,11 (1H, B de ABX, $J = 9,6$; 14,1

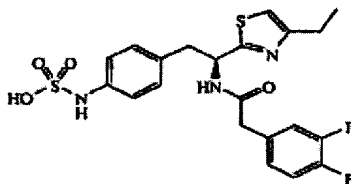
Hz); 2,80 (q, 2H, $J = 6,6$; 15,1 Hz); 1,31 (t, 3H, $J = 7,8$ Hz). RMN ^{19}F δ

20 47,42.



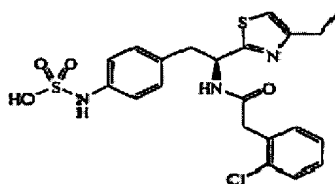
ácido (S)-(4-(2-(2-(2,3-Difluorofenil)acetamido)-2-(4-

etiltiazol-2-il)fenil-sulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) 7,16-7,05 (m, 5H); 6,85 – 6,80 (m, 1H); 5,48 – 5,43 (m, 1H); 3,63 (s, 2H); 3,38 (1H, A de ABX, obscurecido pelo solvente); 3,03 (1H); 2,80 (q, H, $J = 15,1$; 7,8 Hz); 1,31 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).



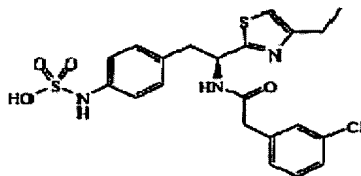
ácido (S)-(4-(2-(2-(3,4-Difluorofenil)acetamido)-2-(4-

etiltiazol-2-il)fenil-sulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) 8,75 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,23-7,04 (m, 6H); 6,88 – 6,84 (m, 1H); 5,44 – 5,40 (m, 1H); 3,49 (s, 2H); 3,34 (1H); 3,02 (1H, B de ABX, $J = 14,1$; 9,9 Hz); 2,80 (q, 2H, $J = 15,1$; 7,8 Hz); 1,31 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz). RMN ^{19}F (CD_3OD) δ 22,18; 19,45.



ácido (S)-(4-(2-(2-(2-Clorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-

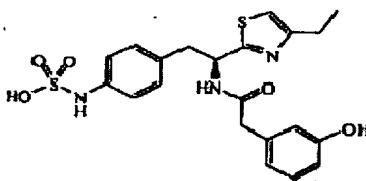
il)fenil-sulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) 7,39-7,36 (m, 1H); 7,27 – 7,21 (m, 2H); 7,15 – 6,98 (m, 5H); 5,49 – 5,44 (m, 1H); 3,69 (d, 2H, $J = 11,7$ Hz); 3,32 (1H); 3,04 (1H, B de ABX, $J = 9,3$; 13,9 Hz); 2,80 (q, 2H, $J = 7,8$; 15,3 Hz); 1,31 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).



ácido (S)-(4-(2-(2-(3-Clorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-

il)fenil-sulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) 7,33-7,23 (m, 3H); 7,13 – 7,03 (m, 5H); 5,43 (q, 1H, $J = 5,1$; 9,6 Hz); 3,51 (s, 2H); 3,29 (1H); 3,03 (1H, B de

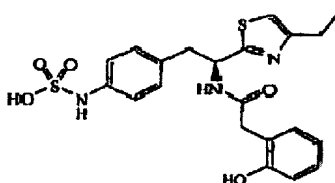
ABX, $J = 9,9; 14,1$ Hz); 2,80 (q, 2H, $J = 7,5; 15$ Hz); 1,31 (t, 3H, $J = 7,8$ Hz).



ácido

(S)-4-(2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-

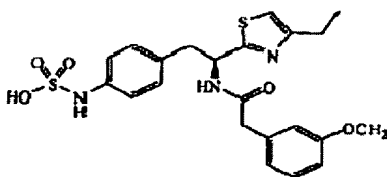
5 hidroxifenil)acetamido)etil)fenil-sulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) 7,16-7,08 (m, 3H); 7,03 – 7,00 (m, 3H); 6,70 – 6,63 (m, 2H); 5,42 – 5,40 (m, 1H); 3,44 (s, 2H); 3,28 (1H, A de ABX, obscurecido pelo solvente); 3,04 (B de ABX, $J = 14,1; 9,6$ Hz); 2,89 (q, 2H, $J = 15,7; 7,5$ Hz); 1,31 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).



ácido

(S)-4-(2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-(2-(2-

10 metoxifenil)acetamido)etil)fenil-sulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) 8,00 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,26 (t, 1H, $J = 13,2$ Hz); 7,09 – 7,05 (m, 4H); 7,01 (s, 1H); 6,91 – 6,89 (m, 4H); 5,44 – 5,39 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,52 (s, 1H); 3,26
15 (1H, A de ABX, obscurecido pelo solvente); 3,06 (1H, B de ABX, $J = 13,8; 8,4$ Hz); 2,80 (q, 2H, $J = 8,1; 15,6$ Hz); 1,31 (t, 3H, $J = 1,2$ Hz).

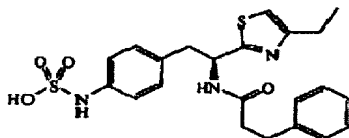


ácido

(S)-4-(2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-

20 metoxifenil)acetamido)etil)fenil-sulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) 8,58 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,21 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,12 – 7,02 (m, 4H); 6,81 (s, 2H); 6,72 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 5,45 – 5,40 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,50 (s, 2H); 3,29

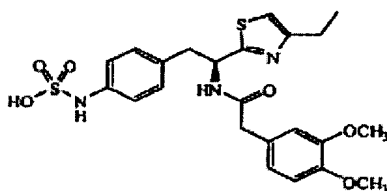
(1H, A de ABX, obscurecido pelo solvente); 3,08 (1H, B de ABX, $J = 11,8$; 5,1 Hz); 2,80 (q, 2H, $J = 15$; 7,5 Hz); 1,31 (t, 3H, $J = 6,6$ Hz).



ácido

(S)-4-(2-(4-Etilthiazol-2-il)-2-(3-

5 *fenilpropnamido)etil)fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) 8,56 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 7,25 – 6,98 (m, 9H); 5,43 – 5,38 (m, 1H); 3,26 (1H, A de ABX, $J = 14,1$; 9,6 Hz); 2,97 (1H, B de ABX, $J = 10,9$; 3 Hz); 2,58 – 2,76 (m, 3H); 2,98 (q, 2H, $J = 13,8$; 7,2 Hz); 1,29 (t, 3H, $J = 8,7$ Hz).*



10

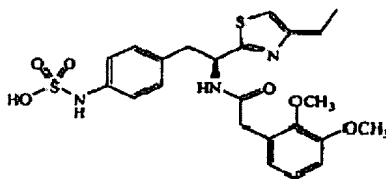
ácido

(S)-4-(2-(2-(3,4-Dimetoxifenil)acetamido)-2-(4-

etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) 7,12 – 7,03 (m, 3H); 6,91 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 6,82 (s, 1H); 6,66 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz); 6,63 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz); 5,43 (m, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,45 (s, 2H); 3,30 (1H); 3,03 (1H, B de ABX, $J = 14,1$; 9,6 Hz); 2,79 (q, 2H, $J = 15,1$; 7,2

15

Hz); 1,30 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).



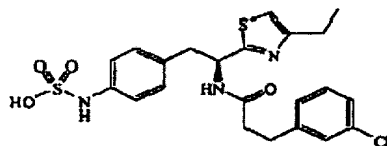
ácido

(S)-4-(2-(2-(2,3-Dimetoxifenil)acetamido)-2-(4-

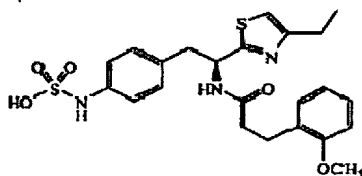
etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) 8,31 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,11 – 6,93 (m, 6H); 6,68 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 5,49 – 5,40 (m, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,55 (s, 2H); 3,26 (1H, A de ABX, obscurecido pelo

20

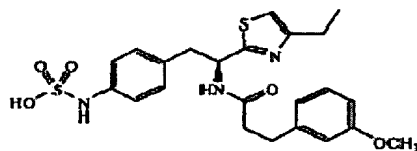
solvente); 3,06 (1H, B de ABX, 13,9; 9 Hz); 2,80 (q, 2H, $J = 14,8$; 7,5 Hz); 1,31 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).



5 *ácido (S)-4-(2-(3-(3-Clorofenil)propanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfâmico*: RMN ^1H (CD_3OD) 7,27 – 7,18 (m, 3H); 7,13 – 7,08 (m, 5H); 7,01 (s, 1H); 5,39 (q, 1H, $J = 5,1$; 9,4 Hz); 3,28 (1H, A de ABX, $J = 5,1$; 14,1 Hz); 2,97 (1H, B de ABX, 9,3; 13,9 Hz); 2,88 – 2,76 (m, 4H); 2,50 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz); 1,31 (t, 3H, $J = 7,8$ Hz).

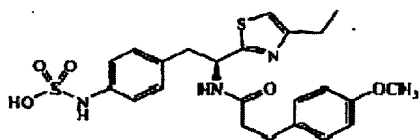


10 *ácido (S)-4-(2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-(3-(2-metoxifenil)propanamido)etil)fenil-sulfâmico*: RMN ^1H (CD_3OD) 7,18 – 7,08 (m, 6H); 6,75 (s, 1H); 6,92 (d, 1H, 8,1 Hz); 6,82 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz); 5,40 – 5,35 (m, 1H); 3,25 (1H, A de ABX, 15; 5,4 Hz); 3,00 (1H, B de ABX, 10,5; 7,5 Hz); 2,88 – 2,76 (m, 4H); 2,47 (q, 2H, $J = 9,1$; 6 Hz); 1,31
15 (t, 3H, $J = 7,8$ Hz).

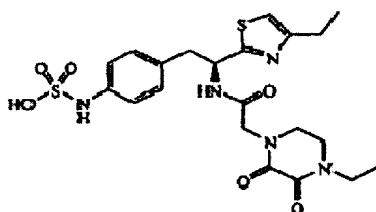


ácido (S)-4-(2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-(3-(3-metoxifenil)propanamido)etil)fenil-sulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) 7,19 – 7,00 (m, 5H); 6,75 (s, 1H); 6,73 (s, 1H); 5,42 – 5,37 (m, 1H); 3,76 (s, 3H);
20 3,25 (1H, A de ABX, 13,9; 5,4 Hz); 2,98 (1H, B de ABX, 14,1; 9,6 Hz);

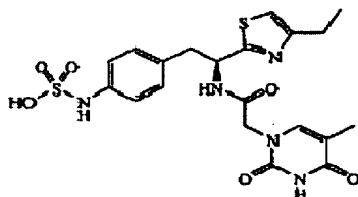
2,86 – 2,75 (m, 4H); 2,48 (q, 2H, $J = 11,7$; 1,2 Hz); 1,31 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).



5 *ácido* *(S)-4-(2-(4-Etilthiazol-2-il)-2-(3-(4-metoxifenil)propanamido)etil)fenil-sulfâmico*: RMN ^1H (CD_3OD) 7,13 – 6,99 (m, 7H); 6,82 – 6,78 (m, 2H); 5,42 – 5,37 (m, 1H); 3,33 (s, 3H); 3,23 (1H); 2,97 (1H, B de ABX, 13,3; 11,4 Hz); 2,83 – 2,75 (m, 4H); 2,49 (q, 2H, $J = 6,4$; 3,3 Hz); 1,31 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

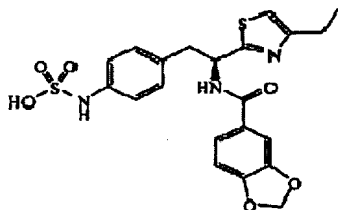


10 *ácido* *(S)-4-{2-[2-(4-Etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico*: RMN ^1H (CD_3OD) 7,14 (s, 4H); 7,08 (s, 1H); 5,56 – 5,51 (m, 1H); 4,34 (d, 2H, $J = 16,2$ Hz); 3,88 (d, 2H, $J = 17,6$ Hz); 3,26 – 3,14 (m, 3H); 2,98 (1H, B de ABX, 10,8; 13,9 Hz); 2,82
15 (q, 2H, $J = 6,9$; 15 Hz); 1,32 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz); 1,21 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

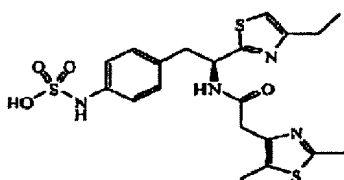


ácido *(S)-4-{2-(4-Etilthiazol-2-il)-2-[2-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)acetamido]etil}fenilsulfâmico*: RMN ^1H (CD_3OD) 7,13 (s, 1H); 7,06 – 7,02 (m, 4H); 6,95 (s, 1H); 5,42 – 5,31 (m,

1H); 4,43 – 4,18 (dd, 2H, $J = 16,5$ Hz); 3,24 – 2,93 (m, 2H); 2,74 – 2,69 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz); 1,79 (s, 3H); 1,22 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

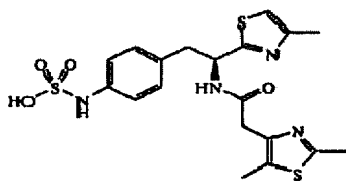


ácido (S)-4-[2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamido)-2-(4-
 5 etiltiazol-2-il)etil]-fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) 7,25 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz); 7,13 (s, 1H); 7,06 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 7,00 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz); 6,91 (s, 1H); 6,76 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 5,90 (s, 2H); 5,48 (q, 1H, $J = 5,0$ Hz); 3,32 – 3,24 (m, 2H); 3,07 – 2,99 (m, 2H); 2,72 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz); 1,21 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).



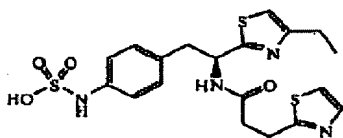
10

ácido (S)-4-{2-[2-(2,5-Dimetiltiazol-4-il)acetamido]-2-(4-
 metiltiazol-2-il)etil}-fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) 7,10 – 7,01 (m, 5H); 5,41 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz); 3,58 (s, 2H); 3,33 – 3,01 (m, 2H); 2,82 – 2,75 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz); 2,59 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 1,30 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).



15

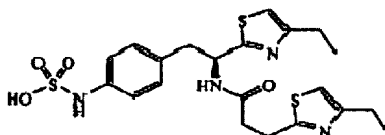
ácido (S)-4-{2-[2-(2,4-Dimetiltiazol-5-il)acetamido]-2-(4-
 metiltiazol-2-il)etil}-fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) 8,71 – 8,68 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 7,10 – 7,03 (m, 4H); 7,01 (s, 1H); 5,41 (m, 1H); 3,59 (s, 1H); 3,34 – 2,96 (m, 2H); 2,59 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 2,23 (s, 3H).



ácido

(S)-4-{2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-[3-(tiazol-2-il)propanamido]etil}fenil-sulfâmico: RMN ¹H (CD₃OD) 7,67 – 7,65 (m,

- 5 1H); 7,49 – 7,47 (m, 1H); 7,14 – 7,08 (m, 4H); 7,04 (s, 1H); 5,46 – 5,41 (q, 1H, *J* = 5,1 Hz); 3,58 (s, 2H); 3,30 – 3,25 (m, 3H); 3,02 – 2,67 (m, 5H); 1,31 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz).



10

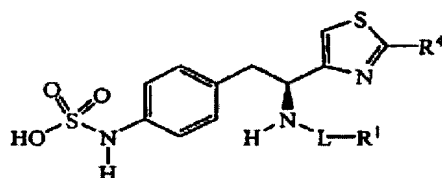
ácido

(S)-4-{2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-[2-(4-etiltiazol-2-il)acetamido]etil}fenil-sulfâmico: RMN ¹H (CD₃OD) 7,04 – 6,91 (m, 6H);

- 5,32 (t, 1H, *J* = 5,4 Hz); 3,23 – 2,90 (m, 2H); 2,71 – 2,61 (m, 4H); 1,93 (s, 2H); 1,22 – 1,14 (m, 6H).

15

O segundo aspecto da Categoria I da presente divulgação se refere a compostos 2-(tiazol-4-il) que tenham a fórmula:



na qual R¹, R⁴ e L são definidos adiante na Tabela II abaixo.

TABELA II

n°	L	R ¹	R ⁴
----	---	----------------	----------------

89	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	fenil	metil
90	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	fenil	etil
91	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	fenil	fenil
92	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	fenil	tiofen-2-il
93	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	fenil	tiazol-2-il
94	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	fenil	oxazol-2-il
95	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	fenil	isoxazol-3-il
96	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-clorofenil	metil
97	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-clorofenil	etil
98	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-clorofenil	fenil
99	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-clorofenil	tiofen-2-il
100	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-clorofenil	tiazol-2-il
101	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-clorofenil	oxazol-2-il
102	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-clorofenil	isoxazol-3-il
103	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-metoxifenil	metil
104	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-metoxifenil	etil
105	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-metoxifenil	fenil
106	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-metoxifenil	tiofen-2-il
107	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-metoxifenil	tiazol-2-il
108	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-metoxifenil	oxazol-2-il
109	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-metoxifenil	isoxazol-3-il
110	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-fluorofenil	metil
111	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-fluorofenil	etil
112	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-fluorofenil	fenil
113	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-fluorofenil	tiofen-2-il
114	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$	3-fluorofenil	tiazol-2-il

115	-C(O)CH ₂ -	3-fluorofenil	oxazol-2-il
116	-C(O)CH ₂ -	3-fluorofenil	isoxazol-3-il
117	-C(O)CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-il	metil
118	-C(O)CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-il	etil
119	-C(O)CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-il	fenil
120	-C(O)CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-il	tiofen-2-il
121	-C(O)CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-il	tiazol-2-il
122	-C(O)CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-il	oxazol-2-il
123	-C(O)CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-il	isoxazol-3-il
124	-C(O)CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-4-il	metil
125	-C(O)CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-4-il	etil
126	-C(O)CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-4-il	fenil
127	-C(O)CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-4-il	tiofen-2-il
128	-C(O)CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-4-il	tiazol-2-il
129	-C(O)CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-4-il	oxazol-2-il
130	-C(O)CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-4-il	isoxazol-3-il
131	-C(O)CH ₂ -	4-etiltiazol-2-il	metil
132	-C(O)CH ₂ -	4-etiltiazol-2-il	etil
133	-C(O)CH ₂ -	4-etiltiazol-2-il	fenil
134	-C(O)CH ₂ -	4-etiltiazol-2-il	tiofen-2-il
135	-C(O)CH ₂ -	4-etiltiazol-2-il	tiazol-2-il
136	-C(O)CH ₂ -	4-etiltiazol-2-il	oxazol-2-il
137	-C(O)CH ₂ -	4-etiltiazol-2-il	isoxazol-3-il
138	-C(O)CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il	metil
139	-C(O)CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il	etil
140	-C(O)CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il	fenil

141	-C(O)CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il	tiofen-2-il
142	-C(O)CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il	tiazol-2-il
143	-C(O)CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il	oxazol-2-il
144	-C(O)CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il	isoxazol-3-il
145	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	fenil	metil
146	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	fenil	etil
147	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	fenil	fenil
148	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	fenil	tiofen-2-il
149	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	fenil	tiazol-2-il
150	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	fenil	oxazol-2-il
151	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	fenil	isoxazol-3-il
152	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-clorofenil	metil
153	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-clorofenil	etil
154	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-clorofenil	fenil
155	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-clorofenil	tiofen-2-il
156	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-clorofenil	tiazol-2-il
157	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-clorofenil	oxazol-2-il
158	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-clorofenil	isoxazol-3-il
159	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metoxifenil	metil
160	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metoxifenil	etil
161	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metoxifenil	fenil
162	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metoxifenil	tiofen-2-il
163	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metoxifenil	tiazol-2-il
164	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metoxifenil	oxazol-2-il
165	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metoxifenil	isoxazol-3-il
166	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-fluorofenil	metil

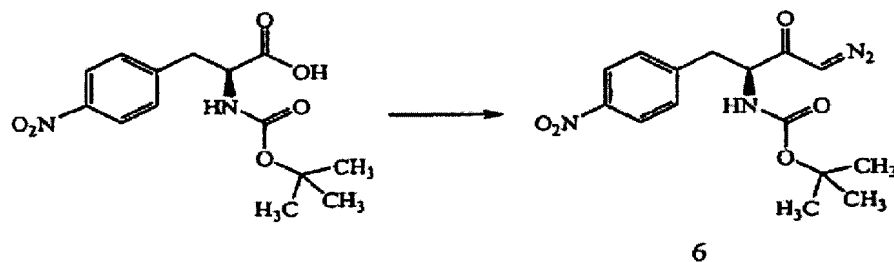
167	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-fluorofenil	etil
168	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-fluorofenil	fenil
169	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-fluorofenil	tiofen-2-il
170	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-fluorofenil	tiazol-2-il
171	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-fluorofenil	oxazol-2-il
172	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-fluorofenil	isoxazol-3-il
173	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-il	metil
174	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-il	etil
175	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-il	fenil
176	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-il	tiofen-2-il
177	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-il	tiazol-2-il
178	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-il	oxazol-2-il
179	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,5-dimetiltiazol-4-il	isoxazol-3-il
180	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-4-il	metil
181	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-4-il	etil
182	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-4-il	fenil
183	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-4-il	tiofen-2-il
184	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-4-il	tiazol-2-il
185	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-4-il	oxazol-2-il
186	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	2,4-dimetiltiazol-4-il	isoxazol-3-il
187	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-etiltiazol-2-il	metil
188	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-etiltiazol-2-il	etil
189	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-etiltiazol-2-il	fenil
190	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-etiltiazol-2-il	tiofen-2-il
191	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-etiltiazol-2-il	tiazol-2-il
192	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-etiltiazol-2-il	oxazol-2-il

193	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	4-etiltiazol-2-il	isoxazol-3-il
194	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il	metil
195	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il	etil
196	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il	fenil
197	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il	tiofen-2-il
198	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il	tiazol-2-il
199	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il	oxazol-2-il
200	-C(O)CH ₂ CH ₂ -	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il	isoxazol-3-il

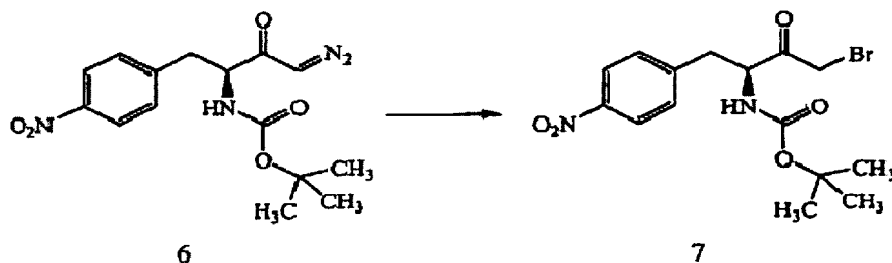
Os compostos abrangidos pelo segundo aspecto da Categoria I da presente divulgação podem ser preparados pelo procedimento delineado no Esquema II e descritos no Exemplo 2 aqui abaixo.

5

Esquema II

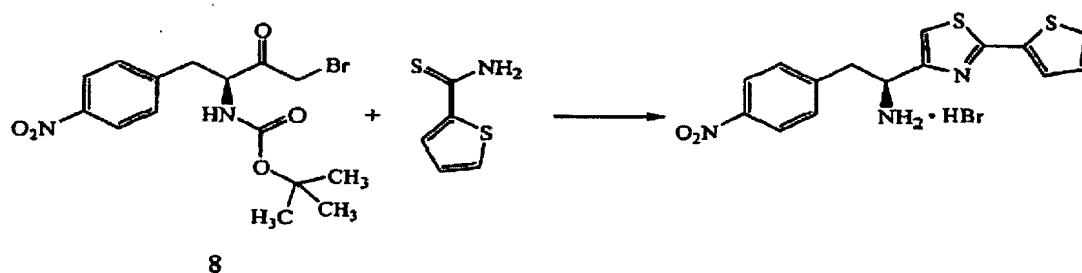


Reagentes e condições: (a)(i) (iso-butil)OCOCl, Et₃N, THF; 0°C, 20 mins. (ii) CH₂N₂; temp. amb. por 3 horas

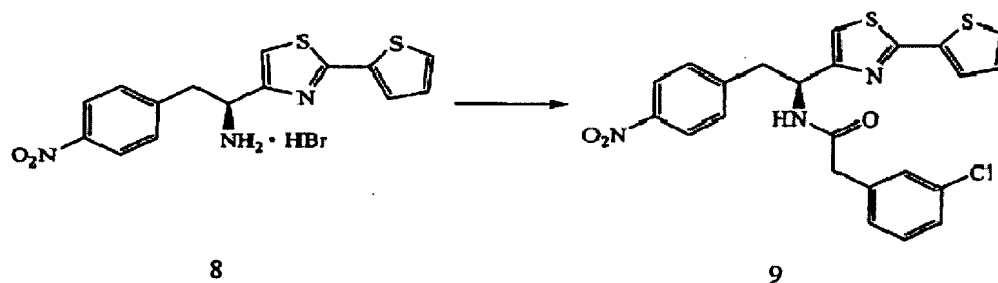


10

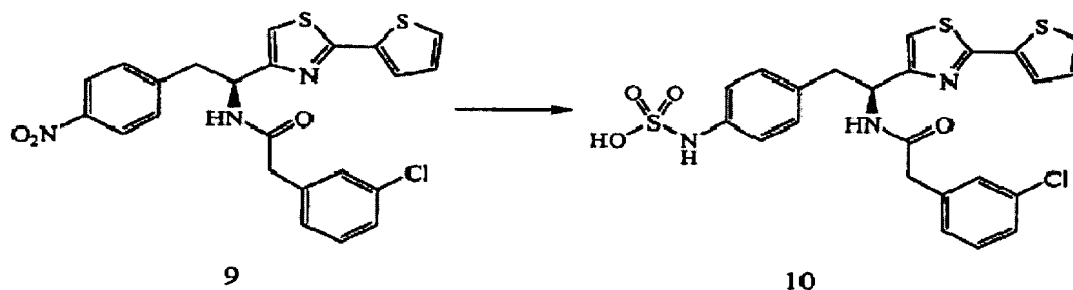
Reagentes e condições: (b) 48% HBr, THF; 0°C, 1,5 hrs.



Reagentes e condições: (c) CH₃CN; refluxo 5 hrs.



Reagentes e condições: (d) (3-Cl)C₆H₄CO₂H, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; t.a., 18 hrs.



Reagentes e condições: (e) (i) H₂:Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-piridina, NH₄OH, t.a., 18 hrs.

EXEMPLO 2

ácido 4-((S)-2-(2-(3-clorofenil)acetamido)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico (10)

Preparação de ácido (S)-[3-diazo-1-(4-nitrobenzil)-2-oxo-propil]-carbâmico *tert*-butil éster (6): a uma solução a 0°C de ácido 2-(S)-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-nitrofenil)-propiónico (1,20 g; 4,0 mmol) em THF (20 ml) é adicionada em gotas trietilamina (0,61 ml; 4,4 mmol) seguida por *iso*-butil cloroformato (0,57 ml; 4,4 mmol). A mistura reativa é

mexida a 0°C por 20 minutos e filtrada. O filtrado é tratado com uma solução de éter de diazometano (~16 mmol) a 0°C. A mistura reativa é mexida na temperatura ambiente por 3 horas e então concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante é dissolvido em EtOAc e lavado sucessivamente com
 5 água e salmoura, seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado. O resíduo é purificado sobre sílica (hexano/EtOAc 2:1) para dar 1,1 g (rendimento 82%) do produto desejado como um sólido levemente amarelado. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 8,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,39 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 5,39 (s, 1H); 5,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H); 4,49 (s, 1H); 3,25 (dd, *J* = 13,8 e 6,6 Hz,
 10 1H); 3,06 (dd, *J* = 13,5 e 6,9 Hz, 1H); 1,41 (s, 9H).

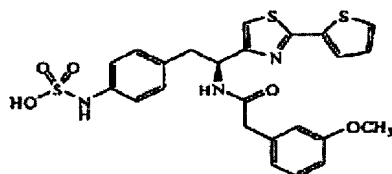
Preparação de (S)-tert-butil 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato (7): a uma solução de 0°C de ácido (S)-[3-diazo-1-(4-nitrobenzil)-2-oxo-propil]-carbâmico tert-butil éster, 6, (0,350 g; 1,04 mmol) em THF (5 ml) é adicionado em gotas 48% de HBr aq. (0,14 ml;
 15 1,25 mmol). A mistura reativa é mexida a 0°C por 1,5 horas e então a reação é extinguida a 0°C com Na₂CO₃ saturado. A mistura é extraída com EtOAc (3 x 25 ml) e os extratos orgânicos combinados são lavados com água e salmoura, secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados para obter 0,400 g do produto que é utilizado na próxima etapa sem purificações adicionais.
 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 5,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 4,80 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H); 4,04 (s, 2H); 1,42 (s, 9H).

Preparação de sal de hidrobrometo de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-[(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etanamina (8): uma mistura de (S)-tert-butil 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato, 7, (7,74 g; 20 mmol) é
 25 posta em refluxo por 5 horas. A mistura reativa é esfriada até a temperatura ambiente e éster dietílico (50 ml) é adicionado à solução. O precipitado que se forma é coletado por filtração. O sólido é seco sob vácuo para dar 7,14 g (rendimento 87%) do produto desejado. IES + EM 332 (M+1).

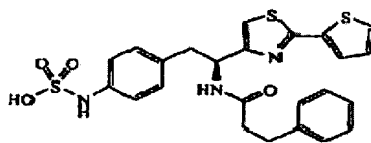
Preparação de ácido 2-(3-clorofenil)-N-[(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]acetamida (9): a uma solução de 2-(4-nitrofenil)-1-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etilamina, 8, (0,41 g; 1 mmol), ácido 3-clorofenilacético (0,170 g; 1 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,070 g; 0,50 mmol) em DMF (5 ml) a 0°C, é adicionada 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,190 g; 1 mmol) seguida por trietilamina (0,42 ml; 3 mmol). A mistura é mexida a 0°C por 30 minutos e depois na temperatura ambiente por um dia. A mistura reativa é diluída com água e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com HCl aquoso 1N, NaHCO₃ aquoso, água e salmoura, e seca sobre Na₂SO₄. O solvente é removido in vacuo para dar 0,290 g (rendimento 60%) do produto desejado que é utilizado sem purificações adicionais. IES + EM 482 (M+1).

Preparação de ácido {4-[2-(3-clorofenil)acetilamino]-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil}sulfâmico (10): ácido 2-(3-clorofenil)-N-[(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]acetamida, 9, (0,290 g) é dissolvida em MeOH (4 ml). Uma quantidade catalítica de Pd/C (10% p/p) é adicionada e a mistura é filtrada através de uma camada de CELITE™ e o solvente é removido sob pressão reduzida. O produto bruto é dissolvido em piridina (12 ml) e tratado com SO₃-piridina (0,157 g). A reação é mexida na temperatura ambiente por 5 minutos e depois uma solução 7% de Na₄OH é adicionada. A mistura é então concentrada e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de fase reversa para dar 0,078 g do produto desejado como o sal de amônio. RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,61 (d, 1H, J = 3,6 Hz); 7,58 (d, 1H, J = 5,1 Hz); 7,41 – 7,35 (m, 1H); 7,28 – 7,22 (m, 2H); 7,18 – 6,98 (m, 6H); 5,33 (t, qH, J = 6,6 Hz); 3,70 (d, 2H, J = 3,9 Hz); 3,23 (1H, A de ABX, J = 6,6; 13,8 Hz); 3,07 (1H, B de ABX, J = 8,1; 13,5 Hz).

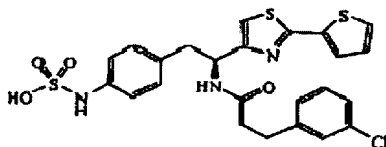
A seguir são dados exemplos não limitativos de compostos abrangidos dentro do segundo aspecto da Categoria I da presente divulgação.



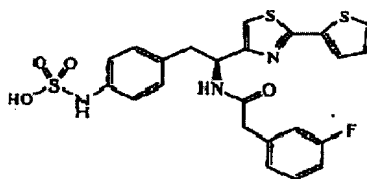
- 5 *ácido 4-((S)-2-(2-(3-Metoxifenil)acetamido)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)-fenilsulfâmico*: RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,35 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 7,61 – 7,57 (m, 2H); 7,25 – 7,20 (m, 2H); 7,09 (s, 1H); 7,05 (d, 2H, $J = 4,2$ Hz); 6,99 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 6,81 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 6,77 (s, 1H); 5,30 – 5,28 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,51 (s, 2H); 3,20 (1H, A de ABX, $J = 6,3; 13,6$ Hz);
10 3,06 (1H, B de ABX, $J = 8,1; 13,8$ Hz).



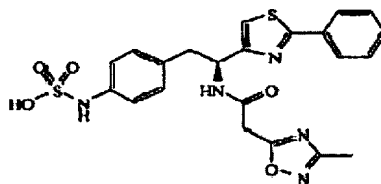
- ácido 4-(((S)-2-(3-Fenilpropanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil})fenil-sulfâmico*: RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,30 (d, 1H, $J = 9$ Hz); 7,61 – 7,56 (m, 2H); 7,26 – 7,14 (m, 7H); 7,12 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz); 7,09 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz); 6,89 (s, 1H); 5,28 – 5,26 (m, 1H); 3,18 (1H, A de ABX, $J = 6,2; 13,8$ Hz); 2,96 (1H, B de ABX, $J = 8,4; 13,6$ Hz).



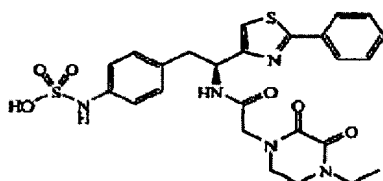
- ácido 4-(((S)-2-(3-Clorofenil)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil})fenil-sulfâmico*: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,61 – 7,56 (m, 3H); 7,22 – 7,14 (m, 6H); 7,08 (d, 1H); 7,00 (d, 1H, $J = 77,5$ Hz); 6,87 (s, 1H); 5,25 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 3,18 (1H, A de ABX, $J = 6,6; 13,8$ Hz); 2,97 (1H, B de ABX, $J = 7,8; 13,8$ Hz); 2,87 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz); 2,51 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz).



ácido 4-{{(S)-2-(3-Fluorofenil)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}}fenil-sulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,61 – 7,57 (m, 2H); 7,32 – 7,28 (m, 1H); 7,19 – 7,16 (m, 2H); 7,08 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz); 7,02 – 6,95 (m, 5 6H); 5,29 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz); 3,53 (s, 2H); 3,22 (1H, A de ABX, $J = 6,6$; 13,9 Hz); 3,06 (1H, B de ABX, $J = 8,4$; 13,6 Hz).

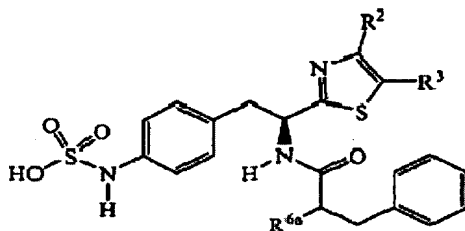


ácido (S)-4-{2-[2-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetamido]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,98 – 7,95 (m, 2H); 7,48 – 7,46 (m, 3H); 7,23 (s, 1H); 7,09 – 7,05 (m, 4H); 5,33 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 3,33 – 3,06 (m, 2H); 2,35 (s, 3H).

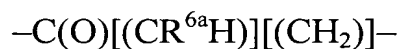


ácido 4-{(S)-2-[2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,62 (d, 1H, $J = 3$ Hz); 7,58 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 7,27 (s, 1H); 7,16 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz); 5,42 – 5,32 (m, 1H); 4,31 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 3,91 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz); 3,60 – 3,50 (m, 4H); 3,30 – 3,23 (m, 2H); 2,98 (1H, B de ABX, $J = 9,9$; 13,8 Hz); 1,21 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz).

O terceiro aspecto da Categoria I da presente divulgação se refere a compostos que tenham a fórmula:



na qual a unidade de ligação *L* compreende uma unidade fenil, sendo que o referido grupo de ligação possui a fórmula:



- 5 R^{5a} é fenil ou fenil substituído e exemplos não limitativos das unidades R^2 , R^3 e R^{6a} são exemplificados adiante na Tabela III abaixo.

Tabela III

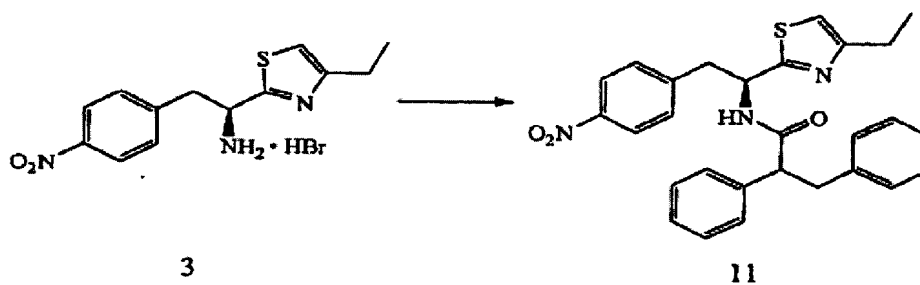
nº	R^2	R^3	R^{6a}
201	metil	hidrogênio	fenil
202	metil	hidrogênio	2-fluorofenil
203	metil	hidrogênio	3-fluorofenil
204	metil	hidrogênio	4-fluorofenil
205	metil	hidrogênio	3,4-difluorofenil
206	metil	hidrogênio	2-clorofenil
207	metil	hidrogênio	3-clorofenil
208	metil	hidrogênio	4-clorofenil
209	metil	hidrogênio	3,4-diclorofenil
210	metil	hidrogênio	2-metoxifenil
211	metil	hidrogênio	3-metoxifenil
212	metil	hidrogênio	4-metoxifenil
213	etil	hidrogênio	fenil
214	etil	hidrogênio	2-fluorofenil
215	etil	hidrogênio	3-fluorofenil

216	etil	hidrogênio	4-fluorofenil
217	etil	hidrogênio	3,4-difluorofenil
218	etil	hidrogênio	2-clorofenil
219	etil	hidrogênio	3-clorofenil
220	etil	hidrogênio	4-clorofenil
221	etil	hidrogênio	3,4-diclorofenil
222	etil	hidrogênio	2-metoxifenil
223	etil	hidrogênio	3-metoxifenil
224	etil	hidrogênio	4-metoxifenil

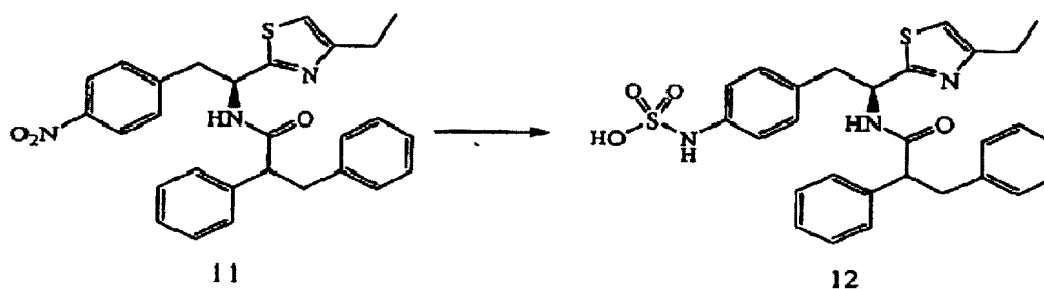
Os compostos contidos dentro do terceiro aspecto da Categoria I da presente divulgação podem ser preparados pelo procedimento delineado no Esquema III e descrito no Exemplo 3 aqui abaixo.

5

Esquema III



Reagentes e condições: (a) ácido difenilpropionico, EDCI, HOBt, TEA, DMF; 0°C a t.a.; 18 hrs.



10 Reagentes e condições: (b) (i) H₂:Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-piridina, NH₄OH; t.a., 18 hrs.

EXEMPLO 3

**ácido (S)-4-(2-(2,3-Difenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-
fenilsulfâmico (12)**

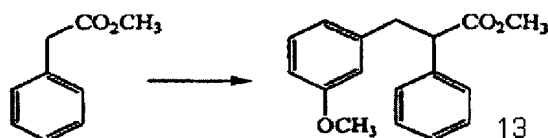
Preparação de (S)-N-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2,3-difenil-propanamida (11): a uma solução de hidrobrometo de 1-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil amina, 3, (0,95 g; 2,65 mmol), ácido difenilpropionico (0,60 g; 2,65 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,180 g; 1,33 mmol) em DMF (10 ml) a 0°C, adiciona-se 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,502 g; 2,62 mmol) seguida por trietilamina (1,1 ml; 7,95 mmol). A mistura é mexida a 0°C por 30 minutos e então na temperatura ambiente por um dia. A mistura reativa é diluída com água e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com HCl aquoso 1N, NaHCO₃ aquoso 5%, água e salmoura, e seca sobre Na₂SO₄. O solvente é removido *in vacuo* para dar 0,903 g (rendimento 70%) do produto desejado que é utilizado sem purificações adicionais.

Preparação de ácido (S)-4-(2-(2,3-Difenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfâmico (12): (S)-N-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2,3-difenil-propanamida, 11, (0,903 g) é dissolvida em MeOH (10 ml). Uma quantidade catalítica de Pd/C (10% p/p) é adicionada e a mistura é mexida sob uma atmosfera de hidrogênio por 18 horas. A mistura reativa é filtrada através de uma camada de CELITE™ e o solvente é removido sob pressão reduzida. O produto bruto é dissolvido em piridina (30 ml) e tratado com SO₃-piridina (0,621 g). A reação é mexida na temperatura ambiente por 5 minutos e depois disso uma solução de NH₄OH 7% é adicionada. A mistura é então concentrada e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de fase reversa para dar 0,415 g do produto desejado como o sal de amônio. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,59 – 8,52 (m, 1H); 7,37 – 7,04 (m, 9H); 6,97 – 6,93 (m, 1H); 6,89 – 6,85 (m, 2H); 5,36 – 5,32 (m, 1H); 3,91 – 3,83 (m, 1H); 3,29 (1H, A de ABX, obscurecido pelo

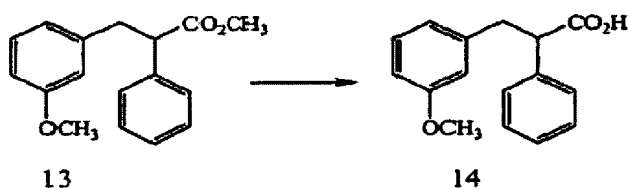
solvente); 3,15 (1H, B de ABX, $J = 5,4$; 33,8 Hz); 2,99 – 2,88 (m, 2H); 2,81 – 2,69 (m, 2H); 1,32 – 1,25 (m, 3H).

Os precursores de muitas das unidades Z que compreendem o terceiro aspecto da Categoria I não estão prontamente disponíveis. O procedimento a seguir ilustra um exemplo do procedimento que pode ser utilizado para fornecer diferentes unidades R^{6a} de acordo com a presente divulgação. Utilizando o procedimento delineado no Esquema IV e descrito no Exemplo 4, o técnico no assunto poderá fazer modificações sem experimentações desnecessárias para obter as unidades R^{5a} abrangidas pela presente divulgação.

Esquema IV



Reagentes e condições: (a) metil 2-(2-metoxifenil)acetato, LDA, THF; 0°C a t.a., 18 hrs.



Reagentes e condições: (b)

Exemplo 4

ácido 2-(Metoxifenil)-3-fenilpropanóico (14)

Preparação de metil 2-(2-metoxifenil)-3-fenilpropanoato (13):

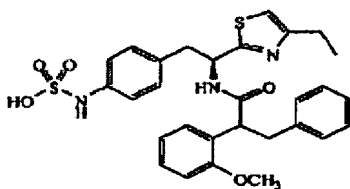
um frasco de fundo arredondado de 500 ml é carregado com metil 2-(2-metoxifenil)acetato (8,496 g; 47 mmol; 1 eq) e THF (200 ml). A mistura homogênea é resfriada até 0°C em um banho de gelo. Lítio diisopropil amida (23,5 ml de uma solução 2,0M em heptano/THF) é adicionada, mantendo-se uma temperatura abaixo de 3°C. A reação é mexida por 45

minutos nesta temperatura reduzida. Brometo benzílico (5,6 ml; 47 mmol; 1 eq) é adicionado em gotas. A reação é deixada a aquecer gradualmente até a temperatura ambiente e é mexida por 18 horas. A reação é extinguida com HCl 1N e extraída 3 vezes com porções iguais de EtOAc. Os extratos combinados são lavados com H₂O e salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo é purificado sobre sílica para dar 4,433 g (35%) do composto desejado. IES + EM 293 (M+Na).

Preparação de ácido 2-(Metoxifenil)-3-fenilpropanóico (14):

Metil 2-(2-metoxifenil)-3-fenilpropanoato (4,433 g; 16 mmol; 1 eq) é dissolvido em 100 ml de uma mistura 1:1 (v:v) de THF e metanol. Hidróxido de sódio (3,28 g; 82 mmol; 5 eq) é adicionado e a mistura reativa é mexida por 18 horas na temperatura ambiente. A reação é então derramada em H₂O e o pH ajustado para 2 pela adição de HCl 1N. Um precipitado branco se forma, o qual é removido por filtração. A solução resultante é extraída com 3 porções de éter dietílico. Os extratos são enxaguados, lavados com H₂O e salmoura, secos sobre Na₂SO₄, filtrados, e concentrados *in vacuo*. O resíduo resultante é purificado sobre sílica para dar 2,107 g (51%) do composto desejado. IES + EM 255 (M-1), 211 (M-CO₂H).

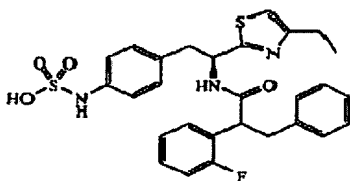
O intermediário 14 pode ser ainda utilizado de acordo com o procedimento delineado no Esquema III e descrito no Exemplo 3 para produzir o seguinte composto de acordo com o terceiro aspecto da Categoria I.



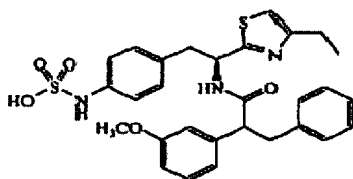
ácido (S)-4-{2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-[2-(2-metoxifenil)-3-fenilpropanamido]-etil}fenilsulfâmico: RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,32 – 7,12

(m, 7H); 7,05 – 7,02 (m, 1H); 6,99 – 6,83 (m, 4H); 6,80 – 6,75 (m, 2H); 5,35 – 5,31 (m, 1H); 4,31 – 4,26 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,20 – 2,90 (m, 4H); 2,79 – 2,74 (m, 2H); 1,32 – 1,25 (m, 3H).

A seguir são dados exemplos não limitativos de compostos de
5 acordo com o terceiro aspecto da Categoria I da presente divulgação.

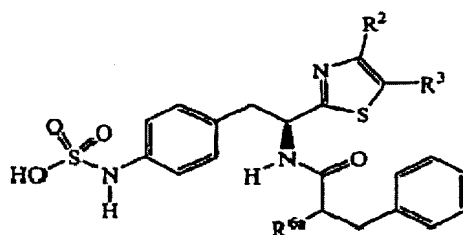


ácido (S)-4-{2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-fluorofenil)-3-fenilpropanamido]-etil}fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,33 – 6,87 (m, 14H); 5,39 – 5,25 (m, 1H); 3,95 – 3,83 (m, 1H); 3,31 – 3,10 (m, 4H);
10 3,05 – 2,88 (m, 2H); 2,80 – 2,70 (m, 2H); 1,32 – 1,23 (m, 3H). RMN ^{19}F δ 47,59.

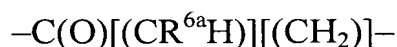


ácido (S)-4-{2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-metoxifenil)-3-fenilpropanamido]-etil}fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,85 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,25 – 7,20 (m, 1H); 7,11 – 7,02 (m, 4H); 7,01 (s, 1H); 6,90 – 6,79 (m, 2H); 5,45 – 5,40 (m, 1H); 4,09 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,12 – 3,08 (m, 2H); 1,10 (s, 9H).
15

O quarto aspecto da Categoria I da presente divulgação se refere a compostos que tenham a seguinte fórmula:



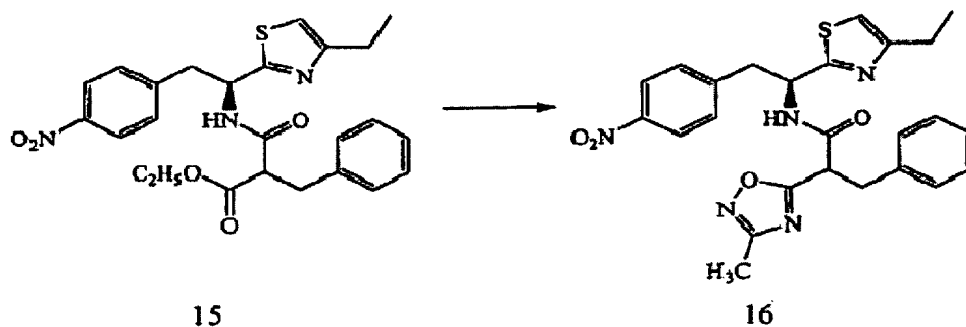
na qual a unidade de ligação L compreende uma unidade fenil,
o referido grupo de ligação possuindo a fórmula:



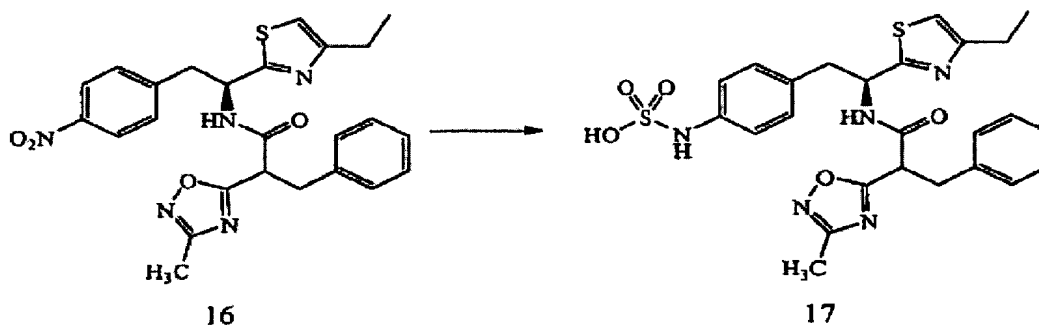
- 5 R^{5a} é heteroarila substituída ou não substituída e as unidades R^2 , R^3 e R^{5a} são mais exemplificadas na Tabela IV abaixo.

Tabela IV

n°	R^2	R^3	R^{6a}
225	metil	hidrogênio	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il
226	metil	hidrogênio	tiofen-2-il
227	metil	hidrogênio	tiazol-2-il
228	metil	hidrogênio	oxazol-2-il
229	metil	hidrogênio	isoxazol-3-il
230	etil	hidrogênio	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il
231	etil	hidrogênio	tiofen-2-il
232	etil	hidrogênio	tiofen-2-il
233	etil	hidrogênio	oxazol-2-il
234	etil	hidrogênio	isoxazol-3-il
235	etil	metil	3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il
236	etil	metil	tiofen-2-il
237	etil	metil	tiofen-2-il
238	etil	metil	oxazol-2-il



Reagentes e condições: (b) $\text{CH}_3\text{C}(\text{=NOH})\text{NH}_2$, K_2CO_3 , tolueno; refluxo, 18 hrs.



Reagentes e condições: (c) (i) H_2 :Pd/C, MeOH; (ii) SO_3 -piridina, NH_4OH ; t.a., 18 hrs.

5

EXEMPLO 5

ácido 4-{(S)-2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico (17)

Preparação de ácido etil-2-benzil-3-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)-etilamino]-3-oxopropanóico (15): a uma solução de

10 hidrobrometo de 1-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil amina, 3, (0,406 g; 1,13 mmol), 2-benzil-3-etoxi-3-oxopropanóico (0,277 g) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,191 g; 1,41 mmol) em DMF (10 ml) a 0°C, é adicionado 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,240 g; 1,25 mmol) seguida por diisopropiletilamina (DIPEA) (0,306 g). A mistura

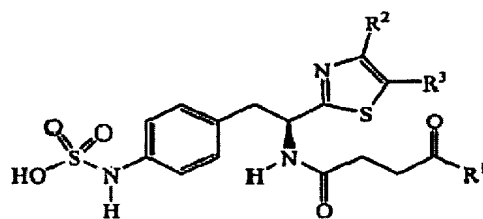
15 é mexida a 0°C por 30 minutos e então na temperatura ambiente por um dia. A mistura reativa é diluída com água e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com HCl aquoso 1N, NaHCO_3 aquoso 5%, água e salmoura, e seca sobre Na_2SO_4 . O solvente é removido *in vacuo*

para dar 0,169 g (rendimento 31%) do produto desejado que é utilizado sem purificações adicionais.

Preparação de N-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fenilpropanamida (16): etil 2-benzil-3-
 5 ((S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamino)-3-oxopropanoato é dissolvido em tolueno (5 ml) e aquecido para refluxo. Carbonato de potássio (80 mg) e acetamida oxima (43 mg) são adicionados e tratados com 80 mg de carbonato de potássio e 43 mg de acetamida oxima em refluxo. A mistura reativa é resfriada até a temperatura ambiente, filtrada e
 10 concentrada. O resíduo é cromatografado sobre sílica para dar 0,221 g (94%) do produto desejado como um óleo amarelo.

Preparação de ácido 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico (17): N-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-
 15 fenilpropanamida, 16, (0,221 g) e cloreto de estanho (II) (507 mg; 2,2 mmol) são dissolvidos em EtOH (25 ml) e a solução é trazida a refluxo por 4 horas. O solvente é removido *in vacuo* e o resíduo resultante é dissolvido em EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas dando um resíduo que é dissolvido em piridina
 20 (0,143 g) e tratado com SO₃-piridina (0,143 g). A reação é mexida na temperatura ambiente e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de fase reversa para dar 0,071 g do produto desejado como o sal de amônio. RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,29 – 6,87 (m, 10H); 5,38 – 5,30 (m, 1H); 4,37 – 4,30 (m, 1H); 3,42 – 2,74 (m, 6H); 2,38 – 2,33 (m, 3H); 1,34 – 1,28 (m,
 25 3H).

A Categoria II da presente divulgação se refere a compostos de 2-(tiazol-2-il) que tenham a fórmula:



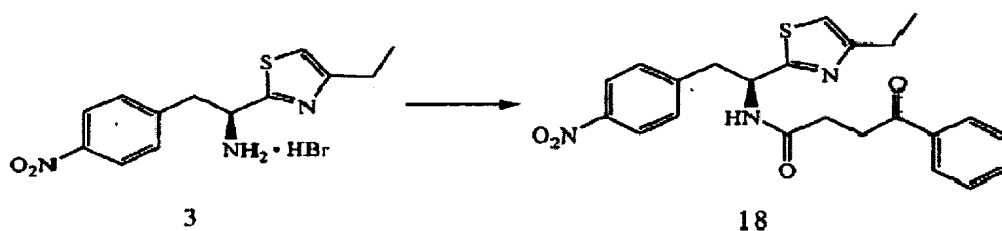
na qual R^1 , R^2 , R^3 e L são definidos na Tabela V abaixo.

Tabela V

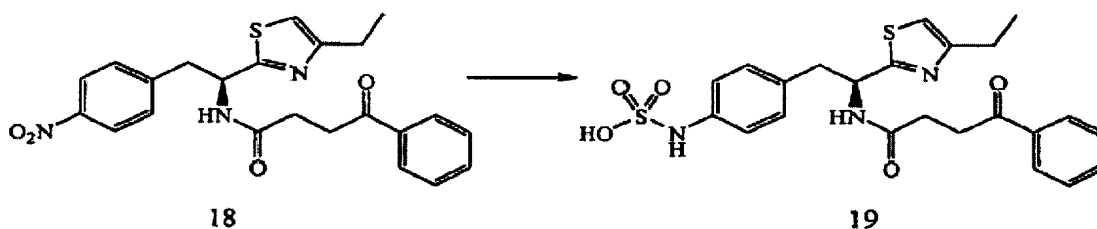
n°	R^2	R^3	R^1
250	etil	hidrogênio	tiofen-2-il
251	etil	hidrogênio	tiazol-2-il
252	etil	hidrogênio	oxazol-2-il
253	etil	hidrogênio	isoxazol-3-il
254	etil	hidrogênio	tiofen-2-il
255	etil	hidrogênio	tiazol-2-il
256	etil	hidrogênio	oxazol-2-il
257	etil	hidrogênio	isoxazol-3-il
258	etil	hidrogênio	tiofen-2-il
259	etil	hidrogênio	tiazol-2-il
260	etil	metil	metil
261	etil	metil	etil
262	etil	metil	propil
263	etil	metil	<i>iso</i> -propil
264	etil	metil	butil
265	etil	metil	fenil
266	etil	metil	benzil
267	etil	metil	2-fluorofenil
268	etil	metil	3-fluorofenil

269	etil	metil	4-fluorofenil
270	fenil	hidrogênio	metil
271	fenil	hidrogênio	etil
272	fenil	hidrogênio	propil
273	fenil	hidrogênio	<i>iso</i> -propil
274	fenil	hidrogênio	butil
275	fenil	hidrogênio	fenil
276	fenil	hidrogênio	benzil
277	fenil	hidrogênio	2-fluorofenil
278	fenil	hidrogênio	3-fluorofenil
279	fenil	hidrogênio	4-fluorofenil
280	tiofen-2-il	hidrogênio	metil
281	tiofen-2-il	hidrogênio	etil
282	tiofen-2-il	hidrogênio	propil
283	tiofen-2-il	hidrogênio	<i>iso</i> -propil
284	tiofen-2-il	hidrogênio	butil
285	tiofen-2-il	hidrogênio	fenil
286	tiofen-2-il	hidrogênio	benzil
287	tiofen-2-il	hidrogênio	2-fluorofenil
288	tiofen-2-il	hidrogênio	3-fluorofenil
289	tiofen-2-il	hidrogênio	4-fluorofenil

Os compostos abrangidos na Categoria II da presente divulgação podem ser preparados pelo procedimento delineado no Esquema VI e descrito no Exemplo 6 abaixo.



Reagentes e condições: (a) ácido 3-benzoilpropiónico, TsCl, *N*-metil imidazol, CH₂Cl₂; t.a., 18 hrs.



Reagentes e condições: (b) (i) H₂/Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-piridina, NH₄OH.

Exemplo 6

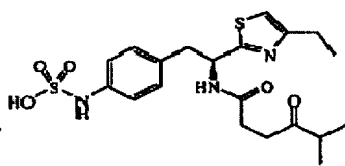
ácido (*S*)-4-[2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanamido)etil]-fenilsulfâmico (19)

Preparação de (S)-N-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-4-oxo-4-fenilbutanamida (18): ácido 3-Benzoilpropiónico (0,250 g) é dissolvido em CH₂Cl₂ (5 ml), *N*-metil imidazol (0,333 ml) é adicionado e a solução resultante é resfriada até 0°C e depois disso uma solução de cloreto de *p*-toluenossulfonil (0,320 g) em CH₂Cl₂ (2 ml) é adicionada em gotas. Após 0,5 hora, (*S*)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etanamina, 3, (0,388 g) é adicionada. A reação é mexida por 18 horas na temperatura ambiente e então concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante é dissolvido em EtOAc e lavado com HCl 1N e salmoura. A solução é seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada, e o material bruto é purificado sobre sílica para dar 0,415 g do produto desejado.

Preparação de (S)-4-[2-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-oxo-4-fenilbutanamido)-etil]fenilsulfâmico (19): (*S*)-N-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-4-oxo-4-fenilbutanamida, 18, (0,2 g) é dissolvida em MeOH

(15 ml). Uma quantidade catalítica de Pd/C (10% p/p) é adicionada e a mistura é mexida sob uma atmosfera de hidrogênio por 18 horas. A mistura reativa resultante é filtrada através de uma camada de CELITE™ e o solvente é removido sob pressão reduzida. O produto bruto é dissolvido em piridina (5 ml) e tratado com SO₃-piridina (0,153 g). A reação é mexida na temperatura ambiente por 5 minutos e depois disso uma solução de NH₄OH 7% é adicionada. A mistura é então concentrada e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de fase reversa para dar 0,090 g do produto desejado como o sal de amônio. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,68 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 8,00 (d, 2H, J = 7,2 Hz); 7,80 – 7,50 (m, 3H); 7,12 (s, 4H); 7,03 (s, 1H); 5,46 – 5,38 (m, 1H); 3,29 – 3,14 (m, 2H); 3,06 – 2,99 (m, 2H); 2,83 (1, 2H, J = 7,5 Hz); 2,69 – 2,54 (m, 2H); 1,33 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

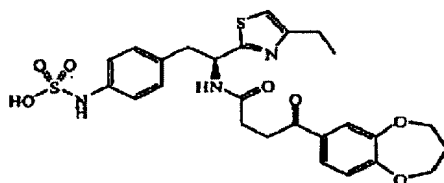
A seguir são dados exemplos não limitativos de compostos abrangidos pela Categoria II da presente divulgação. Os compostos nitro intermediários a seguir podem ser preparados pelo acoplamento do ácido 4-oxo-carboxílico apropriado sob as condições descritas aqui acima para a formação do intermediário 4 do Esquema I.



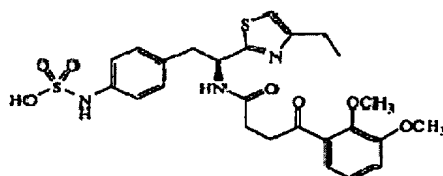
ácido

(S)-4-(2-(4-Etilthiazol-2-il)-2-(5-metil-4-

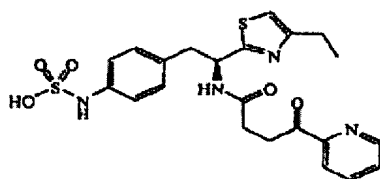
oxohexanamido)etil)fenil-sulfâmico: RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,59 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,14 (s, 4H); 7,03 (s, 1H); 7,08 (t, 1H, J = 13,0 Hz); 5,40 – 5,35 (m, 1H); 3,37 – 3,27 (m, 2H); 3,04 – 2,97 (m, 1H); 2,83 – 2,61 (m, 4H); 2,54 – 2,36 (m, 3H); 1,33 (t, 2H, J = 7,3 Hz); 1,09 (dd, 6H, J = 7,0; 2,2 Hz).



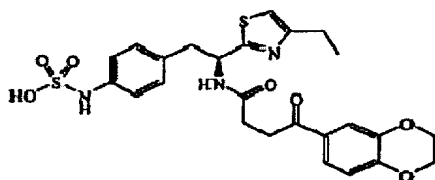
ácido (S)-4-{2-[4-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-4-oxobutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,64 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 7,60 (d, 2H, $J = 10,6$ Hz); 7,04 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz); 7,08 (t, 1H, $J = 13,0$ Hz); 5,42 – 5,40 (m, 1H); 4,30 – 4,22 (m, 4H);
 5 3,20 – 2,98 (m, 4H); 2,82 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz); 2,67 – 2,48 (m, 2H); 2,23 (t, 2H, $J = 5,5$ Hz); 1,32 (d, 3H, $J = 7,3$ Hz).



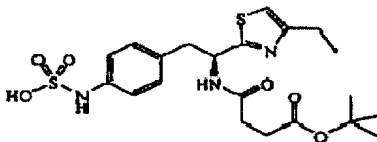
ácido (S)-4-{2-[4-(2,3-Dimetoxifenil)-4-oxobut]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,64 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz); 7,21 – 7,11 (m, 7H); 7,02 (s, 1H); 5,42 (q, 1H, $J = 5,9$ Hz); 3,90 (d, 3H, $J = 3,3$ Hz); 3,88 (d, 3H, $J = 2,9$ Hz); 3,22 – 3,18 (m, 2H); 3,07 – 2,99 (m, 2H); 2,83 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz); 2,63 – 2,54 (m, 2H); 1,34 (t, 3H, $J = 7,69$ Hz).



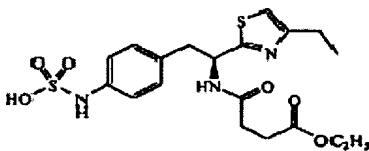
ácido (S)-4-{2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-[4-oxo-4-(piridin-2-il)butanamido]etil}fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,60 (d, 1H, $J = 12,8$ Hz); 7,91 – 7,81 (m, 2H); 7,48 – 7,44 (m, 1H); 7,22 – 7,21 (m, 1H); 6,99 (s, 3H); 6,91 (s, 1H); 5,30 (q, 1H, $J = 5,4$ Hz); 3,36 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 3,21 – 3,15 (m, 1H); 2,91 – 2,85 (m, 1H); 2,74 (q, 2H, $J = 10,4$ Hz);
 20 2,57 – 2,50 (m, 2H); 1,20 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).



ácido (S)-4-{2-[4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-4-oxobutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,52 – 7,47 (m, 2H); 7,11 (s, 4H); 7,03 (s, 1H); 6,95 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 5,41 (q, 1H, $J = 3,7$ Hz); 4,31 (d, 4H, $J = 5,5$ Hz); 3,24 – 3,12 (m, 2H); 3,06 – 2,98 (m, 2H); 2,83 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz); 2,62 – 2,53 (m, 2H); 1,33 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

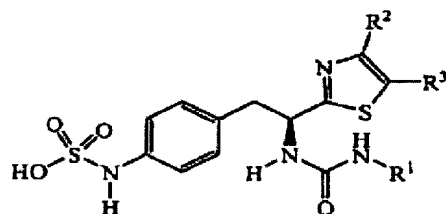


ácido (S)-4-[2-(4-tert-butoxi-4-oxobutanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenil-sulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,10 (s, 4H); 7,02 (s, 1H); 5,41 (q, 1H, $J = 3,7$ Hz); 3,30 – 3,25 (m, 1H); 3,06 – 2,99 (m, 1H); 2,83 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz); 2,52 – 2,40 (m, 4H); 1,42 (s, 9H); 1,33 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).



ácido (S)-4-[2-(4-etoxi-4-oxobutanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,62 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 7,10 (s, 4H); 7,02 (s, 1H); 5,40 (q, 1H, $J = 3,7$ Hz); 4,15 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz); 3,28 – 3,25 (m, 1H); 3,05 – 3,02 (m, 1H); 2,82 (q, 2H, $J = 4,4$ Hz); 2,54 – 2,48 (m, 2H); 1,33 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz); 1,24 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

O primeiro aspecto da Categoria III da presente divulgação se refere a compostos de 2-(tiazol-2-il) que tenham a fórmula:



da qual exemplos não limitativos de R^1 , R^2 e R^3 são listados aqui na Tabela VI abaixo.

Tabela VI

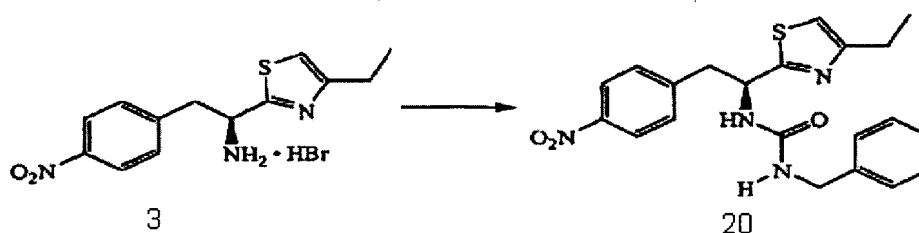
n°	R^2	R^3	R^1
290	metil	hidrogênio	fenil
291	metil	hidrogênio	benzil
292	metil	hidrogênio	2-fluorofenil
293	metil	hidrogênio	3-fluorofenil
294	metil	hidrogênio	4-fluorofenil
295	metil	hidrogênio	2-clorofenil
296	metil	hidrogênio	3-clorofenil
297	metil	hidrogênio	4-clorofenil
298	etil	hidrogênio	fenil
299	metil	hidrogênio	benzil
300	metil	hidrogênio	2-fluorofenil
301	metil	hidrogênio	3-fluorofenil
302	metil	hidrogênio	4-fluorofenil
303	metil	hidrogênio	2-clorofenil
304	metil	hidrogênio	3-clorofenil
305	metil	hidrogênio	4-clorofenil
306	tien-2-il	hidrogênio	fenil
307	tien-2-il	hidrogênio	benzil

308	tien-2-il	hidrogênio	2-fluorofenil
309	tien-2-il	hidrogênio	3-fluorofenil
310	tien-2-il	hidrogênio	4-fluorofenil
311	tien-2-il	hidrogênio	2-clorofenil
312	tien-2-il	hidrogênio	3-clorofenil
313	tien-2-il	hidrogênio	4-clorofenil

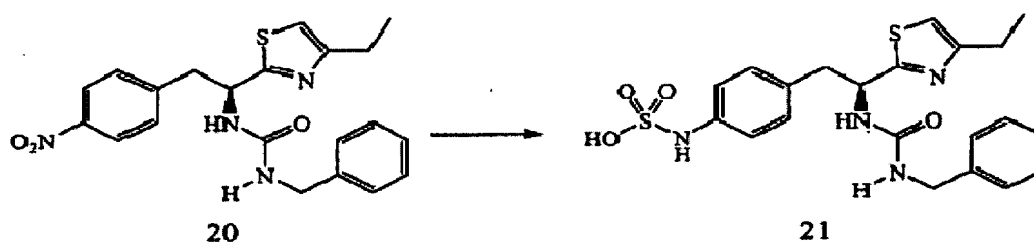
Os compostos abrangidos pela Categoria III da presente divulgação podem ser preparados pelo procedimento delineado no Esquema VII e descrito no Exemplo 7 aqui abaixo.

5

Esquema VII



Reagentes e condições: (a) benzil isocianato, TEA, CH₂Cl₂; t.a., 18 hrs.



Reagentes e condições: (b) (i) H₂/Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-piridina, NH₄OH.

10

Exemplo 7

**ácido (S)-4-(2-(3-Benzilureido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfâmico
(21)**

Preparação de (S)-1-benzil-3-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(nitrofenil)etil]uréia (20): a uma solução de hidrobrometo de 1-(S)-(4-

15

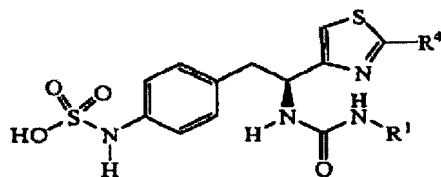
etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil amina, 3, (0,360 g; 1 mmol) e Et₃N (0,42 ml; 3 mmol) em 10 ml de CH₂Cl₂, é adicionado benzil isocianato (0,12 ml; 1 mmol). A mistura é mexida na temperatura ambiente por 18 horas. O produto é isolado por filtração para dar 0,425 g (rendimento 96%) do produto desejado que é utilizado sem purificações adicionais.

Preparação de ácido (S)-4-(2-(3-Benzilureido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfâmico (21): (S)-1-benzil-3-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(nitrofenil)etil]uréia, 20, (0,425 g) é dissolvida em MeOH (4 ml). Uma quantidade catalítica de Pd/C (10% p/p) é adicionada e a mistura é mexida sob uma atmosfera de hidrogênio por 18 horas. A mistura reativa é filtrada através de uma camada de CELITE™ e o solvente é removido sob pressão reduzida. O produto bruto é dissolvido em piridina (12 ml) e tratado com SO₃-piridina (0,220 g). A reação é mexida na temperatura ambiente por 5 minutos e depois disso uma solução 7% de NH₄OH é adicionada. A mistura é então concentrada e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de fase reversa para dar 0,143 g do produto desejado como o sal de amônio. RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,32 – 7,30 (m, 2H); 7,29 – 7,22 (m, 3H); 7,12 – 7,00 (m, 4H); 6,84 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 5,35 – 5,30 (m, 1H); 4,29 (s, 2H); 3,27 – 3,22 (m, 3H); 3,11 – 3,04 (m, 3H); 2,81 (q, 2H, J = 10,2; 13,0 Hz); 1,31 (t, 3H, J = 4,5 Hz).

A seguir são dados exemplos não limitativos de compostos abrangidos dentro do primeiro aspecto da Categoria III da presente divulgação.

ácido 4-{[(S)-2-(2-Etltiazol-4-il)-2-(3-(R)-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)ureido]etil}fenilsulfâmico: RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,36 – 7,26 (m, 3H); 7,19 – 7,17 (m, 2H); 7,10 – 7,06 (m, 2H); 6,90 – 6,86 (m, 3H); 5,12 – 5,06 (m, 1H); 4,60 – 4,55 (m, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,12 – 2,98 (m, 6H); 1,44 – 1,38 (m, 3H).

O segundo aspecto da Categoria III da presente divulgação se refere a compostos de 2-(tiazol-4-il) que tenham a fórmula:



da qual exemplos não limitativos e R1 e R4 são listados aqui
5 abaixo na Tabela VII.

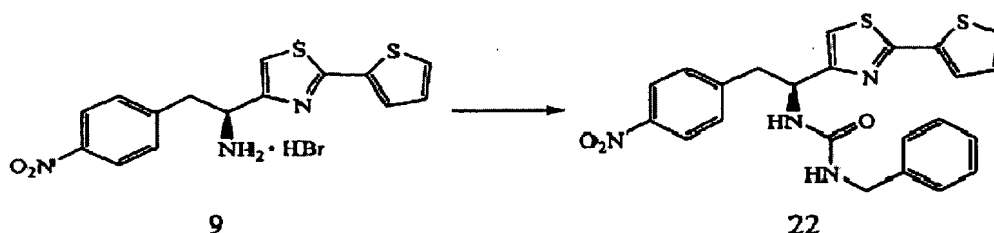
Tabela VII

n°	R ¹	R ⁴
314	metil	metil
315	etil	metil
316	n-propil	metil
317	<i>iso</i> -propil	metil
318	fenil	metil
319	benzil	metil
320	2-fluorofenil	metil
321	2-clorofenil	metil
322	tiofen-2-il	metil
323	tiazol-2-il	metil
324	oxazol-2-il	metil
325	isoxazol-3-il	metil
326	metil	etil
327	etil	etil
328	n-propil	etil
329	<i>iso</i> -propil	etil

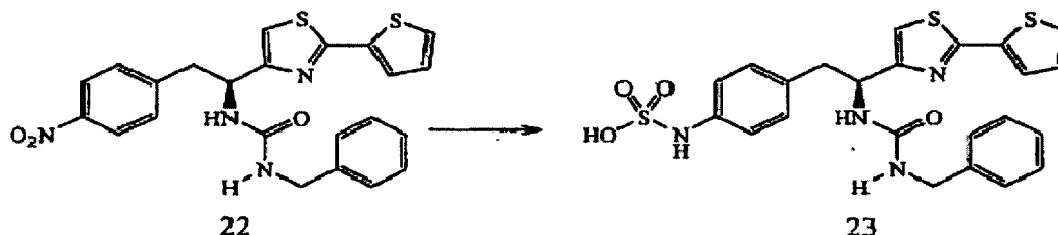
330	fenil	etil
331	benzil	etil
332	2-fluorofenil	etil
333	2-clorofenil	etil
334	tiofen-2-il	etil
335	tiazol-2-il	etil
336	oxazol-2-il	etil
337	isoxazol-3-il	etil
338	metil	tiofen-2-il
339	etil	tiofen-2-il
340	n-propil	tiofen-2-il
341	<i>iso</i> -propil	tiofen-2-il
342	fenil	tiofen-2-il
343	benzil	tiofen-2-il
344	2-fluorofenil	tiofen-2-il
345	2-clorofenil	tiofen-2-il
346	tiofen-2-il	tiofen-2-il
347	tiazol-2-il	tiofen-2-il
348	oxazol-2-il	tiofen-2-il
349	isoxazol-3-il	tiofen-2-il
350	metil	tiazol-2-il
351	etil	tiazol-2-il
352	n-propil	tiazol-2-il
353	<i>iso</i> -propil	tiazol-2-il
354	fenil	tiazol-2-il
355	benzil	tiazol-2-il

356	2-fluorofenil	tiazol-2-il
357	2-clorofenil	tiazol-2-il
358	tiofen-2-il	tiazol-2-il
359	tiazol-2-il	tiazol-2-il
360	oxazol-2-il	tiazol-2-il
361	isoxazol-3-il	tiazol-2-il
362	metil	oxazol-2-il
363	etil	oxazol-2-il
364	n-propil	oxazol-2-il
365	<i>iso</i> -propil	oxazol-2-il
366	fenil	oxazol-2-il
367	benzil	oxazol-2-il
368	2-fluorofenil	oxazol-2-il
369	2-clorofenil	oxazol-2-il
370	tiofen-2-il	oxazol-2-il
371	tiazol-2-il	oxazol-2-il
372	oxazol-2-il	oxazol-2-il
373	isoxazol-3-il	oxazol-2-il

Os compostos abrangidos pelo segundo aspecto da Categoria III da presente divulgação podem ser preparados pelo procedimento delineado no Esquema VIII e descrito no Exemplo 8 abaixo.



Reagentes e condições: (a) benzil isocianato, TEA, CH₂Cl₂; t.a., 18 hrs.



Reagentes e condições: (b) (i) H₂/Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-piridina, NH₄OH

5

Exemplo 8

ácido 4-[(S)-2-(3-Benzilureido)-2-[2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il]etil]- fenilsulfâmico (23)

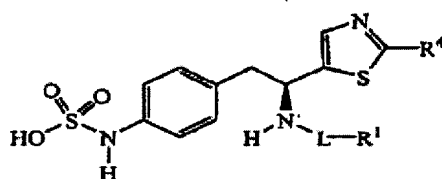
Preparação de 1-benzil-3-[(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il]etil]uréia (22): a uma solução de sal de hidrobrometo de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-[(2-tiofen-2-il)thiazol-4-il]etan-amina, 8, e Et₃N (0,42 ml; 3 mmol) em 10 ml de DCM, adiciona-se benzil isocianato (0,12 ml; 1 mmol). A mistura é mexida na temperatura ambiente por 18 horas. O produto é isolado por filtração para dar 0,445 g (rendimento 96%) do produto desejado que é utilizado sem purificações adicionais.

Preparação de ácido 4-[(S)-2-(3-Benzilureido)-2-[2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il]etil]-fenilsulfâmico (23): 1-benzil-3-[(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il]etil]uréia, 22, (0,445 g) é dissolvida em MeOH (10 ml) e CH₂Cl₂ (5 ml). Uma quantidade catalítica de Pd/C (10% p/p) é adicionada e a mistura é mexida sob uma atmosfera de hidrogênio por 18 horas. A mistura reativa é filtrada através de uma camada de CELITE™ e o solvente é removido sob pressão reduzida. O produto bruto é dissolvido em

20

piridina (12 ml) e tratado com SO₃-piridina (0,110 g). A reação é mexida na temperatura ambiente por 5 minutos e depois isso uma solução 7% de NH₄OH é adicionada. A mistura é então concentrada e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de fase reversa para dar 0,080 g do produto
 5 desejado como o sal de amônio. RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,61 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,58 (d, 1H, J = 6 Hz); 7,33 – 7,22 (m, 4H); 7,17 – 7,14 (m, 1H); 7,09 – 6,94 (m, 6H); 5,16 (t, 1H, J = 6,6 Hz); 4,13 (s, 2H); 3,14 – 3,11 (m, 2H).

A Categoria IV da presente divulgação se refere a compostos de 2-(tiazol-4-il) que tenham a fórmula:



10

na qual R¹, R⁴ e L são definidos na Tabela VIII abaixo.

Tabela VIII

n°	R ⁴	L	R ¹
374	metil	–SO ₂ –	metil
375	etil	–SO ₂ –	metil
376	fenil	–SO ₂ –	metil
377	tiofen-2-il	–SO ₂ –	metil
378	metil	–SO ₂ –	trifluorometil
379	etil	–SO ₂ –	trifluorometil
380	fenil	–SO ₂ –	trifluorometil
381	tiofen-2-il	–SO ₂ –	trifluorometil
382	metil	–SO ₂ –	etil
383	etil	–SO ₂ –	etil
384	fenil	–SO ₂ –	etil

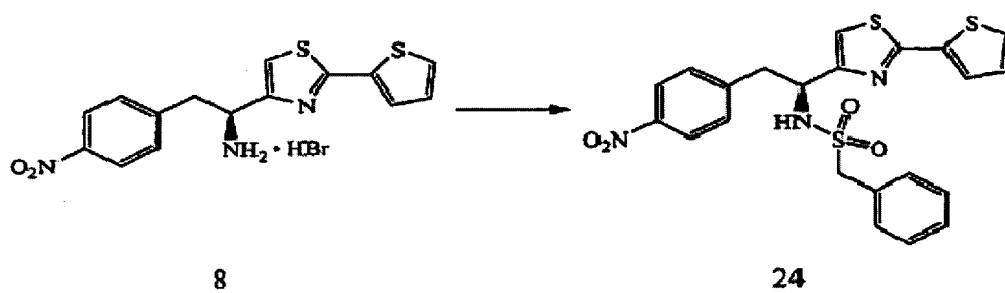
385	tiofen-2-il	-SO ₂ -	etil
386	metil	-SO ₂ -	2,2,2-trifluoroetil
387	etil	-SO ₂ -	2,2,2-trifluoroetil
388	fenil	-SO ₂ -	2,2,2-trifluoroetil
389	tiofen-2-il	-SO ₂ -	2,2,2-trifluoroetil
390	metil	-SO ₂ -	fenil
391	etil	-SO ₂ -	fenil
392	fenil	-SO ₂ -	fenil
393	tiofen-2-il	-SO ₂ -	fenil
394	metil	-SO ₂ -	4-fluorofenil
395	etil	-SO ₂ -	4-fluorofenil
396	fenil	-SO ₂ -	4-fluorofenil
397	tiofen-2-il	-SO ₂ -	4-fluorofenil
398	metil	-SO ₂ -	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il
399	etil	-SO ₂ -	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il
400	fenil	-SO ₂ -	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il
401	tiofen-2-il	-SO ₂ -	3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il
402	metil	-SO ₂ -	1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il
403	etil	-SO ₂ -	1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il
404	fenil	-SO ₂ -	1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il
405	tiofen-2-il	-SO ₂ -	1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il
406	metil	-SO ₂ -	4-acetamidofenil
407	etil	-SO ₂ -	4-acetamidofenil
408	fenil	-SO ₂ -	4-acetamidofenil
409	tiofen-2-il	-SO ₂ -	4-acetamidofenil
410	metil	-SO ₂ CH ₂ -	fenil

411	etil	-SO ₂ CH ₂ -	fenil
412	fenil	-SO ₂ CH ₂ -	fenil
413	tiofen-2-il	-SO ₂ CH ₂ -	fenil
414	metil	-SO ₂ CH ₂ -	(4-metilcarboxifenil)metil
415	etil	-SO ₂ CH ₂ -	(4-metilcarboxifenil)metil
416	fenil	-SO ₂ CH ₂ -	(4-metilcarboxifenil)metil
417	tiofen-2-il	-SO ₂ CH ₂ -	(4-metilcarboxifenil)metil
418	metil	-SO ₂ CH ₂ -	(2-metiltiazol-4-il)metil
419	etil	-SO ₂ CH ₂ -	(2-metiltiazol-4-il)metil
420	fenil	-SO ₂ CH ₂ -	(2-metiltiazol-4-il)metil
421	tiofen-2-il	-SO ₂ CH ₂ -	(2-metiltiazol-4-il)metil
422	metil	-SO ₂ CH ₂ -	fenil
423	etil	-SO ₂ CH ₂ -	fenil
424	fenil	-SO ₂ CH ₂ -	fenil
425	tiofen-2-il	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ -	fenil

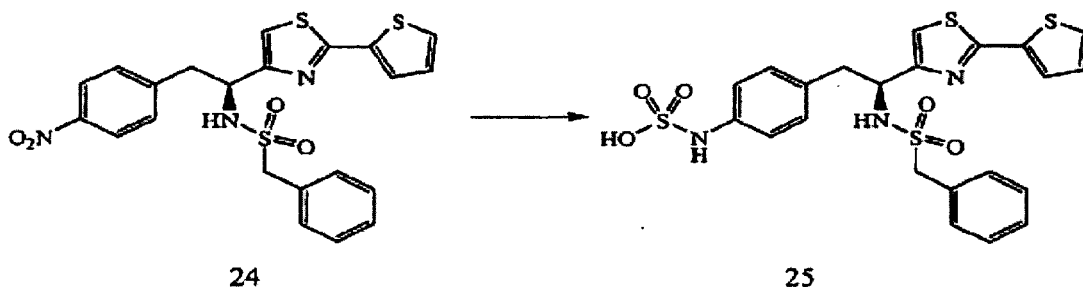
Os compostos abrangidos pela Categoria IV da presente divulgação podem ser preparados pelo procedimento delineado no Esquema IX e descrito no Exemplo 9 abaixo.

5

Esquema IX



Reagentes e condições: (a) C₆H₄CH₂SO₂Cl, DIPEA, CH₂Cl₂; 0°C a t.a., 14 hrs.



Reagentes e condições: (b) (i) H_2 :Pd/C, MeOH; (ii) SO_3 -piridina, NH_4OH

Exemplo 9

5 ácido {4-(S)-[2-Fenilmetanosulfonilamino-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil}sulfâmico (25)

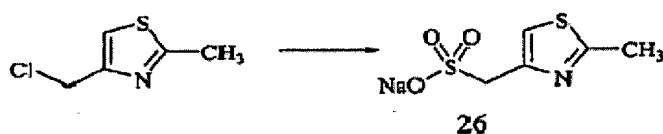
Preparação de (S)-N-{2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}-1-fenilmetanosulfonamida (24): a uma suspensão de 2-(4-nitrofenil)-1-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etilamina, 8, (330 mg; 1,6 mmol) em CH_2Cl_2 (6 ml) a 0°C é adicionada diisopropiletilamina (0,30 ml; 1,6 mmol) seguida por cloreto de fenilmetanosulfonil (167 mg; 0,88 mmol). A mistura reativa é mexida na temperatura ambiente por 14 horas. A mistura é diluída com CH_2Cl_2 e lavada com NaHCO_3 saturado seguido por salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante é purificado sobre sílica para dar 210 mg do produto desejado como um sólido branco.

Preparação de ácido {4-(S)-[2-Fenilmetanosulfonilamino-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil}sulfâmico (25): (S)-N-{2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}-1-fenilmetanosulfonamida, 24 (210 mg; 0,41 mmol) é dissolvida em MeOH (4 ml). Uma quantidade catalítica de Pd/C (10% p/p) é adicionada e a mistura é mexida sob uma atmosfera de argônio por 18 horas. A mistura reativa é filtrada através de uma camada de CELITE™ e o solvente é removido sob pressão reduzida. O produto bruto é dissolvido em piridina (12 ml) e tratado com SO_3 -piridina (197 mg; 1,23 mmol). A reação é mexida na temperatura ambiente por 5 minutos e depois

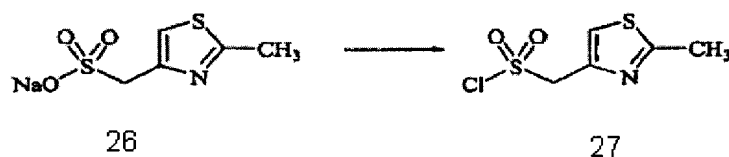
disso uma solução de NH_4OH 7% é adicionada. A mistura é então concentrada e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de fase reversa para 0,060 g do produto desejado como o sal de amônio. RMN ^1H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,52 – 7,63 (m, 1H); 6,70 – 7,28 (m, 11H); 4,75 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 3,95 – 4,09 (m, 2H); 3,20 (dd, $J = 13,5$ e 7,8 Hz, 1H); 3,05 (dd, $J = 13,5$ e 7,8 Hz, 1H). 1013770

Os intermediários para uso na Etapa (a) do Esquema IX podem ser convenientemente preparados pelo procedimento delineado abaixo no Esquema X e descrito no Exemplo 10.

10

Esquema X

Reagentes e condições: (a) Na_2SO_3 , H_2O ; microondas a 200°C , 20 min.



Reagentes e condições: (b) PCl_5 , POCl_3 ; 50°C , 3 hrs.

15

EXEMPLO 10**cloreto de (2-Metiltiazol-4-il)metanosulfonil (27)**

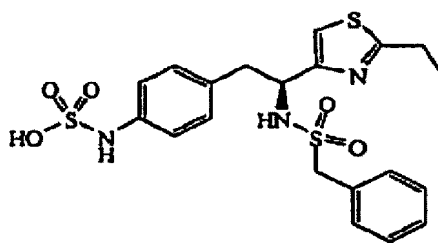
Preparação de (2-metiltiazol-4-il)metanosulfonato de sódio (26): 4-Clorometil-2-metiltiazol (250 mg; 1,69 mmol) é dissolvido em H_2O (2 ml) e tratado com sulfito de sódio (224 mg; 1,78 mmol). A mistura reativa é sujeita a radiação de microondas por 20 minutos a 200°C . A mistura reativa é diluída com H_2O (30 ml) e lavada com EtOAc (2 x 25 ml). A camada aquosa é concentrada para dar 0,368 g do produto desejado como um sólido amarelo. CL/EM IES+ 194 (M+1, ácido livre).

Preparação de cloreto de (2-Metiltiazol-4-il)metanosulfonil

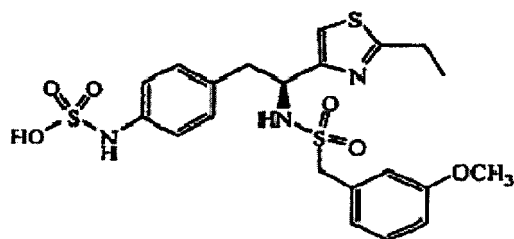
(27): sódio (2-metiltiazol-4-il)metanosulfonato (357 mg; 1,66 mmol) é dissolvido em oxicloreto de fósforo (6 ml) e é tratado com pentacloreto de fósforo (345 mg; 1,66 mmol). A mistura reativa é mexida a 50°C por 3 horas, e então deixada esfriando até a temperatura ambiente. O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo é re-dissolvido em CH₂Cl₂ (40 ml) e é lavado com NaHCO₃ e salmoura. A camada orgânica é seca sobre MgSO₄, filtrada, e o solvente removido in vacuo para dar 0,095 g do produto desejado como um óleo marrom. CL/EM IES+ 211 (M+1). Os intermediários são obtidos com pureza suficiente para serem utilizados adiante de acordo com o Esquema IX sem necessidade de mais purificações.

ácido 4-{(S)-2-[(2-metiltiazol-4-il)metilsulfonamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfâmico: RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,71 – 7,66 (m, 2H); 7,27 – 7,10 (m, 7H); 4,87 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz); 4,30 – 4,16 (q, 2H, *J* = 13,2 Hz); 3,34 – 3,13 (m, 2H); 2,70 (s, 3H).

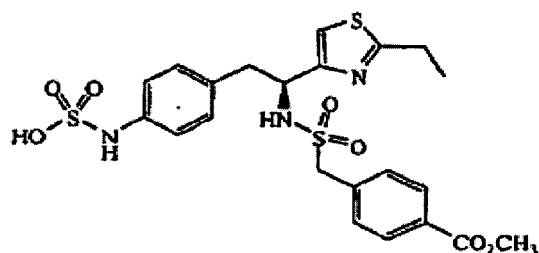
A seguir são dados exemplos não limitativos de compostos abrangidos pela Categoria IV da presente divulgação.



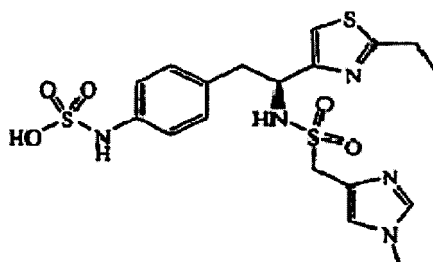
ácido {4-(S)-[2-Fenilmetanosulfonilamino-2-(2-etiltiazol-4-il)etil]fenil}-sulfâmico: RMN ¹H (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,27 – 7,32 (m, 3H); 7,05 – 7,6 (m, 2H); 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 4,70 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H); 3,91 – 4,02 (m, 2H); 2,95 – 3,18 (m, 4H); 1,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).



ácido {4-(*S*)-[2-(3-Metoxifenil)metanosulfonilamino-2-(2-etiltiazol-4-il)etil]fenil}-sulfâmico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,20 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H); 6,94 – 7,08 (m, 4H); 6,88 – 6,94 (m, 3H); 6,75 – 6,80 (m, 1H); 3,90 – 4,0 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 2,95 – 3,16 (m, 4H); 1,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

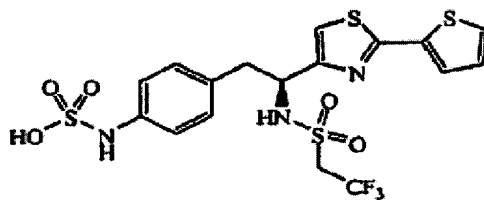


éster metílico de ácido (*S*)-4-{[1-(2-Etiltiazol-4-il)-2-(4-sulfoaminofenil)etilsulfamoil]metil}-benzóico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,90 – 7,94 (m, 2H); 7,27 – 7,30 (m, 2H); 7,06 – 7,11 (m, 3H); 6,97 – 7,00 (m, 2H); 4,71 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 3,95 – 4,08 (4, 2H); 3,92 (s, 3H); 2,80 – 3,50 (m, 4H); 1,38 – 1,44 (m, 3H).

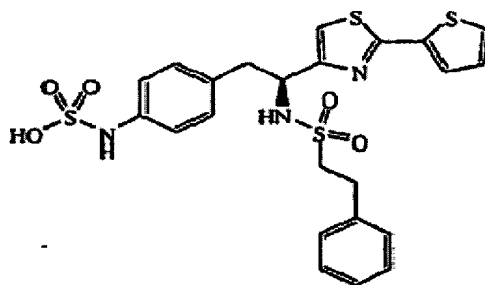


ácido (*S*)-4-[2-(2-Etiltiazol-4-il)-2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamido)etil]-fenilsulfâmico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,54 (s, 1H, 7,20 (s, 1H), 7,09 (s, 1H); 6,92 – 7,00 (m, 4H); 4,62 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H);

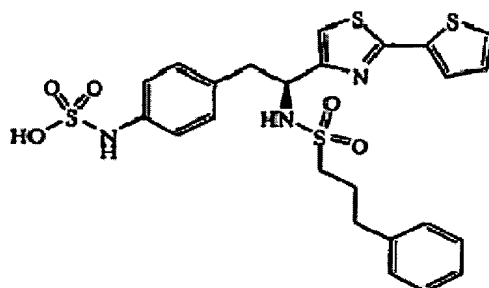
3,70 (s, 3H); 2,98 – 3,14 (m, 3H); 2,79 (dd, $J = 9,3$ e $15,0$ Hz, 1H); 1,39 (q, $J = 7,5$ Hz, 3H).



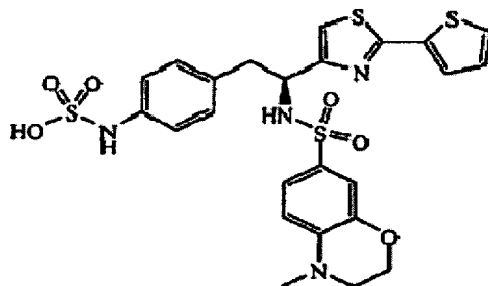
ácido 4-[(S)-2-[[2-(Tiofen-2-il)thiazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)-etil]fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,62 – 7,56 (m, 2H), 7,22 (s, 1H); 7,16 – 7,06 (m, 5H); 4,84 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz); 3,71 – 3,62 (m, 2H); 3,32 – 3,03 (m, 2H).



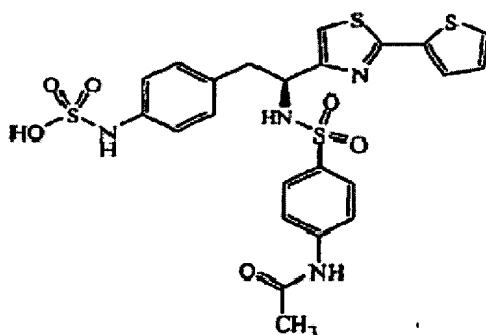
ácido {4-(S)-[2-(Feniletanossulfonilamino)-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]-fenil}sulfâmico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,56 – 7,62 (m, 2H), 7,04 – 7,19 (m, 9H); 6,94 – 6,97 (m, 2H); 4,78 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 3,22 – 3,30 (m, 2H); 3,11 (dd, $J = 13,5$ e $7,8$ Hz, 1H); 2,78 – 2,87 (m, 4H).



ácido {4-(S)-[3-(Fenilpropanossulfonilamino)-2-(2-tiofen-2-
iltiazol-4-il)etil]-fenil}sulfâmico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,56 –
7,62 (m, 2H), 6,99 – 7,17 (m, 10H); 4,72 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 3,21 (dd, $J =$
13,5 e 7,2 Hz, 1H); 3,02 (dd, $J = 13,5$ e 7,2 Hz, 1H); 2,39 – 2,64 (m, 4H);
5 1,65 – 1,86 (m, 2H).

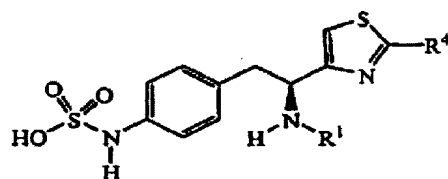


ácido (S)-{4-[2-(4-Metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-7-
sulfonilamino)-2-(2-tiofen-2-iltiazol-4-il)etil]fenil}sulfâmico: RMN ^1H (300
MHz, MeOH- d_4) δ 7,53 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H); 7,13 –
10 7,10 (m, 1H); 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,93 – 6,88 (m, 3H); 6,75 (d, $J = 8,1$
Hz, 1H); 6,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 4,61 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 4,20 – 4,08 (m,
2H); 3,14 – 3,00 (m, 4H); 2,69 (s, 3H).



ácido 4-{(S)-2-(4-acetamidofenilsulfonamido)-2-[2-(tiofen-2-
15 il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,67 – 7,52 (m, 6H);
7,24 – 7,23 (m, 1H); 7,12 – 7,09 (m, 3H); 7,02 – 6,99 (m, 2H); 4,70 (t, 1H,
 $J = 7,3$ Hz); 3,25 – 3,00 (m, 2H); 2,24 (s, 3H).

O primeiro aspecto da Categoria V da presente divulgação se refere a compostos que tenham a fórmula:



na qual R¹ é uma heteroarila substituída ou não substituída e

- 5 R⁴ é alquila C¹-C⁶ linear, ramificada ou cíclica como listado aqui abaixo na Tabela IX.

Tabela IX

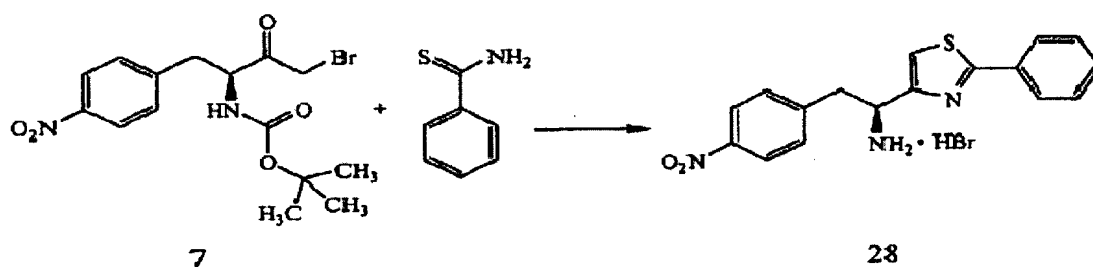
nº	R⁴	R¹
426	-CH₃	4-(metoxicarbonil)thiazol-5-il
427	-CH₃	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]thiazol-5-il
428	-CH₃	5-[1-N-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-H-indol-3-il]oxazol-2-il
429	-CH₃	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-il
430	-CH₃	5-[(S)-1-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-il
431	-CH₃	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-il
432	-CH₃	5-(3-metoxibenzil)oxazol-2-il
433	-CH₃	5-(4-fenil)oxazol-2-il
434	-CH₃	5-(2-metoxifenil)thiazol-2-il
435	-CH₃	5-(3-metoxifenil)thiazol-2-il
436	-CH₃	5-(4-fluorofenil)thiazol-2-il
437	-CH₃	5-(2,4-difluorofenil)thiazol-2-il
438	-CH₃	5-(3-metoxibenzil)thiazol-2-il
439	-CH₃	4-(3-metoxifenil)thiazol-2-il
440	-CH₃	4-(4-fluorofenil)thiazol-2-il

441	-CH ₂ CH ₃	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-il
442	-CH ₂ CH ₃	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-il
443	-CH ₂ CH ₃	5-[1- <i>N</i> -(2-metoxi-2-oxoetil)-1- <i>H</i> -indol-3-il]oxazol-2-il
444	-CH ₂ CH ₃	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-il
445	-CH ₂ CH ₃	5-[(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-il
446	-CH ₂ CH ₃	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-il
447	-CH ₂ CH ₃	5-(3-metoxibenzil)oxazol-2-il
448	-CH ₂ CH ₃	5-(4-fenil)oxazol-2-il
449	-CH ₂ CH ₃	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-il
450	-CH ₂ CH ₃	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-il
451	-CH ₂ CH ₃	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-il
452	-CH ₂ CH ₃	5-(2,4-diluorofenil)tiazol-2-il
453	-CH ₂ CH ₃	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-il
454	-CH ₂ CH ₃	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-il
455	-CH ₂ CH ₃	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il
456	ciclopropil	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-il
457	ciclopropil	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-il
458	ciclopropil	5-[1- <i>N</i> -(2-metoxi-2-oxoetil)-1- <i>H</i> -indol-3-il]oxazol-2-il
459	ciclopropil	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-il
460	ciclopropil	5-[(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-il
461	ciclopropil	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-il
462	ciclopropil	5-(3-metoxibenzil)oxazol-2-il
463	ciclopropil	5-(4-fenil)oxazol-2-il
464	ciclopropil	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-il
465	ciclopropil	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-il
466	ciclopropil	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-il

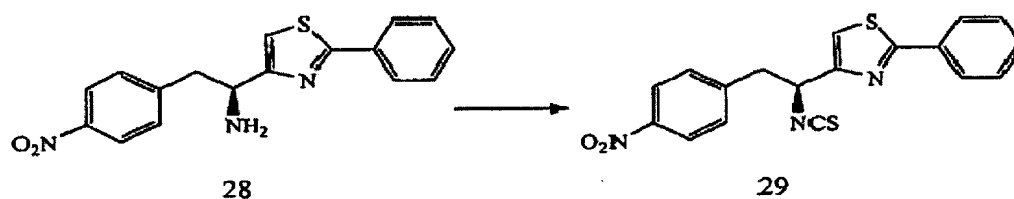
467	ciclopropil	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-il
468	ciclopropil	5-(3-metoxibenzil)tiazol-2-il
469	ciclopropil	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-il
470	ciclopropil	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il

Os compostos de acordo com o primeiro aspecto da Categoria V que compreendam uma unidade tiazol-4-il substituída ou não substituída para R¹ podem ser preparados pelo procedimento delineado no Esquema XI e descrito aqui no Exemplo 11 abaixo.

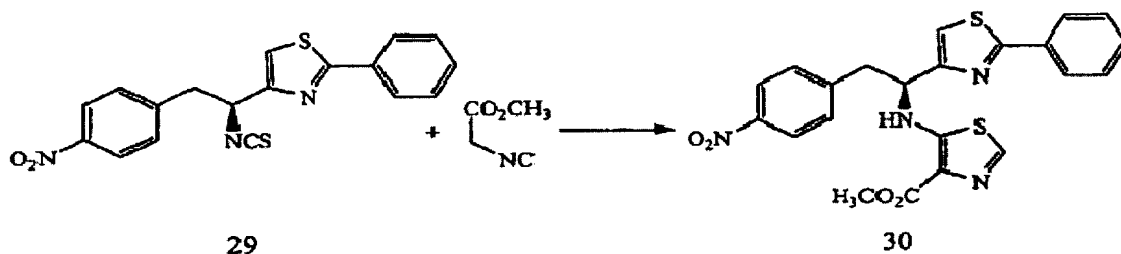
Esquema XI



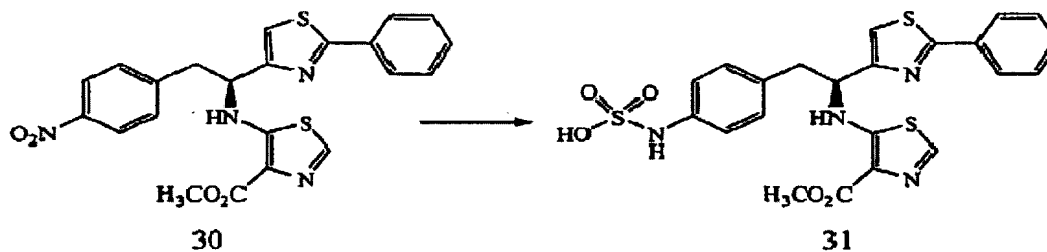
Reagentes e condições: (a) CH₃CN, refluxo; 24 hrs.



Reagentes e condições: (b) tiofosfênio, CaCO₃, CCl₄, H₂O; t.a., 18 hrs.



Reagentes e condições: (c) KOtBu, THF; t.a., 2 hrs.



Reagentes e condições: (d) (i) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH; refluxo, 4 horas (ii) SO_3 -piridina, NH_4OH

5

EXEMPLO 11

ácido (S)-4-(2-(2-Feniltiazol-4-il)2-(4-(metoxicarbonil)tiazol-5-ilamino)etil)fenilsulfâmico (31)

Preparação de sal de hidrobrometo de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etanamina (28): uma mistura de (S)-tert-butil 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato, 7, (1,62 g; 4,17 mmol) e tiobenzamida (0,63 g; 4,60 mmol) em CH_3CN (5 ml) é posta em refluxo por 24 horas. A mistura reativa é esfriada até a temperatura ambiente e éter dietílico (50 ml) é adicionado à solução. O precipitado que se forma é coletado por filtração. O sólido é seco sob vácuo para dar 1,2 g (rendimento 67%) do produto desejado. CL/EM IES+ 326 (M+1).

Preparação de (S)-4-(1-isocianato-2-(4-nitrofenil)etil)-2-feniltiazol (29): a uma solução de sal de hidrobrometo de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etanamina, 28, (726 mg; 1,79 mmol) e CaCO_3 (716 mg; 7,16 mmol) em H_2O (2 ml) adiciona-se CCl_4 (3 ml) seguido por tiofosfênio (0,28 ml; 3,58 mmol). A reação é mexida na temperatura ambiente por 18 horas e depois diluída com CH_2Cl_2 e água. As camadas são separadas e a camada aquosa extraída com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo* para um resíduo que é purificado sobre sílica (CH_2Cl_2) para dar 480 mg (73%) do produto desejado como um sólido

amarelo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,97 – 7,99 (m, 2H); 7,43 – 7,50 (m, 3H); 7,34 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,15 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H); 5,40 – 5,95 (m, 1H); 3,60 (dd, $J = 13,8$ e 6,0 Hz, 1H); 3,46 (dd, $J = 13,8$ e 6,0 Hz, 1H).

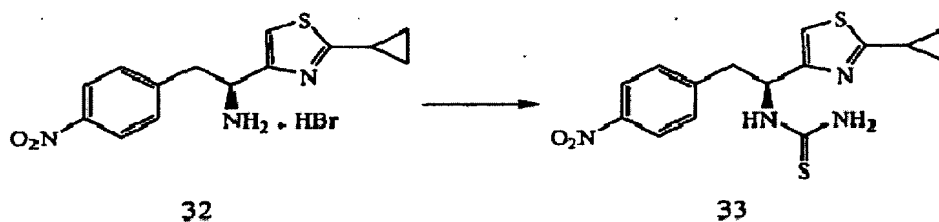
5 *Preparação de (S)-metil 5-[1-(2-feniltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)-etilamino]tiazol-4-carboxilato (30)*: a uma suspensão de *tert*-butóxido de potássio (89 mg; 0,75 mmol) em THF (3 ml) é adicionado isocianoacetato metílico (65 μl ; 0,68 mmol) seguido por (S)-4-(1-isocianato-2-(4-nitrofenil)etil)-2-feniltiazol, 29, (250 mg; 0,68 mmol). A
10 mistura reativa é mexida na temperatura ambiente por 2 horas e então derramada em NaHCO_3 saturado. A mistura é extraída com EtOAc (3 x 25 ml) e as fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo*. O resíduo bruto é purificado sobre sílica para dar 323 mg (rendimento $\sim 100\%$) do produto desejado como um
15 sólido levemente amarelado. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,09 – 8,13 (m, 2H); 7,95 – 7,98 (m, 3H); 7,84 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 7,44 – 7,50 (m, 3H); 7,28 – 7,31 (m, 2H); 7,96 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H); 4,71 – 4,78 (m, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,60 (dd, $J = 13,8$ e 6,0 Hz, 1H); 3,45 (dd, $J = 13,8$ e 6,0 Hz, 1H).

Preparação de ácido (S)-4-(2-(2-Feniltiazol-4-il)2-(4-(metoxycarbonil)tiazol-5-ilamino)etil)fenilsulfâmico (31): (S)-metil 5-[1-(2-feniltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)-etilamino]tiazol-4-carboxilato, 30, (323 mg; 0,68 mmol) e cloreto de estanho (II) (612 mg; 2,72 mmol) são dissolvidos em EtOH e a solução é trazida a refluxo. O solvente é removido *in vacuo* e o resíduo resultante é dissolvido em EtOAc. Uma solução
20 saturada de NaHCO_3 é adicionada e a solução é mexida por 1 hora. A fase orgânica é separada e a camada aquosa extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas para um resíduo que é dissolvido em piridina (10 ml) e tratado com SO_3 -piridina (130 mg; 0,82 mmol). A reação é mexida na
25

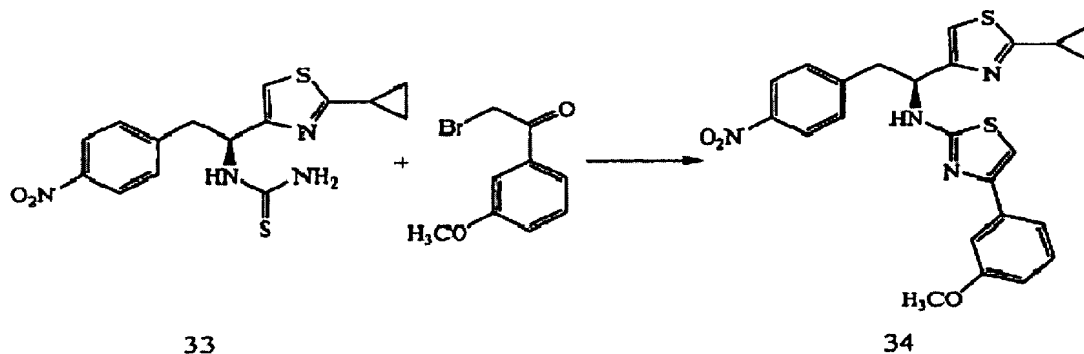
temperatura ambiente por 5 minutos e depois uma solução 7% de NH_4OH é adicionada. A mistura é então concentrada e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de fase reversa para dar 0,071 g do produto desejado como o sal de amônio. RMN ^1H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,97 – 8,0 (m, 3H); 7,48 – 7,52 (m, 3H); 7,22 (s, 1H); 7,03 – 7,13 (m, 4H); 4,74 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,28 – 3,42 (m, 2H).

Os compostos de acordo com o primeiro aspecto da Categoria V que compreendam uma unidade tiazol-2-il substituída ou não substituída como R^1 podem ser preparados pelo procedimento delineado no Esquema XII e descrito abaixo no Exemplo 12. O intermediário 32 pode ser preparado de acordo com o Esquema II e o Exemplo 2 substituindo-se amida de ácido tiofen-2-carbotiólico por amida de ácido ciclopropano-carbotiólico.

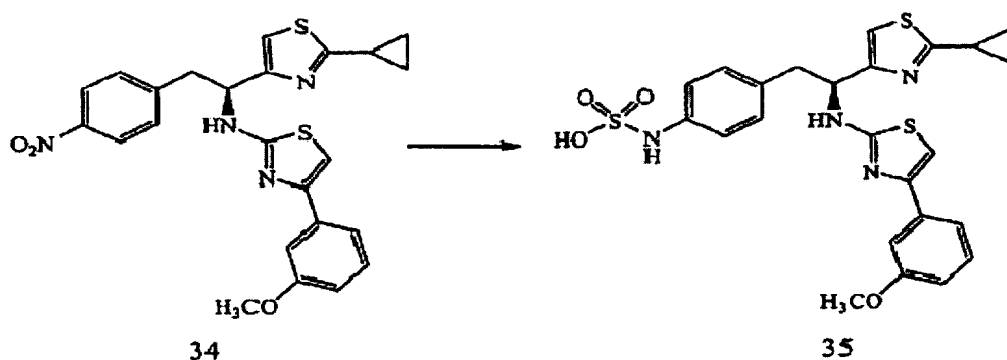
Esquema XII



Reagentes e condições: (a) tiofosgênio, CaCO_3 , $\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$; t.a., 18 hrs.



Reagentes e condições: (b)



Reagentes e condições: (c) (i) H_2 :Pd/C, MeOH; (ii) SO_3 -piridina, NH_4OH

EXEMPLO 12

5 ácido 4-{(S)-2-(2-Ciclopropiltiazol-4-il)-2-[4-(3-metoxifenil)thiazol-2-ilamino]etil}fenilsulfâmico (35)

Preparação de (S)-1-(1-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil)-tiouréia (33): a uma solução de sal de hidrobrometo de (S)-1-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etanamina, 32, (4,04 g; 10,9 mmol) e CaCO_3 (2,18 g; 21,8 mmol) em CCl_4 /água (25 ml/20 ml) é adicionado tiofosgênio (1,5 g; 13,1 mmol). A reação é mexida na temperatura ambiente por 18 horas e então diluída com CH_2Cl_2 e água. As camadas são separadas e a camada aquosa extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4) e concentradas *in vacuo* para um resíduo que é subsequenteiramente tratado com amônia (0,5M em 1,4-dioxano, 120 ml) e que é purificado sobre sílica para dar 2,90 g do produto desejado como um sólido marrom-avermelhado. CL/EM IES- 347 (M-1).

Preparação de (S)-4-(3-metoxibenzil)-N-(1-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil)thiazol-2-amina (34): a uma solução de (S)-1-(1-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil)-tiouréia, 33, (350 mg; 1,00 mmol) e 2-bromo-3'-metoxi-acetofenona (253 mg; 1,10 mmol) são combinadas em 3 ml de CH_3CN e aquecidas para refluxo por 24

horas. A mistura é concentrada e cromatografada para dar 0,172 g do produto como um sólido amarelo. CL/EM IES+ 479 (M+1).

Preparação de 4-{(S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-[4-(3-metoxifenil)-tiazol-2-ilamino]etil}fenilsulfâmico (35): (S)-4-(3-

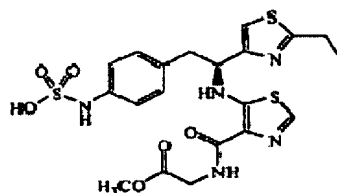
5 metoxibenzil)-N-(1-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil)tiazol-2-amina, 34, (0,172 g) é dissolvido em 10 ml de MeOH. Uma quantidade catalítica de Pd/C (10% p/p) é adicionada e a mistura é mexida sob uma atmosfera de hidrogênio por 18 horas. A mistura reativa é filtrada através de uma camada de CELITE™ e o solvente é removido sob pressão

10 reduzida. O produto bruto é dissolvido em 5 ml de piridina e tratado com SO₃-piridina (114 mg). A reação é mexida na temperatura ambiente por 5 minutos e depois disso 10 ml de uma solução 7% de NH₄OH são adicionados. A mistura é então concentrada e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de fase reversa para dar 0,033 g do produto

15 desejado como o sal de amônio. RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,33 – 7,22 (m, 3H); 7,10 – 6,97 (m, 5H); 6,84 – 6,80 (m, 2H); 5,02 (t, 1H, *J* = 6,9 Hz); 3,82 (s, 1H); 3,18 (q, 1H, *J* = 7,1 Hz); 2,36 (q, 1H, *J* = 4,6 Hz); 1,20 – 1,13 (m, 2H); 1,04 – 0,99 (m, 2H).

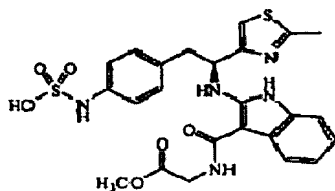
A seguir são dados exemplos não limitativos de compostos

20 incluídos dentro do primeiro aspecto da Categoria V.

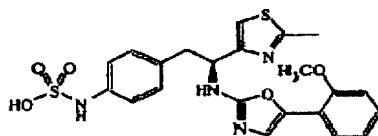


ácido (S)-4-(2-(4-((2-Metoxi-2-oxoetil)carbamoil)tiazol-5-ilamino)2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico: RMN ¹H (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,91 (s, 1H); 7,08 – 7,10 (m, 3H); 6,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 4,58 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H); 4,11 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,14 – 3,28 (m, 2H);

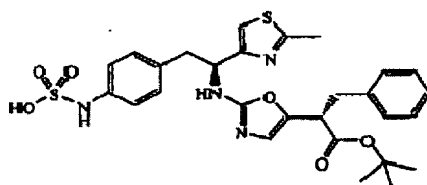
25 3,06 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).



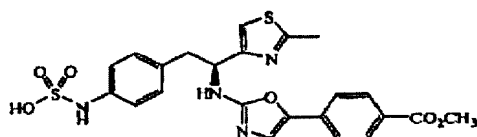
ácido (S)-4-(2-{5-[1-N-(2-Metoxi-2-oxoetilcarbamoil)-1-H-indol-3-il]oxazol-2-ilamino}-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,18 – 7,29 (m, 4H); 7,02 – 7,16 (m, 4H); 6,85 (s, 1H); 5,04 – 5,09 (m, 1H); 4,85 (s, 3H); 3,27 (dd, $J = 13,5$ e 8,1 Hz, 1H); 3,10 (m, $J = 13,5$ e 8,1 Hz, 1H); 2,69 (s, 3H).



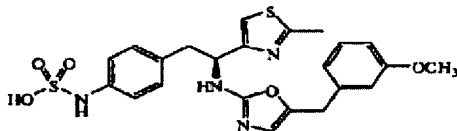
ácido 4-((S)-2-(5-(2-Metoxifenil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,52 (dd, $J = 7,5$ e 1,2 Hz, 1H); 6,95 – 7,24 (m, 10H); 5,04 – 5,09 (m, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,26 (dd, $J = 13,8$ e 8,4 Hz, 1H); 3,10 (dd, $J = 13,8$ e 8,4 Hz, 1H); 2,72 (s, 3H).



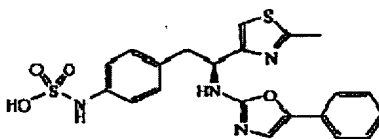
ácido 4-((S)-2-(5-((S)-1-(tert-Butoxicarbonil)-2-feniletil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,03 – 7,27 (m, 10H); 6,50 (s, 1H); 4,95 – 5,00 (m, 1H); 4,76 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H); 3,22 (dd, $J = 14,1$ e 6,9 Hz, 1H); 3,00 – 3,10 (m, 2H); 2,90 (dd, $J = 14,1$ e 6,9 Hz, 1H); 2,72 (s, 3H); 1,37 (s, 9H).



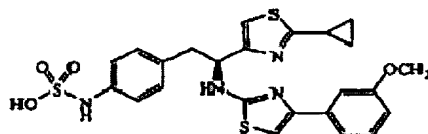
ácido (S)-{4-{2-[5-(4-Metoxicarbonil)fenil]oxazol-2-ilamino}-
2-(2-metiltiazol-4-il)etil}fenilsulfâmico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ
7,99 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,56 – 7,59 (m, 2H); 7,23 – 7,24 (m, 1H); 7,08 –
7,14 (m, 4H); 6,83 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H); 5,08 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 3,91(s,
5 3H); 3,25 – 3,35 (m, 1H); 3,09 – 3,313 (m, 1H); 2,73 (s, 3H).



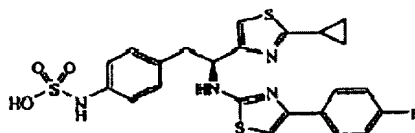
ácido (S)-4-(2-(5-(3-Metoxibenzil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-
metiltiazol-4-il)etil}fenilsulfâmico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,03 –
7,28 (m, 8H); 6,79 – 6,83 (m, 1H); 5,70 (s, 1H); 4,99 – 5,06 (m, 2H); 4,41
10 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H); 3,80(s, 3H); 3,27 – 3,37 (m, 1H); 3,03 – 3,315 (m, 1H);
2,71 (s, 3H).



ácido (S)-4-(2-(2-Metiltiazol-4-il)2-(5-feniloxazol-2-
ilamino)etil}fenil-sulfâmico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,45 (d, $J =$
15 8,7 Hz, 2H); 7,33 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,18 – 7,22 (m, 1H); 7,10 – 7,14 (m,
6H); 7,04 (s, 1H); 5,04 – 5,09 (m, 1H); 3,26 (dd, $J = 13,8$ e 6,3 Hz, 1H);
3,10 (dd, $J = 13,8$ e 6,3 Hz, 1H); 2,70 (s, 3H).



ácido 4-((S)-2-(2-Ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-(3-
20 metoxifenil)tiazol-2-ilamino)etil}fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,33
– 7,22 (m, 3H); 7,10 – 6,97 (m, 5H); 6,84 – 6,80 (m, 2H); 5,02 (t, 1H, $J =$
6,9 Hz); 3,82 (s, 1H); 3,18 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 2,36 (q, 1H, $J = 4,6$ Hz);
1,20 – 1,13 (m, 2H); 1,04 – 0,99 (m, 2H).

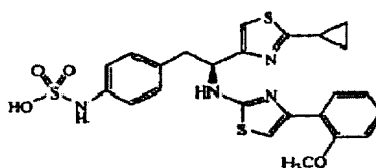


ácido

(S)-4-(2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-(4-(4-

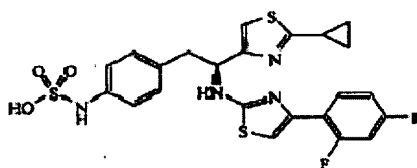
fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,79 –7,74 (m, 2H); 7,14 – 7,03 (m, 7H); 7,21 (s, 1H); 6,79 (s, 1H); 5,08 (t, 1H, J 5 = 6,6 Hz); 3,29 – 3,12 (m, 2H); 2,40 (q, J = 5,1 Hz); 1,23 – 1,18 (m, 2H);

1,08 – 1,02 (m, 2H).



ácido

4-((S)-2-(2-cicloproiltiazol-4-il)-2-(4-(2-

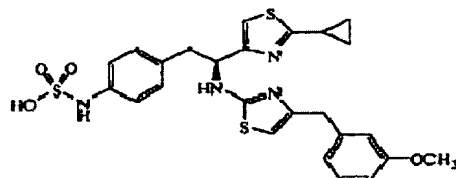
metoxifenil)tiazol-2-ilamino)etil)fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,8910 – 7,87 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 7,28 (t, 1H, J = 7,0 Hz); 7,10 – 6,96 (m, 8H);5,03 (t, 1H, J = 6,9 Hz); 3,90 (s, 1H); 3,19 (q, 2H, J = 6,6 Hz); 2,38 (q, 1H, J = 4,8 Hz); 1,21 – 1,14 (m, 2H); 1,06 – 1,00 (m, 2H).

ácido

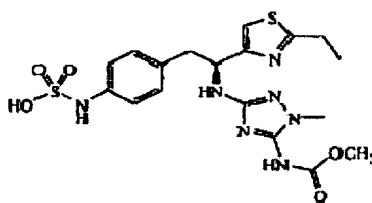
4-((S)-2-(2-cicloproiltiazol-4-il)-2-(4-(2,4-

15 difluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,06– 8,02 (q, 2H, J = 6,9 Hz); 7,12 – 6,95 (m, 7H); 6,88 (s, 1H); 5,11 (t, 1H, J = 6,9 Hz); 3,22 – 3,15 (m, 2H); 2,38 (q, 1H, J = 4,8 Hz); 1,22 – 1,15 (m,

2H); 1,06 – 1,02 (m, 2H).

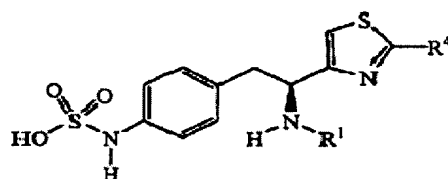


ácido (S)-4-(2-(4-(3-metoxibenzil)thiazol-2-ilamino)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico: RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,22 – 7,17 (m, 3H); 7,09 – 6,97 (m, 5H); 6,78 – 6,66 (m, 3H); 3,77 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,20 – 3,07 (m, 2H); 2,35 (q, 1H, $J = 4,8$ Hz); 1,19 – 1,13 (m, 2H);
5 1,03 – 1,01 (m, 2H).



éster metílico de ácido (S)-{5-[1-(2-Etiltiazol-4-il)-2-(4-sulfoaminofenil)etilamino]-2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il}carbâmico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 6,97 – 7,08 (m, 5H); 3,71 (s, 3H); 3,51 (s, 3H);
10 3,15 (dd, $J = 13,5$ e $6,3$ Hz, 1H); 3,02 – 3,07 (m, 3H); 1,40 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H).

O segundo aspecto da Categoria V da presente divulgação se refere a compostos que tenham a fórmula:



15 na qual R^1 é uma heteroarila substituída ou não substituída e R^4 é fenil substituído ou não substituído e heteroarila substituída ou não substituída conforme descrito aqui abaixo na Tabela X.

Tabela X

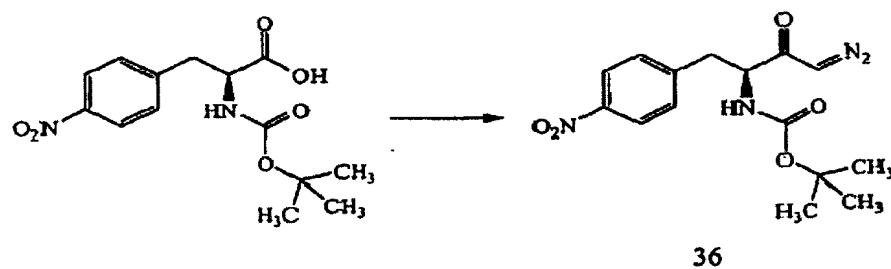
n°	R^4	R^1
471	fenil	4-(metoxicarbonil)thiazol-5-il
472	fenil	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]thiazol-5-il
473	fenil	5-[1-N-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-H-indol-3-il]oxazol-2-il

474	fenil	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-il
475	fenil	5-[(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-il
476	fenil	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-il
477	fenil	5-(3-metoxibenzil)oxazol-2-il
478	fenil	5-(4-fenil)oxazol-2-il
479	fenil	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-il
480	fenil	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-il
481	fenil	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-il
482	fenil	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-il
483	fenil	5-(3-metoxibenzil)tiazol-2-il
484	fenil	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-il
485	fenil	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il
486	tiofen-2-il	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-il
487	tiofen-2-il	4-[(2-metoksi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-il
488	tiofen-2-il	5-[1- <i>N</i> -(2-metoksi-2-oxoetil)-1- <i>H</i> -indol-3-il]oxazol-2-il
489	tiofen-2-il	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-il
490	tiofen-2-il	5-[(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-il
491	tiofen-2-il	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-il
492	tiofen-2-il	5-(3-metoxibenzil)oxazol-2-il
493	tiofen-2-il	5-(4-fenil)oxazol-2-il
494	tiofen-2-il	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-il
495	tiofen-2-il	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-il
496	tiofen-2-il	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-il
497	tiofen-2-il	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-il
498	tiofen-2-il	5-(3-metoxibenzil)tiazol-2-il
499	tiofen-2-il	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-il

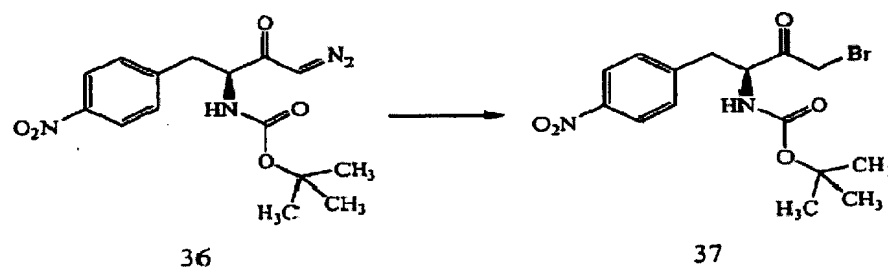
500	tiofen-2-il	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il
501	ciclopropil	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-il
502	ciclopropil	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-il
503	ciclopropil	5-[1- <i>N</i> -(2-metoxi-2-oxoetil)-1- <i>H</i> -indol-3-il]oxazol-2-il
504	ciclopropil	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-il
505	ciclopropil	5-[(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-il
506	ciclopropil	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-il
507	ciclopropil	5-(3-metoxibenzil)oxazol-2-il
508	ciclopropil	5-(4-fenil)oxazol-2-il
509	ciclopropil	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-il
510	ciclopropil	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-il
511	ciclopropil	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-il
512	ciclopropil	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-il
513	ciclopropil	5-(3-metoxibenzil)tiazol-2-il
514	ciclopropil	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-il
515	ciclopropil	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il

Os compostos de acordo com o segundo aspecto da Categoria V que compreendam uma unidade tiazol-4-il substituída ou não substituída como R¹ podem ser preparados de acordo com os procedimentos delineados nos Esquemas XIII, XIV e XV e descritos abaixo nos Exemplos 13, 14 e 15.

Esquema XIII

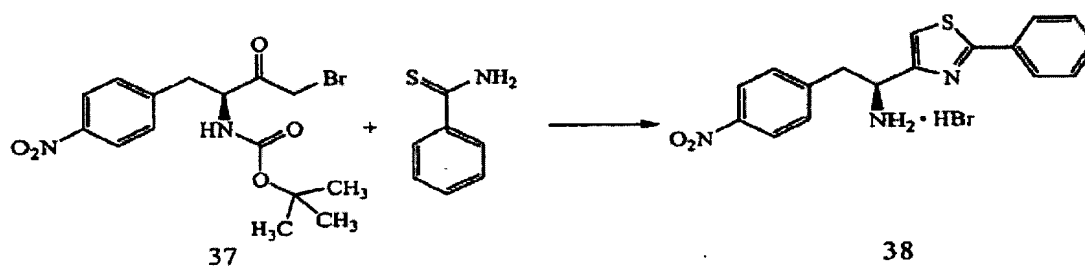


Reagentes e condições: (a) (i) (*iso*-butil)OCOCl, Et₃N, THF; 0°C, 20 min
(ii) CH₂N₂; 0°C a temp. amb. por 3 horas

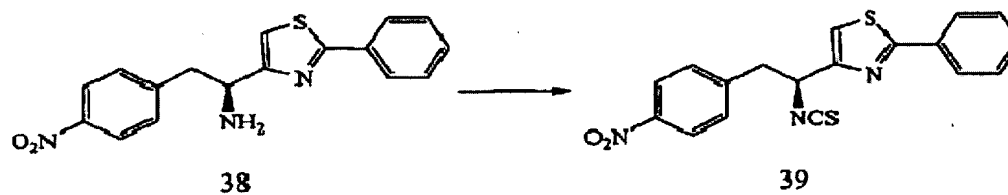


5

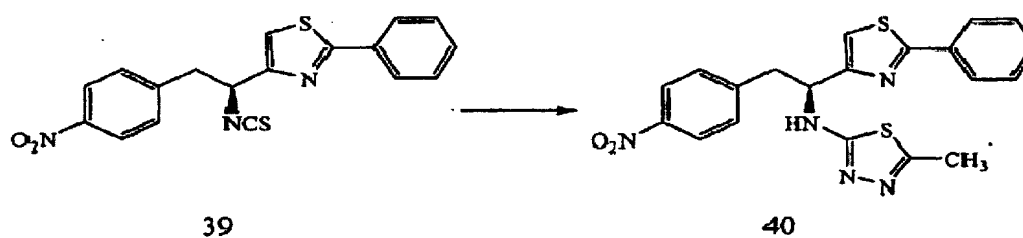
Reagentes e condições: (b) HBr 48%, THF; 0°C, 1,5 hrs.



Reagentes e condições: (c) CH₃CN; refluxo 2 hrs.

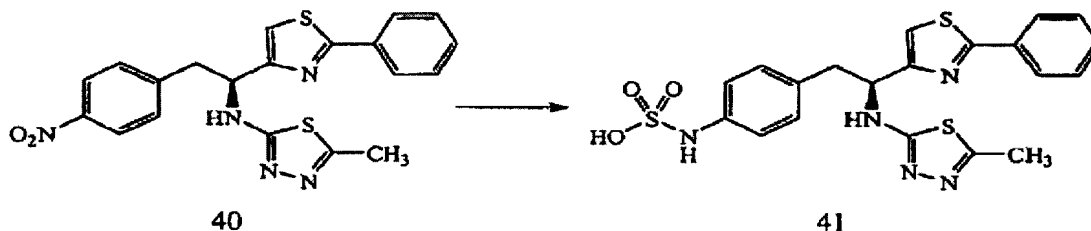


Reagentes e condições: (d) tiossogênio, CaCO₃, CCl₄, H₂O; t.a., 18 hrs.



Reagentes e condições: (e) (i) $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$, EtOH; refluxo, 2 hrs.

(ii) POCl_3 , t.a. 18 hrs.; 50°C 2 hrs.



Reagentes e condições: (f) (i) H_2 :Pd/C, MeOH; (ii) SO_3 -piridina, NH_4OH

5

EXEMPLO 13

ácido (S)-4-(2-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico (41)

Preparação de ácido [3-diazo-1-(4-nitrobenzil)-2-oxo-propil]-carbâmico tert-butil éster (36): a uma solução de ácido 2-(S)-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-nitrofenil)-propionico (1,20 g; 4,0 mmol) a 0°C em THF (20 ml) é adicionada trietilamina em gotas (0,61 ml; 4,4 mmol) seguida por *iso*-butil cloroformato (0,57 ml; 4,4 mmol). A mistura reativa é mexida a 0°C por 20 minutos e então filtrada. O filtrado é tratado com uma solução de éter de diazometano (~ 16 mmol) a 0°C . A mistura reativa é mexida na temperatura ambiente por 3 horas e concentrada. O resíduo é dissolvido em EtOAc e lavado sucessivamente com água e salmoura, seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado *in vacuo*. O resíduo resultante é purificado sobre sílica (hexano/EtOAc 2:1) para dar 1,1 g (rendimento 82%) do produto desejado como um sólido levemente amarelado. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 5,39 (s, 1H); 5,16 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H); 4,49 (s, 1H); 3,25 (dd, $J = 13,8$ e 6,6 Hz, 1H); 3,06 (dd, $J = 13,5$ e 6,9 Hz, 1H); 1,41 (s, 9H).

Preparação de ácido [3-bromo-1-(4-nitro-benzil)-2-oxo-propil]-carbâmico tert-butil éster (37): a uma solução de ácido [3-diazo-1-(4-nitrobenzil)-2-oxo-propil]-carbâmico tert-butil éster, 36, (0,350 g; 1,04 mmol) a 0°C e mTHF (5 ml) adiciona-se HBr aq. (0,14 ml; 1,25 mmol) em
 5 gotas. A mistura reativa é mexida a 0°C por 1,5 horas e extinguida a 0°C com Na₂CO₃ aquoso saturado. A mistura é extraída com EtOAc (3 x 25 ml) e os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura, secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados *in vacuo* para dar 0,400 g do produto desejado que é utilizado na próxima etapa sem purificação adicional. RMN
 10 ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 5,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 4,80 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H); 4,04 (s, 2H); 1,42 (s, 9H).

Preparação de sal de hidrobrometo de ácido (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etanamina (38): uma mistura de [3-bromo-1-(4-nitro-benzil)-2-oxo-propil]-carbâmico tert-butil éster, 37, (1,62 g; 4,17 mmol) e benzotioamida (0,630 g; 4,59 mmol), em CH₃CN (5 ml), é posta
 15 em refluxo por 24 horas. A mistura reativa é resfriada até a temperatura ambiente e éter dietílico (50 ml) é adicionado à solução e o precipitado que se forma é coletado por filtração. O sólido é seco sob vácuo para dar 1,059
 20 g (63%) do produto desejado. CL/EM+IES 326 (M+1).

Preparação de sal de hidrobrometo de ácido (S)-4-[1-isotiocianato-2-(4-nitrofenil)-etil]-2-feniltiazol (39): a uma solução de sal de hidrobrometo de ácido (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etanamina, 38, (2,03 g; 5 mmol) e CaCO₃ (1 g; 10 mmol) em CCl₄/água
 25 (10:7,5 ml) é adicionado tiofosgênio (0,46 ml; 6 mmol). A reação é mexida na temperatura ambiente por 18 horas e então diluída com CH₂Cl₂ e água. As camadas são separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na₂SO₄) e concentradas *in vacuo* para um resíduo que é purificado sobre sílica

(CH₂Cl₂) para dar 1,71 g (rendimento 93%) do produto desejado. IES+ EM 368 (M+1).

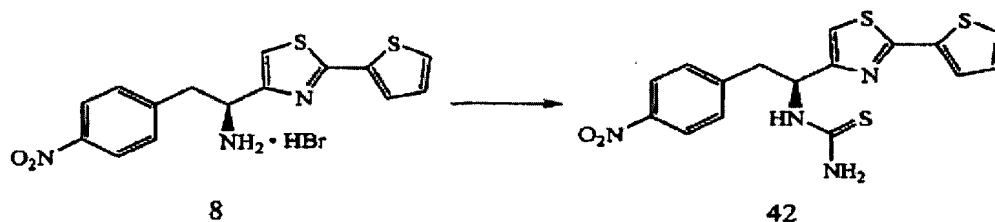
Preparação de (S)-5-metil-N-[2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina (40): uma solução de sal de hidrobrometo de ácido (S)-4-[1-isotiocianato-2-(4-nitrofenil)-etil]-2-feniltiazol, 39, (332 mg; 0,876 mmol) e hidrazida acética (65 mg; 0,876 mmol) em EtOH (5 ml) é posta em refluxo por 2 horas. O solvente é removido sob pressão reduzida, o resíduo é dissolvido em PCl₃ (3 ml) e a solução resultante é mexida na temperatura ambiente por 18 horas, e depois disso a solução é aquecida até 50°C por 2 horas. O solvente é removido *in vacuo* e o resíduo é dissolvido em EtOAc (40 ml) e a solução resultante é tratada com NaOH 1N até que o pH permanecesse em aproximadamente 8. A solução é extraída com EtOAc. As camadas aquosas combinadas são lavadas com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas, lavadas com calmoura, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas *in vacuo* para dar 0,345 g (rendimento 93%) do produto desejado como um sólido amarelo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,91 (m, 2H); 7,46 (m, 4H); 7,44 (s, 1H); 5,23 (m, 1H); 3,59 (m, 2H); 2,49 (s, 3H). IES+ EM 424 (M+1).

Preparação de ácido (S)-4-(2-(5-Metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico (41): (S)-5-metil-N-[2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina, 40, (0,404 g; 0,954 mmol) é dissolvida em MeOH (5 ml). Pd/C (50 mg; 10% p/p) é adicionado e a mistura é mexida sob uma atmosfera de hidrogênio até que a reação fosse considerada completa. A mistura reativa é filtrada através de uma camada de CELITE™ e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto bruto é dissolvido em piridina (4 ml) e tratada com SO₃-piridina (0,304 g; 1,91 mmol). A reação é mexida na temperatura ambiente por 5 minutos e depois disso uma solução 7% de NH₄OH (50 ml) é adicionada. A mistura é então concentrada e o resíduo resultante é purificado por CLAE

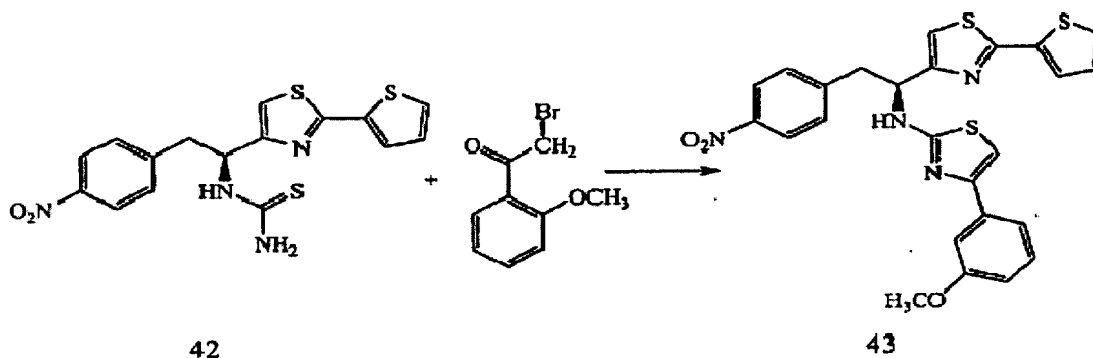
preparativa de fase reversa para dar 0,052 g (rendimento 11%) do produto desejado como o sal de amônio. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,00 – 7,97 (m, 2H); 7,51 – 7,47 (m, 3H); 7,23 (s, 1H); 7,11 – 7,04 (q, 4H, $J = 9,0$ Hz); 5,18 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 3,34 – 3,22 (m, 2H); 2,50 (s, 3H). IES- EM 472 (M-1).

5

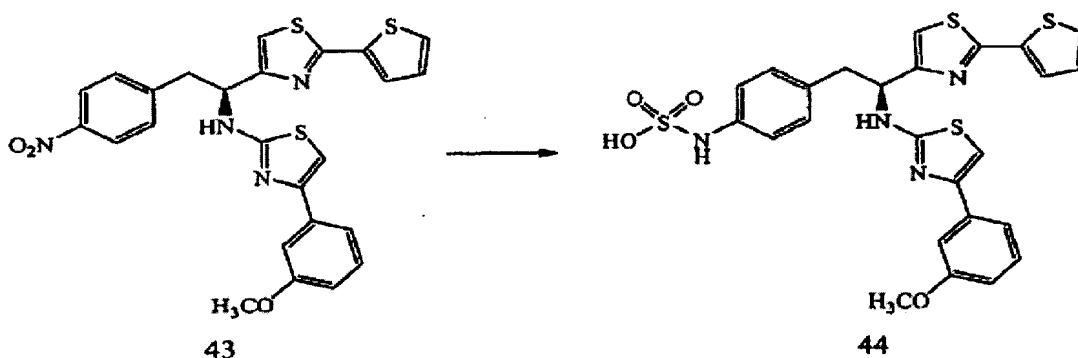
Esquema XIV



Reagentes e condições: (a) tiofosgênio, CaCO_3 , $\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$; t.a., 18 hrs.



Reagentes e condições: (b) CH_3CN , refluxo, 5 horas



10

Reagentes e condições: (c) (i) $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, MeOH; (ii) SO_3 -piridina, NH_4OH ; t.a., 18 hrs.

EXEMPLO 14

ácido 4-{(S)-2-[4-(2-Metoxifenil)thiazol-2-ilamino)-2-[2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il]etil}fenilsulfâmico (44)

15

Preparação de (S)-1-[1-(tiofen-2-iltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-tiouréia (42): a uma solução de sal de hidrobrometo de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(tiofen-2-iltiazol-4-il)etanamina, 8, (1,23 g; 2,98 mmol) e CaCO₃ (0,597 g; 5,96 mmol) em CCl₄/água (10 ml / 5 ml) é adicionado
 5 tiofosgênio (0,412 g; 3,58 mmol). A reação é mexida na temperatura ambiente por 18 horas e então diluída com CH₂Cl₂ e água. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na₂SO₄) e concentradas *in vacuo* para um resíduo que é subsequenteiramente tratado com amônia (0,5M
 10 em 1,4-dioxano; 29,4 ml; 14,7 mmol) que é purificado sobre sílica para dar 0,490 g do produto desejado como um sólido vermelho-marrom. IES+ EM 399 (M+1).

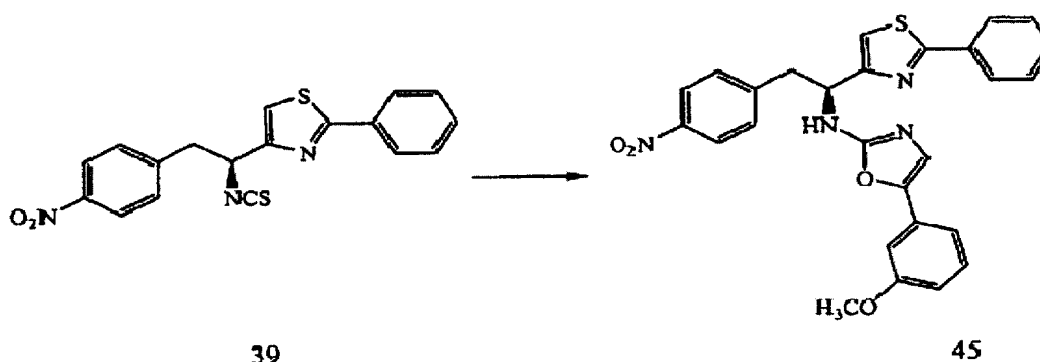
Preparação de 4-(2-metoxifenil)-N-{(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}tiazol-2-amina (43): (S)-1-[1-(tiofen-2-iltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-tiouréia, 42, (265 mg; 0,679 mmol) é tratada com
 15 bromo-2'-metoxiacetofenona (171 mg; 0,746 mmol) para dar 0,221 g do produto como um sólido amarelo. IES+ EM 521 (M+1).

Preparação de ácido 4-{(S)-2-[4-(2-metoxifenil)tiazol-2-ilamino)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfâmico (44): 4-(2-
 20 metoxifenil)-N-{(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}tiazol-2-amina, 43, (0,229 g) é dissolvida em 12 ml de MeOH. Uma quantidade catalítica de Pd/C (10% p/p) é adicionada e a mistura é mexida sob uma atmosfera de hidrogênio por 18 horas. A mistura reativa é filtrada através de uma camada de CELITE™ e o solvente é removido sob pressão
 25 reduzida. O produto bruto é dissolvido em 6 ml de piridina e tratado com SO₃-piridina (140 mg). A reação é mexida na temperatura ambiente por 5 minutos e depois disso 10 ml de uma solução 7% de NH₄OH é adicionada. A mistura é então concentrada e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de fase reversa para dar 0,033 g do produto desejado como o

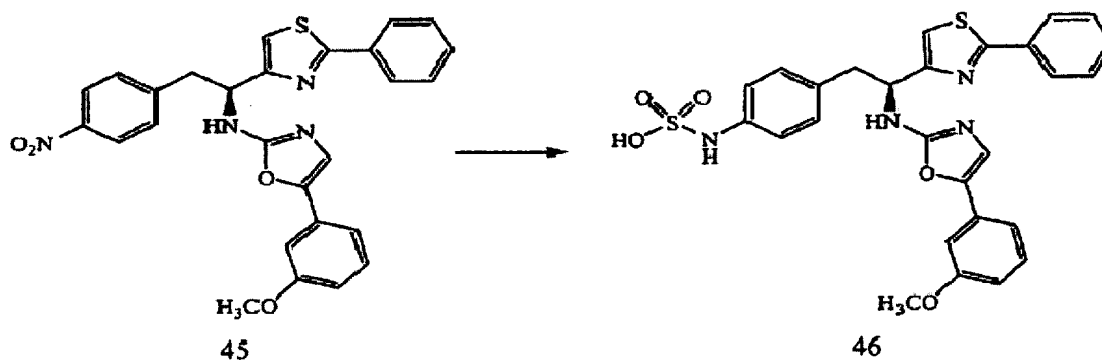
sal de amônio. RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,96 – 7,93 (m, 1H); 7,60 – 7,55 (m, 2H); 7,29 – 7,23 (m, 1H); 7,18 – 6,95 (m, 9H); 5,15 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz); 3,90 (s, 3H); 3,35 – 3,24 (m, 2H).

Os compostos de acordo com o segundo aspecto da Categoria V que compreendam uma unidade oxazol-2-il substituída ou não substituída como R^1 podem ser preparados pelo procedimento delineado no Esquema XV e descrito abaixo no Exemplo 15. O intermediário 39 pode ser preparado de acordo com o Esquema XIII e o Exemplo 13.

Esquema XV



Reagentes e condições: (a) 1-azido-1-(3-metoxifenil)etanona, PPh_3 , dioxano, 90°C , 20 minutos



Reagentes e condições: (b) (i) H_2 :Pd/C, MeOH; (ii) SO_3 -piridina, NH_4OH ; t.a., 18 hrs.

EXEMPLO 15

ácido 4-{(S)-2-[5-(3-Metoxifenil)oxazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfâmico (46)

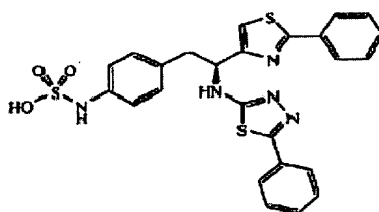
Preparação de [5-(3-metoxifenil)oxazol-2-il]-[2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil]amina (45): uma mistura de (S)-4-(isotiocianato-2-(4-nitrofenil)etil)-2-feniltiazol, 39, (300 mg; 0,81 mmol), 1-azido-1-(3-metoxifenil)etanona (382 mg; 2,0 mmol) e PPh₃ (0,8 g, ligação polimérica, ~ 3 mmol/g) em dioxano (6 ml) é aquecida a 90°C por 20 minutos. A solução de reação é esfriada até a temperatura ambiente e o solvente é removido *in vacuo*, e o resíduo resultante é purificado sobre sílica para dar 300 mg (rendimento 74%) do produto desejado como um sólido amarelo. RMN ¹H (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,92 – 7,99 (m, 2H); 7,42 – 7,47 (m, 3H); 7,22 – 7,27 (m, 3H); 6,69 – 7,03 (m, 4H); 6,75 – 6,78 (m, 1H); 5,26 (d, J = 6,3 Hz, 1H); 3,83 (s, 4H); 3,42 – 3,45 (m, 2H).

Preparação de ácido 4-{(S)-2-[5-(3-Metoxifenil)oxazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfâmico (46): [5-(3-metoxifenil)oxazol-2-il]-[2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil]amina, 45, (300 mg; 0,60 mmol) é dissolvida em MeOH (15 ml). Uma quantidade catalítica de Pd/C (10% p/p) é adicionada e a mistura é mexida sob uma atmosfera de hidrogênio por 18 horas. A mistura reativa é filtrada através de uma camada de CELITE™ e o solvente é removido sob pressão reduzida. O produto bruto é dissolvido em piridina (10 ml) e tratado com SO₃-piridina (190 mg; 1,2 mmol). A reação é mexida na temperatura ambiente por 5 minutos e depois disso uma solução 7% de NH₄OH é adicionada. A mistura é então concentrada e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de fase reversa para dar 0,042 g do produto desejado como o sal de amônio. RMN ¹H (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,46 – 7,50 (m, 3H); 7,23 – 7,29 (m, 3H); 6,78 (dd, J = 8,4 e 2,4 Hz, 1H); 5,16 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,29 – 3,39 (m, 1H); 3,17 (dd, J = 13,8 e 8,1 Hz, 1H).

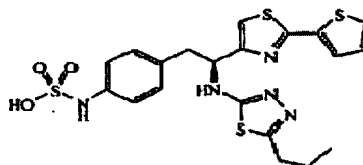
Além da preparação de compostos que abrangem a Categoria V da presente divulgação, os compostos da presente divulgação que

compreendam unidades R^1 que tenham unidades não exemplificadas podem ser preparadas modificando-se os procedimentos descritos aqui acima. Por exemplo, compostos da Categoria V compreendendo unidades [1,2,4]triazol-3-il podem ser preparados.

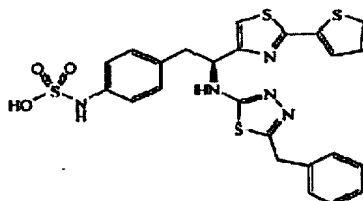
- 5 A seguir são dados exemplos não limitativos do segundo aspecto da Categoria V da presente divulgação.



- ácido (S)-4-(2-(5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)-fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD) δ 7,97 – 7,94 (m, 2H);
 10 7,73 – 7,70 (m, 2H); 7,44 – 7,39 (m, 6H); 7,25 (s, 1H); 7,12 (s, 4H); 5,29 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz); 3,35 – 3,26 (m, 2H).

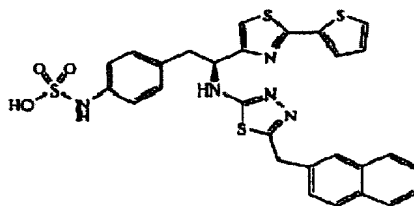


- ácido 4-((S)-2-(5-Propil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD) δ 7,59 – 7,54 (m, 2H); 7,17 – 7,03 (m, 6H); 5,13 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 3,32 – 3,13 (m, 2H);
 15 2,81 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz); 1,76 – 1,63 (h, 6H, $J = 7,4$ Hz); 0,97 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

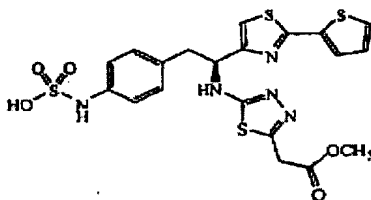


- ácido 4-((S)-2-(5-Benzil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD) δ (m, 2H); 7,49 – 7,45 (m, 2H); 7,26 –
 20

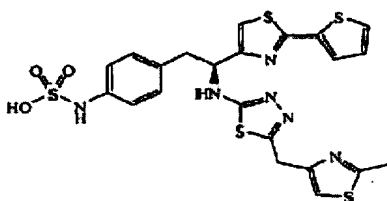
7,16 (m, 5H); 7,05 – 6,94 (m, 6H); 5,04 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz); 4,07 (s, 2H); 3,22 – 3,04 (m, 2H).



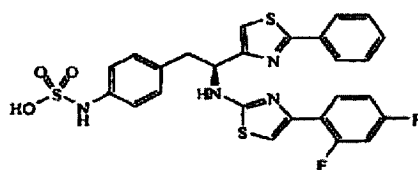
ácido 4-((*S*)-2-(5-(Naftalen-1-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD) δ 8,08 – 8,05 (m, 1H); 7,89 – 7,80 (m, 2H); 7,55 – 7,43 (m, 6H); 7,11 – 7,00 (m, 6H); 5,08 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz); 4,63 (s, 2H); 3,26 – 3,08 (m, 2H).



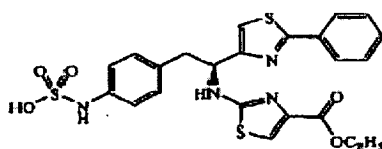
ácido 4-((*S*)-2-(5-((Metoxicarbonil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD) δ 7,48 – 7,44 (m, 2H); 7,03 – 6,92 (m, 6H); 5,02 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 4,30 (s, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,22 – 3,02 (m, 2H).



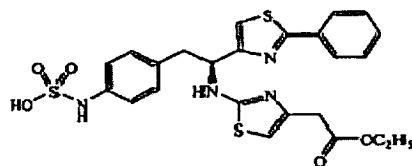
ácido 4-((*S*)-2-(5-((2-Metiltiazol-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD) δ 7,60 – 7,56 (m, 2H); 7,19 (s, 1H); 7,15 – 7,12 (m, 2H); 7,09 – 7,03 (q, 4H, $J = 8,7$ Hz); 5,14 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 4,28 (s, 2H); 3,33 – 3,14 (m, 2H); 2,67 (s, 3H).



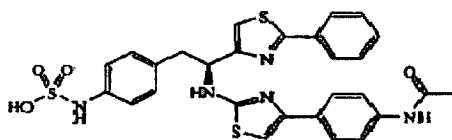
ácido 4-{(S)-2-[4-(2,4-Difluorofenil)thiazol-2-ilamino]-2-[2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il]etil}fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD) δ 8,06 – 8,02 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz); 7,59 – 7,54 (m, 2H); 7,16 – 7,08 (m, 6H); 7,01 – 6,88 (m, 4H); 5,20 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz); 3,36 – 3,17 (m, 2H).



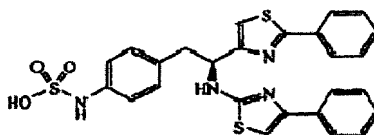
ácido (S)-4-{2-[4-(Etoxicarbonil)thiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD) δ 8,02 – 7,99 (m, 2H); 7,54 – 7,45 (m, 4H); 7,26 (s, 1H); 7,08 (s, 4H); 5,26 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz); 3,38 – 3,18 (m, 2H); 1,36 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).



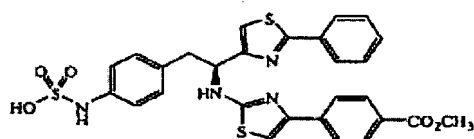
ácido (S)-4-{2-[4-(2-Etoxi-2-oxoetil)thiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD) δ 7,96 (m, 2H); 7,50 – 7,46 (m, 3H); 7,21 (s, 1H); 7,10 – 7,04 (m, 4H); 6,37 (s, 1H); 5,09 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz); 4,17 – 4,10 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,54 (s, 2H); 3,35 – 3,14 (m, 2H); 1,22 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).



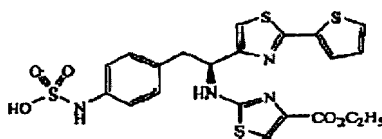
ácido (S)-4-{2-[4-(4-acetamidofenil)thiazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD) δ 8,11 (m, 2H); 7,82 – 7,80 (m, 2H); 7,71 – 7,61 (m, 6H); 7,40 (s, 1H); 7,23 (s, 4H); 5,32 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz); 3,51 – 3,35 (m, 2H); 2,28 (s, 3H).



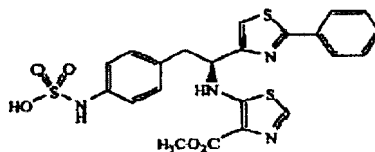
ácido (S)-4-{2-[4-pheniltiazol-2-ilamino-2-(2-pheniltiazol-4-il)etil]}fenil-sulfâmico: ^1H (CD_3OD) δ 8,03 – 7,99 (m, 2H); 7,75 – 7,72 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,53 – 7,48 (m, 3H); 7,42 (m, 4H); 7,12 (s, 4H); 6,86 (s, 1H); 5,23 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz); 3,40 – 3,27 (m, 2H).



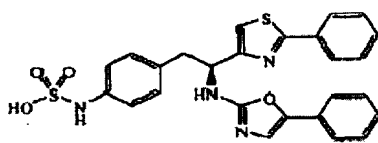
ácido (S)-4-{2-[4-(4-(metoxycarbonil)fenil)tiazol-2-ilamino-2-(2-pheniltiazol-4-il)etil]}fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD) δ 8,04 – 8,00 (m, 4H); 7,92 – 7,89 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 7,53 – 7,49 (m, 3H); 7,30 (s, 1H); 7,15 (s, 4H); 7,05 (s, 1H); 5,28 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz); 3,93 (s, 3H); 3,35 – 3,24 (m, 2H).



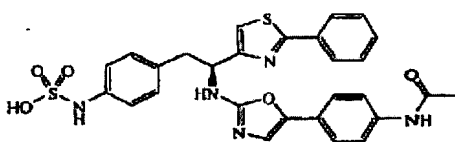
ácido 4-{(S)-2-[4-(Etoxicarbonil)tiazol-2-ilamino]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil]}fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD) δ 7,43 – 7,38 (m, 2H); 7,26 (s, 1H); 7,00 – 6,94 (m, 3H); 6,89 (s, 4H); 5,02 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz); 4,16 – 4,09 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,14 – 2,94 (m, 2H); 1,17 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).



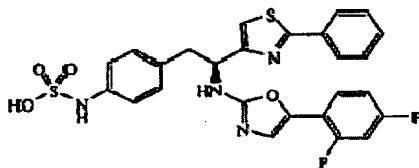
ácido (S)-4-[2-(4-(Metoxycarbonil)tiazol-5-ilamino)-2-(2-pheniltiazol-4-il)etil]}fenilsulfâmico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,97 – 8,00 (m, 3H); 7,48 – 7,52 (m, 3H); 7,22 (s, 1H); 7,03 – 7,13 (m, 4H); 4,74 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,28–3,42 (m, 2H).



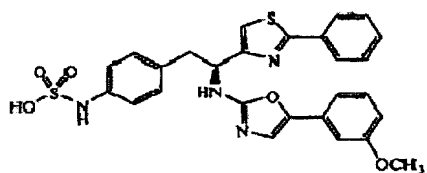
ácido (S)-4-[2-(5-Feniloxazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil]fenilsulfâmico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,94 – 7,96 (m, 2H); 7,45 – 7,49 (m, 5H); 7,32 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,12 (s, 1H); 7,05 (s, 1H); 5,15 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H); 3,34 (dd, $J = 14,1$ e 8,4 Hz, 1H); 3,18 (dd, $J = 14,1$ e 8,4 Hz, 1H).



ácido (S)-4-{2-[5-(4-Acetamidofenil)oxazol-2-ilamino]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfâmico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,92 – 7,94 (m, 2H); 7,55 – 7,58 (m, 2H); 7,39 – 7,50 (m, 5H); 7,26 (s, 1H); 7,12 (s, 4H); 7,02 (s, 1H); 5,14 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 3,13 – 3,38 (m, 2H); 2,11 (s, 3H).

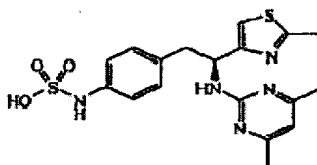


ácido 4-((S)-2-(5-(2,4-Difluorofenil)oxazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,97 – 7,99 (m, 2H); 7,54 – 7,62 (m, 1H); 7,45 – 7,50 (m, 3H); 7,28 (s, 1H); 7,12 (s, 4H); 6,97 – 7,06 (m, 3H); 5,15 – 5,20 (m, 1H); 3,28 – 3,40 (m, 1H); 3,20 (dd, $J = 13,8$ e 8,4 Hz, 1H).

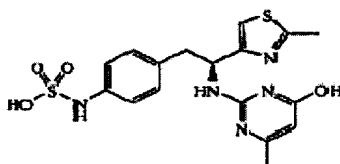


ácido 4-{(S)-2-[5-(3-Metoxifenil)oxazol-2-ilamino)-2-[(2-tiofen-2-il) tiazol-4-il]etil}fenilsulfâmico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ

7,55 – 7,60 (m, 2H); 7,26 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,04 – 7,15 (m, 8H); 6,77 – 6,81 (m, 1H); 5,10 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,29 – 3,36 (m, 1H); 3,15 (dd, $J = 14,1$ e $8,4$ Hz, 1H).

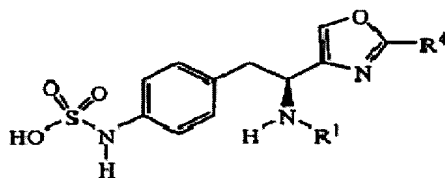


- 5 ácido (*S*)-4-[2-(4,6-Dimetilpirimidin-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil]fenilsulfâmico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,00 – 7,10 (m, 5H); 6,44 (s, 1H); 5,50 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 3,04 – 3,22 (m, 2H); 2,73 (s, 3H); 2,27 (s, 6H).



- 10 ácido (*S*)-4-[2-(4-Hidroxi-6-metilpirimidina-2-ilamino)-2-(2-metiltiazol-4-il)etil]fenilsulfâmico: RMN ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,97 – 7,10 (m, 4H); 5,61 (s, 1H); 5,40 – 5,49 (m, 1H); 3,10 – 3,22 (m, 2H); 2,73 (s, 3H); 2,13 (s, 3H).

- 15 O primeiro aspecto da Categoria VI da presente divulgação se refere a compostos que tenham a fórmula:



na qual R^1 é heteroarila e R^4 é listado aqui abaixo na Tabela XI.

20

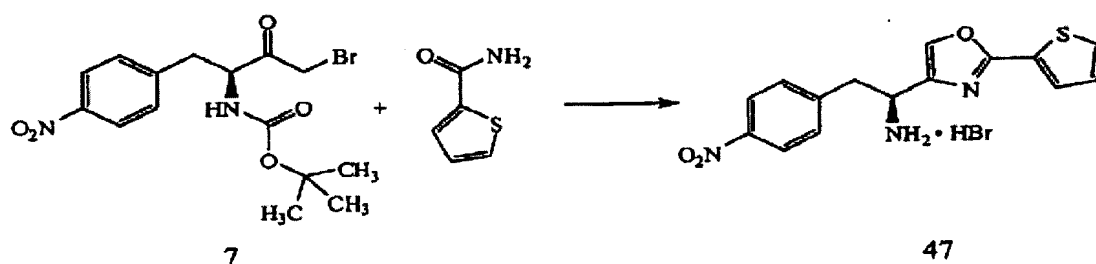
Tabela XI

n°	R^4	R^1
-----------	--------------	--------------

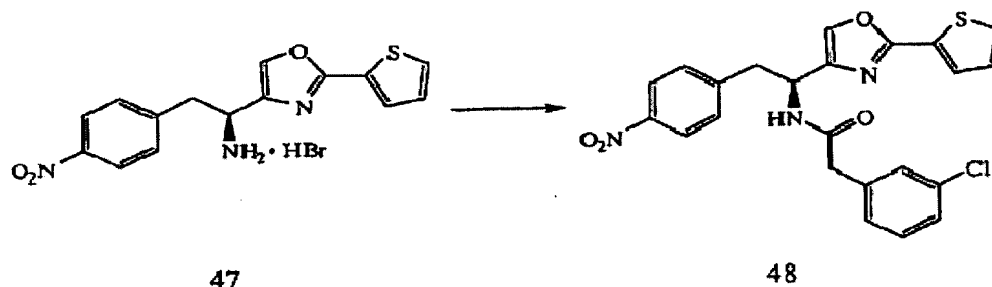
516	fenil	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-il
517	fenil	4-[(2-metoksi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-il
518	fenil	5-[1- <i>N</i> -(2-metoksi-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]oxazol-2-il
519	fenil	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-il
520	fenil	5-[(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-il
521	fenil	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-il
522	fenil	5-(3-metoxibenzil)oxazol-2-il
523	fenil	5-(4-fenil)oxazol-2-il
524	fenil	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-il
525	fenil	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-il
526	fenil	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-il
527	fenil	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-il
528	fenil	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-il
529	fenil	5-(3-metoxibenzil)tiazol-2-il
530	fenil	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il
531	tiofen-2-il	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-il
532	tiofen-2-il	4-[(2-metoksi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-il
533	tiofen-2-il	5-[1- <i>N</i> -(2-metoksi-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]oxazol-2-il
534	tiofen-2-il	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-il
535	tiofen-2-il	5-[(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-il
536	tiofen-2-il	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-il
537	tiofen-2-il	5-(3-metoxibenzil)oxazol-2-il
538	tiofen-2-il	5-(4-fenil)oxazol-2-il
539	tiofen-2-il	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-il
540	tiofen-2-il	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-il
541	tiofen-2-il	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-il

542	tiofen-2-il	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-il
543	tiofen-2-il	5-(3-metoxibenzil)tiazol-2-il
544	tiofen-2-il	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-il
545	tiofen-2-il	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il
546	ciclopropil	4-(metoxicarbonil)tiazol-5-il
547	ciclopropil	4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-il
548	ciclopropil	5-[1- <i>N</i> -(2-metoxi-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]oxazol-2-il
549	ciclopropil	5-(2-metoxifenil)oxazol-2-il
550	ciclopropil	5-[(<i>S</i>)-1-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-il
551	ciclopropil	5-[4-(metilcarboxi)fenil]oxazol-2-il
552	ciclopropil	5-(3-metoxibenzil)oxazol-2-il
553	ciclopropil	5-(4-fenil)oxazol-2-il
554	ciclopropil	5-(2-metoxifenil)tiazol-2-il
555	ciclopropil	5-(3-metoxifenil)tiazol-2-il
556	ciclopropil	5-(4-fluorofenil)tiazol-2-il
557	ciclopropil	5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-il
558	ciclopropil	5-(3-metoxibenzil)tiazol-2-il
559	ciclopropil	4-(3-metoxifenil)tiazol-2-il
560	ciclopropil	4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il

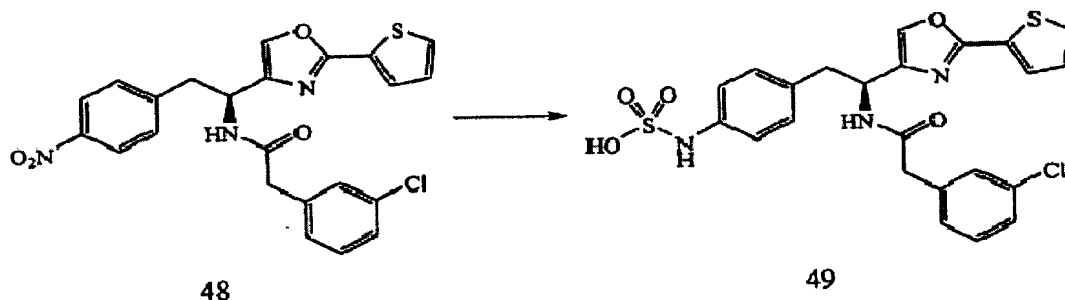
Os compostos de acordo com o primeiro aspecto da Categoria VI podem ser preparados pelo procedimento delineado no Esquema XVI e descritos aqui abaixo no Exemplo 16.



Reagentes e condições: (a) CH₃CN; refluxo 2 hrs.



Reagentes e condições: (b) (3-Cl)C₆H₄CO₂H, EDCI, HOBt, DIPEA, DMF; t.a., 18 hrs.



Reagentes e condições: (c) (i) H₂/Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-piridina, NH₄OH, t.a., 18 hrs.

EXEMPLO 16

ácido 4-((S)-2-(2-(3-clorofenil)acetamido)-2-(2-(tiofen-2-il)oxazol-4-il)etil)fenilsulfâmico (49)

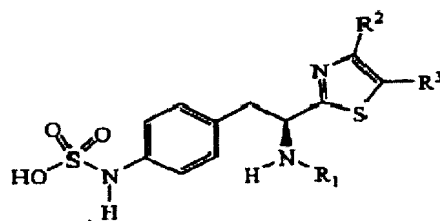
Preparação de sal de hidrobrometo de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-[(tiofen-2-il)oxazol-4-il]etanamina (47): uma mistura de (S)-tert-butil 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato, 7, (38,7 g; 100 mmol), e tiofen-2-carboxamida (14 g; 110 mmol) (disponível por Alfa Aesar) em CH₃CN (500 ml) é posta em refluxo por 5 horas. A mistura reativa é resfriada até a temperatura ambiente e éter dietílico (200 ml) é adicionado à solução. O precipitado que se forma é coletado por filtração. O sólido é

seco sob vácuo para dar o produto desejado que pode ser utilizado na próxima etapa sem purificação.

Preparação de 2-(3-clorofenil)-N-[(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)oxazol-4-il]etil]acetamida (48): a uma solução de HBr de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-[(tiofen-2-il)oxazol-4-il]etanamina, 47, (3,15 g; 10 mmol), ácido 3-clorofenil-acético (1,70 g; 10 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,70 g; 5,0 mmol) em DMF (50 ml) a 0°C, adiciona-se 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (1,90 g; 10 mmol) seguida por trietilamina (4,2 ml; 30 mmol). A mistura é mexida a 0°C por 30 minutos e então na temperatura ambiente por um dia. A mistura reativa é diluída com água e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com HCl aquoso 1N, NaHCO₃ aquoso 5%, água e salmoura, e seca sobre Na₂SO₄. O solvente é removido in vacuo para dar o produto desejado que é utilizado sem purificações adicionais.

Preparação de ácido 4-((S)-2-(2-(3-clorofenil)acetamido)-2-(2-(tiofen-2-il)oxazol-4-il)etil)fenilsulfâmico (49): 2-(3-clorofenil)-N-[(S)-2-(4-nitrofenil)-1-[2-(tiofen-2-il)oxazol-4-il]etil]acetamida, 48, (3 g) é dissolvida em MeOH (4 ml). Uma quantidade catalítica de Pd/C (10% p/p) é adicionada e a mistura é mexida sob uma atmosfera de hidrogênio por 18 horas. A mistura reativa é filtrada através de uma camada de CELITE™ e o solvente é removido sob pressão reduzida. O produto bruto é dissolvido em piridina (12 ml) e tratado com SO₃-piridina (0,157 g). A reação é mexida na temperatura ambiente por 5 minutos e depois disso uma solução de NH₄OH 7% é adicionada. A mistura é então concentrada e o resíduo resultante pode ser purificado por cromatografia de fase reversa para dar o produto desejado como o sal de amônio.

O segundo aspecto da Categoria VI da presente divulgação se refere a compostos que tenham a fórmula:



na qual R^1 é arila, e R^2 e R^3 são listados aqui abaixo na Tabela

XII.

Tabela XII

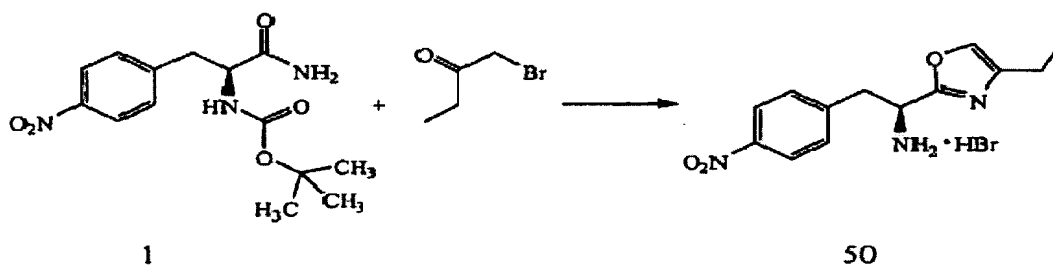
n°	R^2	R^3	R^1
561	metil	hidrogênio	fenil
562	metil	hidrogênio	benzil
563	metil	hidrogênio	2-fluorofenil
564	metil	hidrogênio	3-fluorofenil
565	metil	hidrogênio	4-fluorofenil
566	metil	hidrogênio	2-clorofenil
567	metil	hidrogênio	3-clorofenil
568	metil	hidrogênio	4-clorofenil
569	etil	hidrogênio	fenil
570	etil	hidrogênio	benzil
571	etil	hidrogênio	2-fluorofenil
572	etil	hidrogênio	3-fluorofenil
573	etil	hidrogênio	4-fluorofenil
574	etil	hidrogênio	2-clorofenil
575	etil	hidrogênio	3-clorofenil
576	etil	hidrogênio	4-clorofenil
577	tien-2-il	hidrogênio	fenil
578	tien-2-il	hidrogênio	benzil

579	tien-2-il	hidrogênio	2-fluorofenil
580	tien-2-il	hidrogênio	3-fluorofenil
581	tien-2-il	hidrogênio	4-fluorofenil
582	tien-2-il	hidrogênio	2-clorofenil
583	tien-2-il	hidrogênio	3-clorofenil
584	tien-2-il	hidrogênio	4-clorofenil

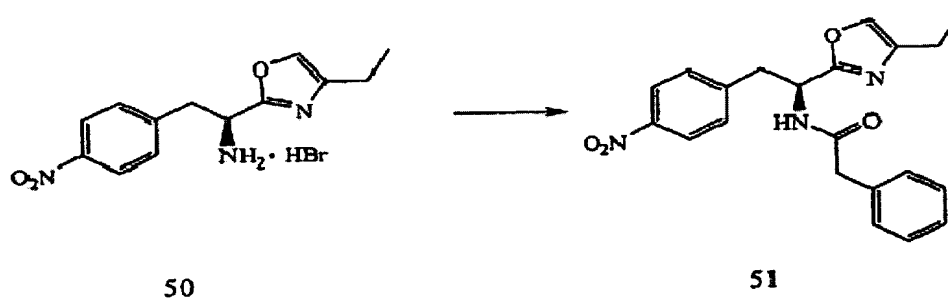
Os compostos de acordo com o segundo aspecto da Categoria VI podem ser preparados de acordo com o procedimento delineado no Esquema XVII e descrito no Exemplo 17 abaixo.

5

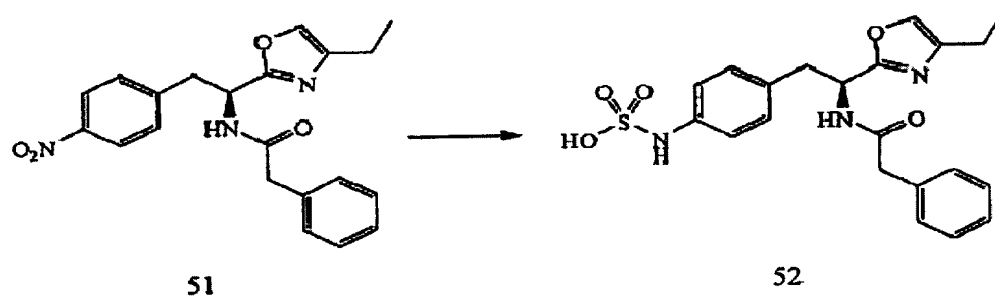
Esquema XVII



Reagentes e condições: (a) CH₃CN; refluxo, 2 hrs.



Reagentes e condições: (b) C₆H₄CO₂H, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; t.a., 18 hrs.



10

Reagentes e condições: (c) (i) H₂:Pd/C, MeOH; (ii) SO₃-piridina, NH₄OH, t.a., 18 hrs.

EXEMPLO 17

ácido {4-[2-(*S*)-(4-Etiloxazol-2-il)-2-fenilacetilaminoetil]-fenil}sulfâmico (52)

5 *Preparação de (S)-1-(4-etiloxazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etanamina (50)*: uma mistura de ácido [1-(*S*)-carbamoil-2-(4-nitrofenil)etil-carbâmico *tert*-butil éster, 1, (10 g; 32,3 mmol) e 1-bromo-2-butanona (90%; 4,1 ml; 36 mmol) em CH₃CN (500 ml) é posta em refluxo
10 por 18 horas. A mistura reativa é resfriada até a temperatura ambiente e éter dietílico é adicionado à solução e o precipitado que se forma é removido por filtração e é utilizado sem purificações adicionais.

Preparação de N-[1-(4-etiloxazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenil-acetamida (51): a uma solução de (*S*)-1-(4-etiloxazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etanamina, 50, (2,9 g; 11 mmol), ácido fenilacético (1,90 g; 14
15 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,94 g; 7,0 mmol) em DMF (10 ml) a 0°C, adiciona-se 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (2,68 g; 14 mmol) seguida por trietilamina (6,0 ml; 42 mmol). A mistura é mexida a 0°C por 30 minutos e depois na temperatura ambiente
20 por um dia. A mistura reativa é diluída com água e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com HCl aquoso 1N, NaHCO₃ aquoso 1N, água e salmoura, e seca sobre Na₂SO₄. O solvente é removido *in vacuo* para dar o produto desejado que é utilizado sem purificações adicionais.

*Preparação de ácido {4-[2-(*S*)-(4-Etiloxazol-2-il)-2-fenilacetilaminoetil]-fenil}sulfâmico (52)*: N-[1-(4-etiloxazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenil-acetamida, 51, (0,260 g) é dissolvida em MeOH (4
25 ml). Uma quantidade catalítica de Pd/C (10% p/p) é adicionada e a mistura é mexida sob uma atmosfera de hidrogênio por 18 horas. A mistura reativa é filtrada através de uma camada de CELITE™ e o solvente é removido

sob pressão reduzida. O produto bruto é dissolvido em piridina (12 ml) e tratado com SO₃-piridina (0,177 g; 1,23). A reação é mexida na temperatura ambiente por 5 minutos e depois disso uma solução de NH₄OH 7% (10 ml) é adicionada. A mistura é então concentrada e o resíduo
5 resultante é purificado por cromatografia de fase reversa para dar o produto desejado como o sal de amônio.

A regulação da HPTP- β fornece um método para modular a atividade de tirosina quinase Tie-2 receptora da angiopoietina, e desse modo mediar, afetar ou de outra forma controlar estados de doença
10 relacionados à angiogênese quando a angiogênese for regulada inapropriadamente pelo corpo humano. Os compostos da presente divulgação servem como um método para fornecer a regulação da angiogênese. Desta forma, a presente divulgação aborda diversas necessidades médicas não satisfeitas, dentre outras:

15 1) Oferece composições eficazes como inibidoras de proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP- β); e desse modo oferece um método para regular a angiogênese em um mal no qual a angiogênese seja elevada;

20 2) Oferece composições eficazes como inibidoras de proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP- β); e desse modo oferece um método para regular a angiogênese em um mal; e

25 3) Oferece composições eficazes como inibidoras de proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP- β); e desse modo oferece um método para regular a angiogênese em um mal no qual a angiogênese seja diminuída.

Para os propósitos da presente divulgação, o termo “regular” é definido incluindo, porém não se limitando, a regulação por aumento ou por diminuição, o ajustamento, geração de ordem ou uniformidade,

governo, ou o direcionamento de vários meios. Em um aspecto, um anticorpo pode ser utilizado em um método para o tratamento de um “mal de angiogênese elevada” ou de um “mal de angiogênese reduzida”. Como utilizado aqui, um “mal de angiogênese elevada” é um mal que envolva
5 angiogênese indesejável ou elevada na manifestação biológica da doença, do mal, e/ou da condição; no desenvolvimento biológico que leva ao mal; ou como um sintoma do mal. De forma semelhante, o “mal de angiogênese reduzida” é um mal que envolva angiogênese desejada ou reduzida nas manifestações biológicas. Este “envolvimento” da angiogênese em um mal
10 de angiogênese elevada/reduzida inclui, mas não se limita, ao seguinte:

1. A angiogênese como uma “causa” do mal ou da manifestação biológica, seja quando o nível de angiogênese é elevado ou reduzido geneticamente, por infecção, autoimunidade, trauma, causas bioquímicas, estilo de vida, ou por algumas outras causas.
- 15 2. A angiogênese como parte da manifestação observável da doença ou do mal. Ou seja, a doença ou o mal é mensurável em termos da angiogênese elevada ou reduzida. De um ponto de vista clínico, a angiogênese indica a doença; contudo, a angiogênese não precisa ser a “maior marca” da doença ou do mal.
- 20 3. A angiogênese é parte do desenvolvimento bioquímico ou celular que resulta na doença ou no mal. Neste caso, a regulação da angiogênese pode interromper o desenvolvimento, e pode controlar a doença. Exemplos não limitativos de males regulados por angiogênese que podem ser tratados pela presente divulgação são aqui descritos abaixo.

25 FORMULAÇÕES

A presente divulgação também se refere a composições ou formulações que compreendam um ou mais inibidores da proteína tirosina

fosfatase beta humana (HPTP- β) como revelado aqui. Em geral, as composições reveladas compreendem:

5 a) uma quantidade eficaz de um ou mais ácidos fenilsulfâmicos ou sais destes de acordo com a presente divulgação que sejam eficazes como inibidores da proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP- β); e

b) um ou mais excipientes.

10 Para os propósitos da presente divulgação, os termos “excipiente” e “portador” são utilizados como sinônimos ao longo da descrição da presente divulgação e tais termos são definidos aqui como “ingredientes que sejam utilizados na prática da formulação de composições farmacêuticas seguras e eficazes”.

15 O formulador entenderá que os excipientes são utilizados principalmente para servir uma quantidade segura, estável e farmacêutica funcional, não apenas como parte do veículo geral da distribuição, mas também como um meio de se obter uma absorção eficaz pelo recipiente do ingrediente ativo. Um excipiente pode preencher um papel simples e direto como o de ser um preenchedor inerte, ou um excipiente como utilizado aqui pode ser parte de um sistema estabilizador de pH ou de revestimento para 20 assegurar uma entrega segura dos ingredientes ao estômago. O formulador pode também tirar vantagem do fato de que os compostos da presente divulgação possuem potências celulares e propriedades farmacocinéticas melhoradas, assim como uma melhor biodisponibilidade.

Exemplos não limitativos das composições revelados incluem:

25 a) de aproximadamente 0,001 mg até aproximadamente 1000 mg de um ou mais ácidos fenilsulfâmicos ou sais destes de acordo com a presente divulgação; e

b) um ou mais excipientes.

Um outro exemplo das composições reveladas inclui:

a) de aproximadamente 0,01 mg até aproximadamente 100 mg de um ou mais ácidos fenilsulfâmicos ou sais destes de acordo com a presente divulgação; e

5 b) um ou mais excipientes.

Mais um exemplo das composições reveladas inclui:

a) de aproximadamente 0,1 mg até aproximadamente 10 mg de um ou mais ácidos fenilsulfâmicos ou sais destes de acordo com a presente divulgação; e

10 b) um ou mais excipientes.

A expressão “quantidade eficaz”, como utilizada aqui, significa “uma quantidade de um ou mais ácidos fenilsulfâmicos, dada em doses eficazes e por períodos de tempo necessários para se obter o resultado desejado ou terapêutico”. Uma quantidade eficaz pode variar de acordo com fatores conhecidos na técnica, tais como o estágio da doença, idade, sexo, e peso do ser humano ou animal a ser tratado. Embora regimes de dosagens particulares possam ser descritos em exemplos aqui, uma pessoa versada na arte poderá perceber que o esquema de dosagem pode ser alterado para fornecer a reação terapêutica ideal. Portanto, não é possível especificar uma “quantidade eficaz” exata. Por exemplo, diversas doses divididas podem ser administradas diariamente ou a dose pode ser proporcionalmente reduzida como indicado segundo as exigências da situação terapêutica. Além disso, as composições da presente divulgação podem ser administradas tão freqüentemente quanto for necessário para se atingir a quantidade terapêutica.

15

20

25

MÉTODO DE UTILIZAÇÃO

A presente divulgação se refere a métodos para regular a angiogênese em um ser humano, compreendendo a administração a um ser humano de um ou mais dos compostos revelados.

5 Um exemplo dos métodos revelados inclui um método para tratar um mal regulado por angiogênese em um sujeito, onde o mal regulado pela angiogênese é um mal de angiogênese elevada, e o referido mal é escolhido dentre a retinopatia diabética, degeneração macular, câncer, anemia falciforme, sarcoidose, sífilis, pseudoxantoma elástico,
10 doença de Paget, oclusão de veias, oclusão de artérias, doença obstrutiva da carótida, uveíte/vitreíte crônica, infecções micro-bacterianas, doença de Lyme, lúpus eritematoso sistêmico, retinopatia da prematuridade, doença de Eales, doença de Behcet, infecções causadoras de retinite ou coroidite, histoplasmoses ocular presumida, doença de Best, miopia, escavações do
15 disco óptico, doença de Stargardt, uveíte intermediária, descolamento de retina crônico, síndrome da hiperviscosidade, toxoplasmose, traumas e complicações pós-laser, doenças associadas com a rubeosis, e a vitreoretinopatia proliferativa.

Um outro exemplo dos métodos revelados inclui um método
20 para tratar um mal regulado por angiogênese em um sujeito, onde o mal regulado pela angiogênese é um mal de angiogênese elevada, e o referido mal é escolhido dentre doenças inflamatórias do intestino como a doença de Crohn e a colite ulcerativa, psoríase, sarcoidose, artrite reumatóide, hemangiomas, doença de Osler-Weber-Rendu, ou telangiectasia
25 hemorrágica hereditária, tumores sólidos ou originados no sangue, e síndrome da imunodeficiência adquirida.

Mais um exemplo dos métodos revelados inclui um método para tratar um mal regulado por angiogênese em um sujeito, onde o mal

regulado pela angiogênese é um mal de angiogênese reduzida e escolhido dentre a isquemia de músculo esquelético e do miocárdio, derrame, doença da artéria coronária, doença vascular periférica.

Ainda mais um exemplo dos métodos revelados inclui um
5 método de vascularização de tecidos isquêmicos. Como escrito aqui, “tecido isquêmico” significa tecido que carece do fluxo sanguíneo adequado. Exemplos de tecidos isquêmicos incluem, mas não se limitam, aos tecidos que não tem suprimento de sangue adequado em consequência de infartos miocárdico e cerebral, isquemia mesentérica ou de membros, ou
10 resultados de uma oclusão vascular ou estenose. Em um exemplo, a interrupção do suprimento de sangue oxigenado pode ser causada por uma oclusão vascular. Tal oclusão vascular pode ser causada por arteriosclerose, traumas, procedimentos cirúrgicos, doenças e/ou outras etiologias. Também incluído nos métodos de tratamento da presente divulgação está o
15 tratamento de isquemias miocárdicas e de músculo esquelético, derrames, doença da artéria coronária, e doença vascular periférica.

Ainda mais um exemplo dos métodos revelados inclui um método para reparar tecidos. Como usado aqui, “reparação de tecidos” significa a promoção do reparo em tecidos, regeneração, crescimento e/ou
20 manutenção, incluindo, mas não se limitando a lesões traumáticas ou condições que incluem a artrite, osteoporose e outros males esqueléticos, e queimaduras. O tecido também pode ser danificado por lesões devidas a procedimentos cirúrgicos, irradiação, laceração, substâncias químicas tóxicas, infecções virais ou infecções bacterianas, ou queimaduras. Os
25 tecidos que precisam de reparo também incluem feridas não curadas. Exemplos de feridas não curadas incluem úlceras da pele não curadas resultantes de patologia diabética; ou fraturas que não curam prontamente.

Os compostos revelados são também adequados para a realização de reparos de tecidos no contexto de procedimentos de

regeneração tecidual guiada (RTG). Tais procedimentos são atualmente utilizados pelos técnicos no assunto para acelerar a cura de feridas após procedimentos cirúrgicos invasivos.

Ainda mais um exemplo dos métodos revelados inclui um método de promoção de reparo de tecidos caracterizado por um crescimento acentuado de tecidos durante o processo de engenharia de tecidos. Como usado aqui, “engenharia de tecidos” é definida como a criação, concepção e fabricação de dispositivos prostéticos biológicos, em combinação com materiais sintéticos ou naturais, para o aumento ou a substituição de tecidos e órgãos do corpo. Portanto, os presentes métodos podem ser utilizados para aumentar o projeto e o desenvolvimento de tecidos fora do corpo para posterior implante no reparo ou substituição de tecidos adoecidos. Por exemplo, anticorpos podem ser úteis na promoção do crescimento de substituições de enxertos de pele que sejam utilizados em uma terapia no tratamento de queimaduras.

Outros exemplos do exemplo de engenharia de tecidos dos métodos revelados incluem os feitos em dispositivos contendo células ou sem células que induzem a regeneração de tecidos humanos funcionais quando implantados em um local que requeira regeneração. Como discutido aqui, a regeneração de tecidos guiada com biomateriais pode ser utilizada para promover o novo crescimento de ossos, por exemplo, na doença periodontal. Sendo assim, anticorpos podem ser utilizados para promover o crescimento de tecidos reconstituídos arranjados em configurações tridimensionais no local de uma ferida ou em outros tecidos que precisem de tal reparo.

Como ainda mais um exemplo do exemplo de engenharia de tecidos dos métodos revelados, os compostos revelados aqui podem ser incluídos em dispositivos externos ou internos contendo tecidos humanos projetados para substituir a função de tecidos internos adoecidos. Esta

abordagem envolve o isolamento de células do corpo, a colocação delas com matrizes estruturais, e o implante do novo sistema dentro do corpo ou o uso do sistema fora do corpo. Por exemplo, anticorpos podem ser incluídos em um enxerto vascular revestido com células para promover o crescimento das células contidas no enxerto. É previsto que os métodos da divulgação possam ser utilizados para aumentar o reparo de tecidos, na regeneração e engenharia em produtos, tais como de cartilagens e ossos, tecidos do sistema nervoso central, músculos, fígado, e células de ilhotas (produtoras de insulina).

10 A presente divulgação também se refere ao uso dos ácidos fenilsulfâmicos revelados na fabricação de um medicamento para promover o crescimento de substitutos de enxertos de pele.

15 A presente divulgação também se refere ao uso dos ácidos fenilsulfâmicos revelados de acordo com a presente divulgação na fabricação de um medicamento para uso na realização de reparos de tecidos no contexto dos procedimentos de regeneração tecidual guiada (RTG).

Os compostos revelados podem ser utilizados na fabricação de um ou mais medicamentos, dos quais exemplos não limitativos desses medicamentos são:

20 Medicamentos para o tratamento de um mal regulado por angiogênese em um sujeito, sendo o mal regulado pela angiogênese um mal de angiogênese elevada pela doença de Crohn e colite ulcerativa, psoríase, sarcoidose, artrite reumatóide, hemangiomas, doença de Osler-Weber-Rendu, ou telangiectasias hemorrágicas hereditárias, tumores sólidos ou no sangue e síndrome de imunodeficiência adquirida.

25 Medicamentos úteis para os propósitos da engenharia de tecidos, desse modo induzindo um crescimento de tecidos acentuado.

Medicamentos para o tratamento de um mal regulado por angiogênese em um sujeito, sendo o mal regulado pela angiogênese um mal de angiogênese reduzida.

PROCEDIMENTOS

5 *Ensaio de avaliação utilizando modelos in vitro e in vivo de angiogênese*

Os anticorpos dos compostos revelados podem ser avaliados por ensaios de angiogênese que são conhecidos na técnica. Tais ensaios incluem ensaios *in vitro* que medem substitutos do crescimento de vasos sanguíneos em células de cultura ou a formação de estruturas vasculares de explantes de tecidos e ensaios *in vivo* que medem o crescimento de vasos sanguíneos diretamente ou indiretamente (Auerbach, R., et al. (2003). *Clin Chem* 49, 32-40, Vailhe, B., et al. (2001). *Lab Invest* 81, 439-452).

1. *Modelos in vitro de angiogênese*

Os modelos *in vitro* que são adequados para uso na presente divulgação empregam células endoteliais cultivadas ou explantes de tecidos e medem o efeito de agentes sobre as reações de células “angiogênicas” ou sobre a formação de estruturas similares a capilares sanguíneos. Exemplos não limitativos de ensaios *in vitro* de angiogênese incluem, mas não se limitam à migração e proliferação de células endoteliais, formação de tubos capilares, crescimento endotelial, o ensaio de explante do anel aórtico e o ensaio de arco aórtico de aves.

2. *Modelos in vivo de angiogênese*

Os agentes ou anticorpos *in vivo* que são adequados para uso na presente divulgação são administradas localmente ou sistemicamente na presença ou na ausência de fatores de crescimento (isto é, FCEV ou angiopoietina 1) e o crescimento de novos vasos sanguíneos é medido por observação direta ou pela medição de um marcador substituto tal como o conteúdo em hemoglobinas ou um indicador fluorescente. Exemplos não

limitativos de ensaios *in vitro* de angiogênese incluem, mas não se limitam ao ensaio de membrana corioalantoide de aves, ensaio de angiogênese em córnea, e o ensaio MATRIGEL™.

3. Procedimentos para determinar a vascularização de tecidos isquêmicos.

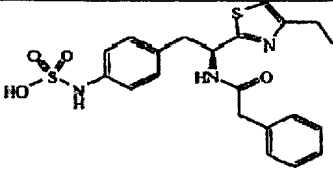
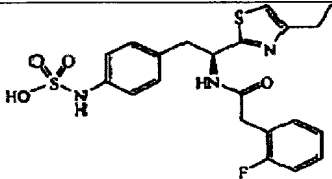
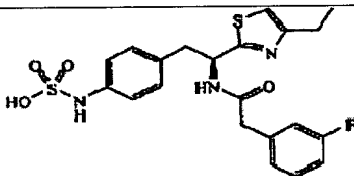
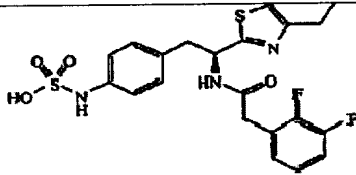
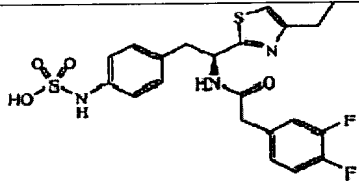
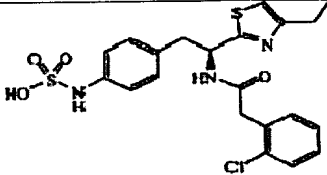
Técnicas convencionais rotineiras estão disponíveis para determinar se um tecido está em risco de sofrer danos isquêmicos por oclusões vasculares indesejáveis. Por exemplo, na doença miocárdica esses métodos incluem uma variedade de técnicas de imagem (por ex., metodologias de traçadores radioativos, raios-X, e IRM) e testes fisiológicos. Portanto, a indução de angiogênese como um meio eficaz de prevenir ou atenuar isquemias em tecidos afetados ou em risco de serem afetados por uma oclusão vascular pode ser prontamente determinada.

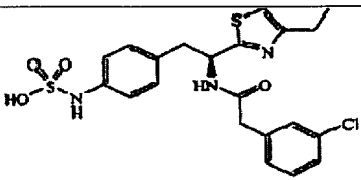
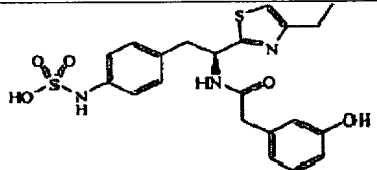
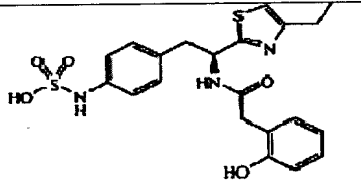
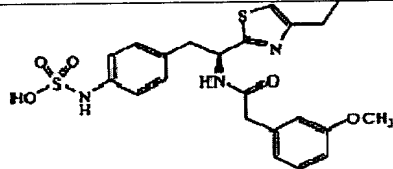
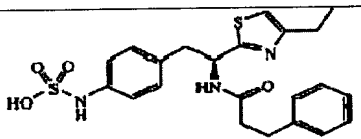
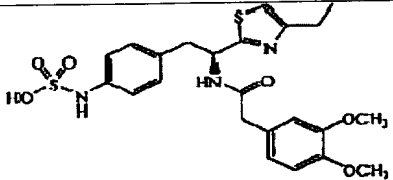
Uma pessoa versada na arte da utilização de técnicas convencionais pode medir a vascularização de tecidos. Exemplos não limitativos de medição da vascularização em um sujeito incluem o SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton único); PET (tomografia por emissão de pósitrons); IRM (imagens de ressonância magnética); e combinações destes, medindo-se o fluxo sanguíneo para o tecido antes e após o tratamento. A angiografia pode ser utilizada como uma avaliação da vascularidade macroscópica. Uma avaliação histológica pode ser utilizada para quantificar a vascularidade no nível de recipientes pequenos. Estas e outras técnicas são discutidas por Simons, et al., “*Clinical trials in coronary angiogenesis*”, *Circulation*, 102, 73-86 (2000).

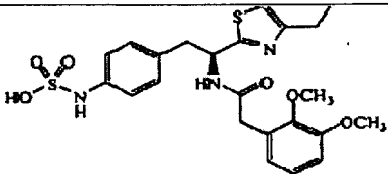
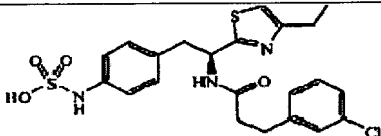
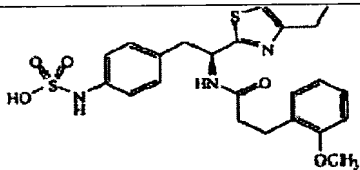
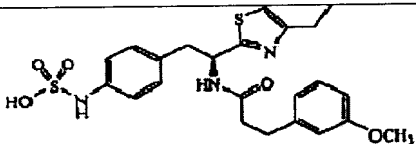
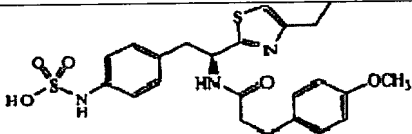
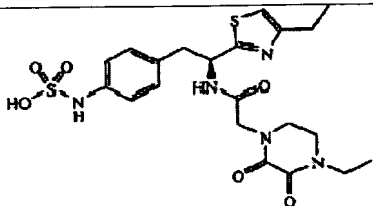
A seguir são dados exemplos não limitativos das atividades de HPTPβ (Ic₅₀ μM) e PTP1B (Ic₅₀ μM) listadas abaixo na Tabela A.

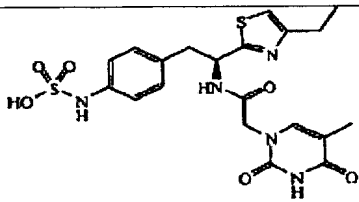
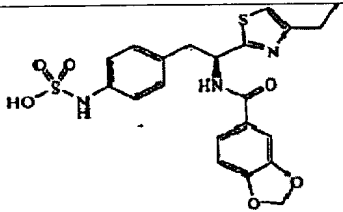
Tabela A

Composto	HPTPβ	PTP1B
----------	-------	-------

	IC ₅₀ µM	IC ₅₀ µM
 ácido (S)-{4-[2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-(fenilacetilamido)etil]-fenil} sulfâmico	0,05	22,9
 ácido (S)-4-(2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-(2-(2-fluorofenil)acetamido)etil)fenil-sulfâmico	0,012	5,36
 ácido (S)-4-(2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-fluorofenil)acetamido)etil)fenil-sulfâmico	0,0003	2,85
 ácido (S)-4-(2-(2-(2,3-Difluorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfâmico	0,028	5,36
 ácido (S)-4-(2-(2-(3,4-Difluorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfâmico	0,075	23,9
	0,056	22,8

ácido (S)-4-(2-(2-(2-Clorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfâmico		
 ácido (S)-4-(2-(2-(3-Clorofenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenil-sulfâmico	0,033	13,6
 ácido (S)-4-(2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-hidroxifenil)acetamido)etil)fenil-sulfâmico	0,04	6,57
 ácido (S)-4-(2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-(2-(2-metoxifenil)acetamido)etil)fenil-sulfâmico	0,014	11,7
 ácido (S)-4-(2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-(2-(3-metoxifenil)acetamido)etil)fenil-sulfâmico	0,008	4,05
 ácido (S)-4-(2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-(3-fenilpropanamido)etil)fenilsulfâmico	0,002	10,4
	0,028	15,5

ácido (S)-4-(2-(2-(3,4-Dimetoxifenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfâmico		
 ácido (S)-4-(2-(2-(2,3-Dimetoxifenil)acetamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfâmico	0,037	25,4
 ácido (S)-4-(2-(3-Chloroxifenil)propanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenil-sulfâmico	0,0002	15,3
 ácido (S)-4-(2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-(3-(2-metoxifenil)propanamido)etil)-fenil-sulfâmico	0,003	16,9
 ácido (S)-4-(2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-(3-(3-metoxifenil)propanamido)etil)-fenil-sulfâmico	0,01	20,6
 ácido (S)-4-(2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-(3-(4-metoxifenil)propanamido)etil)-fenil-sulfâmico	0,006	16,0
 ácido (S)-4-{2-[2-(4-Etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamida]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)-fenilsulfâmico	0,002	0,53

2-(4-etiltiazol-2-il)etil} fenilsulfâmico		
 ácido (S)-4-{2-(4-Etiltiazol-2-il)-2-[2-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)acetamida]etil} fenilsulfâmico	0,002	0,254
 ácido (S)-4-[2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil} fenilsulfâmico	0,042	19

As dimensões e valores divulgados aqui não devem ser entendidos como sendo estritamente limitados aos valores numéricos exatos citados. Ao revés, a não ser quando especificado de outra forma, cada uma dessas dimensões pretende significar tanto o valor citado como uma faixa de equivalentes funcionais em torno deste valor. Por exemplo, uma dimensão divulgada como “40 mm” tem a intenção de significar “em torno de 40 mm”.

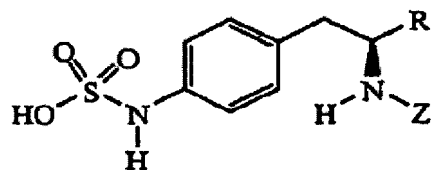
Todos os documentos citados na Descrição Detalhada da Invenção são, em suas partes relevantes aqui incorporados por referência; a citação de qualquer documento não deve ser interpretada como uma admissão de que seja estado da técnica em relação à presente invenção. Na medida em que qualquer significado ou definição de qualquer termo neste documento conflite com qualquer significado ou definição do mesmo termo em um documento incorporado por referência, o significado ou definição dada àquele termo neste documento deve prevalecer.

Embora modalidades particulares da presente divulgação tenham sido ilustradas e descritas, seria óbvio para um técnico no assunto que várias outras alterações e modificações podem ser feitas sem se afastar do espírito e escopo da divulgação. É portanto pretendido cobertura nas

5 reivindicações em anexo para todas essas alterações e modificações que estejam dentro do escopo desta divulgação.

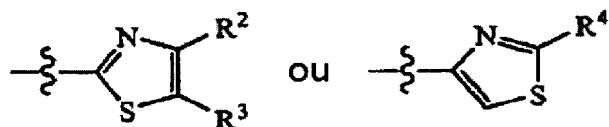
REIVINDICAÇÕES

1. Composto que tem a fórmula:



caracterizada por R ser uma unidade de tiazolil substituída

5 ou não substituída que tenha a fórmula:



na qual R² e R³ são cada um escolhidos independentemente
dentre:

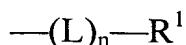
- i) hidrogênio;
 - 10 ii) alquila C₁-C₆ linear, ramificada ou cíclica, substituída ou não substituída;
 - iii) fenil substituído ou não substituído;
 - iv) heteroarila substituída ou não substituída; ou
- R² e R³ podem ser utilizados juntamente para formar um anel
- 15 saturado ou insaturado contendo de 5 a 7 átomos;

sendo as referidas substituições escolhidas independentemente
dentre uma ou mais unidades de alquila C₁-C₆ linear, ramificada ou cíclica,
halogênios, hidroxila, ciano;

R⁴ é uma unidade escolhida dentre:

- 20 i) hidrogênio;
- ii) alquila C₁-C₆ linear, ramificada ou cíclica, substituída ou não substituída;
- iii) fenil substituído ou não substituído; e
- iv) heteroarila substituída ou não substituída;

Z é uma unidade que possui a fórmula:



R¹ é escolhido dentre:

- i) hidrogênio;
- 5 ii) alquila C₁-C₆ linear, ramificada ou cíclica, substituída ou não substituída;
- iii) arila substituída ou não substituída;
- iv) anéis heterocíclicos substituídos ou não substituídos; ou
- v) anéis de heteroarila substituídos ou não substituídos;

10 L é uma unidade de ligação escolhida dentre:

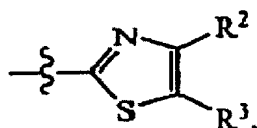
- i) $-C(O)NH[C(R^{5a}R^{5b})]_w-$;
- ii) $-C(O)[C(R^{6a}R^{6b})]_x-$;
- iii) $-C(O)[C(R^{7a}R^{7b})]_yC(O)-$
- iv) $-SO_2[C(R^{8a}R^{8b})]_z-$

15 R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{8a} e R^{8b} são cada um deles:

- i) hidrogênio;
- ii) alquila C₁-C₄ linear ou ramificada, substituída ou não substituída;
- iii) arila substituída ou não substituída;
- 20 iv) anéis heterocíclicos substituídos ou não substituídos;
- v) anéis de heteroarila substituídos ou não substituídos;

o índice n é igual a 0 ou 1; os índices w, x, y e z são cada um deles independentemente de 1 a 4;

25 **2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R possuir a fórmula:**



3. Composto de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado por** R^2 e R^3 serem cada um hidrogênio ou alquila C_1 - C_6 linear, ramificada ou cíclica substituída ou não substituída.

5 4. Composto de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado por** R^2 ser escolhido dentre metil, etil, n-propil, *iso*-propil, n-butil, *iso*-butil, *sec*-butil e *tert*-butil; e por R^3 ser hidrogênio.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado por** R^2 ser metil ou etil.

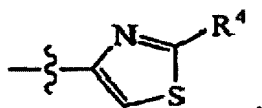
10 6. Composto de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado por** R^2 ser fenil substituído ou não substituído e por R^3 ser hidrogênio.

7. Composto de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado por** R^2 ser heteroarila substituída ou não substituída e por R^3 ser hidrogênio.

15 8. Composto de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado por** R^2 ser uma unidade de heteroarila escolhida dentre 1,2,3,4-tetrazol-1-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,3]triazol-4-il, [1,2,3]triazol-5-il, [1,2,4]triazol-4-il, [1,2,4]triazol-5-il, imidazol-2-il, imidazol-4-il, pirrol-2-il, pirrol-3-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, isoxazol-3-il, 20 isoxazol-4-il, isoxazol-5-il, [1,2,4]oxadiazol-3-il, [1,2,4]oxadiazol-5-il, [1,3,4]oxadiazol-2-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofeno-2-il, tiofeno-3-il, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, [1,2,4]tiadiazol-3-il, [1,2,4]tiadiazol-5-il, e [1,3,4]tiadiazol-2-il.

25 9. Composto de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado por** R^2 ser tiofeno-2-il ou tiofeno-3-il.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** R possuir a fórmula:



11. Composto de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado por** R^4 ser hidrogênio ou alquila C_1 - C_6 linear, ramificada ou cíclica, substituída ou não substituída.

5 **12.** Composto de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado por** R^4 ser escolhido dentre metil, etil, n-propil, *iso*-propil, n-butil, *sec*-butil, *iso*-butil e *tert*-butil; e por R^3 ser hidrogênio.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado por** R^4 ser metil ou etil.

10 **14.** Composto de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado por** R^4 ser fenil substituído ou não substituído e por R^3 ser hidrogênio.

15. Composto de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado por** R^4 ser heteroarila substituída ou não substituída.

15 **16.** Composto de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado por** R^2 ser uma unidade de heteroarila escolhida dentre 1,2,3,4-tetrazol-1-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,3]triazol-4-il, [1,2,3]triazol-5-il, [1,2,4]triazol-4-il, [1,2,4]triazol-5-il, imidazol-2-il, imidazol-4-il, pirrol-2-il, pirrol-3-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il, [1,2,4]oxadiazol-3-il, [1,2,4]oxadiazol-5-il, [1,3,4]oxadiazol-2-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofeno-2-il, tiofeno-3-il, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, [1,2,4]tiadiazol-3-il, [1,2,4]tiadiazol-5-il, e [1,3,4]tiadiazol-2-il.

25 **17.** Composto de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado por** R^4 ser tiofeno-2-il ou tiofeno-3-il.

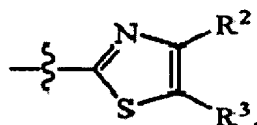
18. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** L possuir a fórmula:



R^{6a} é hidrogênio, fenil substituído ou não substituído, heteroarila substituída ou não substituída; o índice é igual a 1 ou 2.

5 **19.** Composto de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado por** R^1 ser fenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluorofenil, 2,3-difluorofenil, 3,4-difluorofenil, 3,5-difluorofenil, 2-clorofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 2,3-diclorofenil, 3,4-diclorofenil, 3,5-diclorofenil, 2-hidroxifenil, 3-hidroxifenil, 4-hidroxifenil, 2-metoxifenil, 3-metoxifenil, 4-metoxifenil, 2,3-dimetoxifenil, 3,4-dimetoxifenil e 3,5-dimetoxifenil.

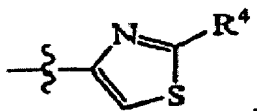
10 **20.** Composto de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado por** R possuir a fórmula:



15 **21.** Composto de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado por** R^2 ser metil ou etil, R^3 ser hidrogênio, e por L possuir a fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$.

22. Composto de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado por** R^2 ser metil ou etil, R^3 ser hidrogênio, e por L possuir a fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

20 **23.** Composto de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado por** R possuir a fórmula:



24. Composto de acordo com a reivindicação 23, **caracterizado por** R^4 ser metil, etil, fenil, tiofeno-2-il, tiazol-2-il, oxazol-2-il e isoxazol-3-il; e por L possuir a fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$.

25. Composto de acordo com a reivindicação 23, **caracterizado por** R^4 ser metil, etil, fenil, tiofeno-2-il, tiazol-2-il, oxazol-2-il e isoxazol-3-il; e por L possuir a fórmula $-C(O)CH_2CH_2-$.

26. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** R^1 ser uma unidade de heteroarila substituída ou não substituída, sendo as referidas substituições escolhidas dentre:

- i) alquila C_1-C_6 linear, ramificada ou cíclica;
- ii) fenil e benzil substituídos e não substituídos;
- iii) heteroarila substituída ou não substituída;
- iv) $-C(O)R^9$; e
- v) $-NHC(O)R^9$;

R^9 é alquila C_1-C_6 linear ou ramificada; alcoxí C_1-C_6 linear ou ramificada; ou $NHCH_2C(O)R^{10}$; R^{10} é escolhido dentre hidrogênio, metil, etil e *tert*-butil.

27. Composto de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado por** R^1 ser uma unidade de heteroarila substituída ou não substituída por uma unidade de alquila escolhido dentre metil, etil, n-propil, iso-propil, n-butil, *iso*-butil, *sec*-butil e *tert*-butil.

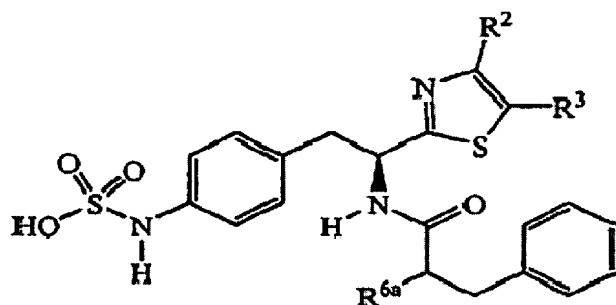
28. Composto de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado por** R^1 ser uma unidade de heteroarila substituída ou não substituída por fenil e benzil substituídos ou não substituídos, sendo as referidas substituições de fenil e benil escolhidas como uma ou mais dentre:

- i) halogênios;
- ii) alquila C_1-C_3 ;
- iii) alcoxí C_1-C_3 ;
- iv) $-CO_2R^{11}$; e
- v) $-NHCOR^{12}$;

onde R^{11} e R^{12} são cada um independentemente hidrogênio, metil ou etil.

29. Composto de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado pela** referida unidade de heteroarila substituída ou não substituída de R^1 ser substituída por uma unidade de amida que possua a fórmula $-NHC(O)R^9$; sendo R^9 escolhido dentre metil, metoxi, etil, etoxi, *tert*-butil e *tert*-butoxi.

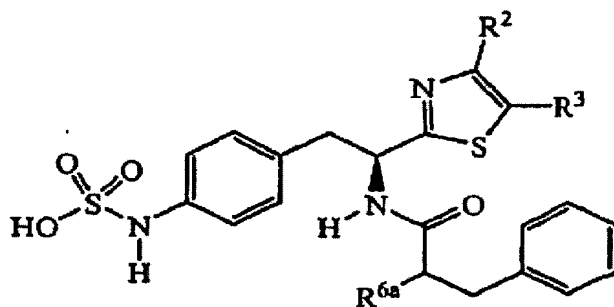
30. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** possuir a fórmula:



10

na qual R^2 é metil ou etil, R^3 é hidrogênio, R^{6a} é escolhido dentre fenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluorofenil, 2,3-difluorofenil, 3,4-difluorofenil, 3,5-difluorofenil, 2-clorofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 2,3-diclorofenil, 3,4-diclorofenil, 3,5-diclorofenil, 2-hidroxifenil, 3-hidroxifenil, 4-hidroxifenil, 2-metoxifenil, 3-metoxifenil, 4-metoxifenil, 2,3-dimetoxifenil, 3,4-dimetoxifenil e 3,5-dimetoxifenil.

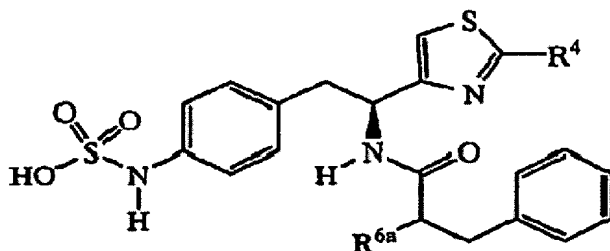
32. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** possuir a fórmula:



20

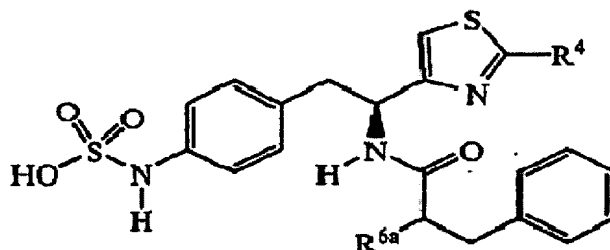
na qual R^2 é metil ou etil, R^3 é hidrogênio, R^{6a} é escolhido dentre 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il, tiofeno-2-il, tiofeno-3-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il e isoxazol-3-il.

33. Composto de acordo com a reivindicação 1,
5 **caracterizado por** possuir a fórmula:



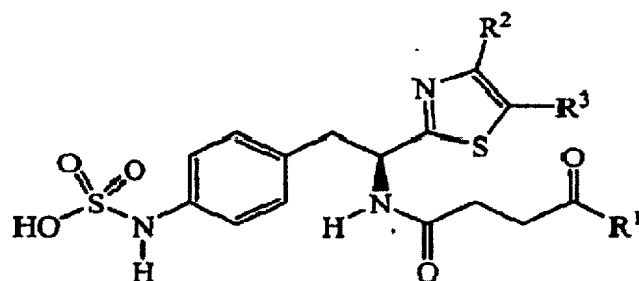
na qual R^4 é metil, etil, fenil ou tiofeno-2-il, R^{6a} é escolhido dentre fenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluorofenil, 2,3-difluorofenil, 3,4-difluorofenil, 3,5-difluorofenil, 2-clorofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil,
10 2,3-diclorofenil, 3,4-diclorofenil, 3,5-diclorofenil, 2-hidroxifenil, 3-hidroxifenil, 4-hidroxifenil, 2-metoxifenil, 3-metoxifenil, 4-metoxifenil, 2,3-dimetoxifenil, 3,4-dimetoxifenil e 3,5-dimetoxifenil.

34. Composto de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por possuir a fórmula:



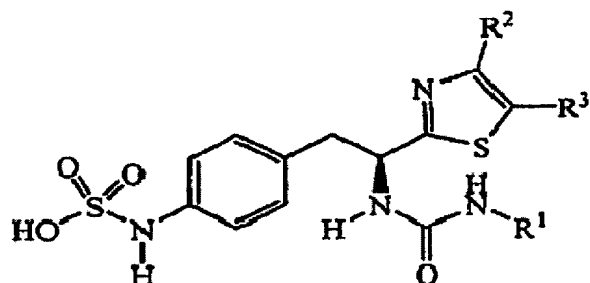
na qual R^4 é metil, etil, fenil ou tiofeno-2-il, R^{6a} é escolhido dentre 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il, tiofeno-2-il, tiofeno-3-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il e isoxazol-3-il.

35. Composto de acordo com a reivindicação 1,
20 **caracterizado por** possuir a fórmula:



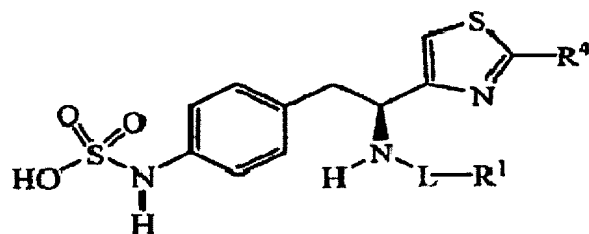
na qual R² é escolhido dentre metil, etil, fenil e tiofeno-2-il, R³ é hidrogênio ou metil; R¹ é escolhido dentre fenil, tiofeno-2-il, tiofeno-3-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il e isoxazol-3-il.

36. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** possuir a fórmula:



na qual R² e R³ são cada um escolhidos independentemente dentre hidrogênio, metil ou etil; R¹ é escolhido dentre fenil, 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluorofenil, 2,3-difluorofenil, 3,4-difluorofenil, 3,5-difluorofenil, 2-clorofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 2,3-diclorofenil, 3,4-diclorofenil, 3,5-diclorofenil, 2-hidroxifenil, 3-hidroxifenil, 4-hidroxifenil, 2-metoxifenil, 3-metoxifenil, 4-metoxifenil, 2,3-dimetoxifenil, 3,4-dimetoxifenil e 3,5-dimetoxifenil.

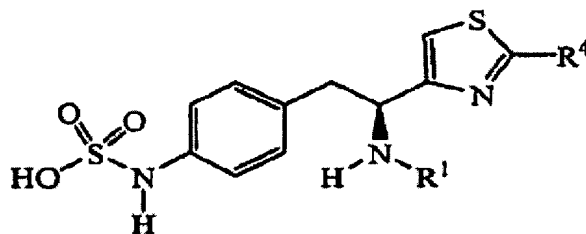
37. Composto **caracterizado por** possuir a fórmula:



na qual L é $-\text{SO}_2[\text{CH}_2]_z-$; R^4 é alquila linear ou ramificada, ou tiofeno-2-il; R^1 é alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ linear, ramificada ou cíclica, substituída ou não substituída; arila substituída ou não substituída; ou anéis de heteroarila substituídos ou não substituídos; sendo o índice z igual a 0, 1 ou 2.

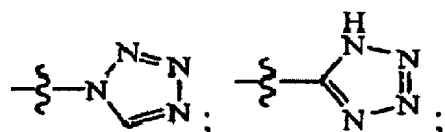
5 **38.** Composto de acordo com a reivindicação 37, **caracterizado por** R^1 ser metil, trifluorometil, etil, 2,2,2-trifluoroetil, fenil, 4-fluorofenil, 4-acetamidofenil, (4-metil-carboxifenil)metil, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il, 1-metil-1H-imidazol-4-il, e (2-metiltiazol-4-il)metil.

10 **39.** Composto **caracterizado por** possuir a fórmula:

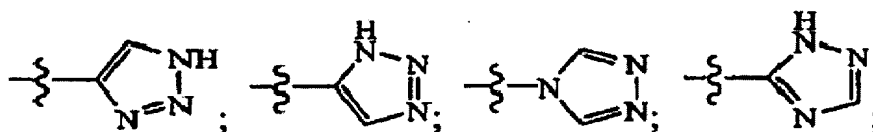


na qual R^1 é uma unidade de heteroarila substituída ou não substituída escolhida dentre:

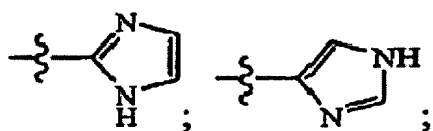
15 i) 1,2,3,4-tetrazol-1-il e 1,2,3,4-tetrazol-5-il possuindo as respectivas fórmulas:



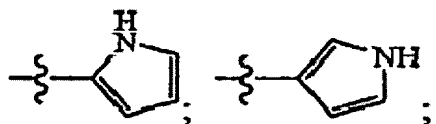
ii) [1,2,3]triazol-4-il, [1,2,3]triazol-5-il, [1,2,4]triazol-4-il e [1,2,4]triazol-5-il possuindo as respectivas fórmulas:



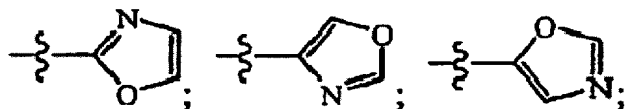
20 iii) imidazol-2-il e imidazol-4-il tendo as respectivas fórmulas:



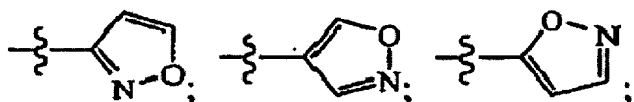
iv) pirrol-2-il e pirrol-3-il possuindo as respectivas fórmulas:



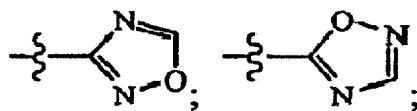
5 v) oxazol-2-il, oxazol-4-il e oxazol-5-il possuindo as respectivas fórmulas:



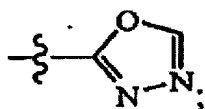
vi) isoxazol-3-il, isoxazol-4-il e isoxazol-5-il possuindo as respectivas fórmulas:



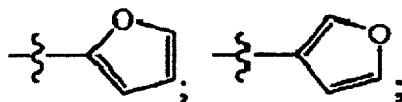
10 vii) [1,2,4]oxadiazol-3-il e [1,2,4]oxadiazol-5-il possuindo as respectivas fórmulas:



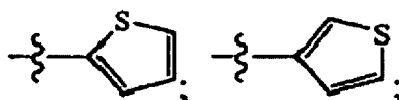
viii) [1,3,4]oxadiazol-2-il possuindo a seguinte fórmula:



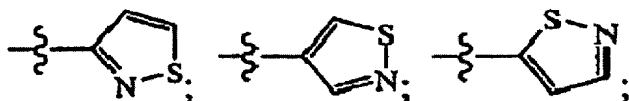
15 ix) furan-2-il e furan-3-il possuindo as respectivas fórmulas:



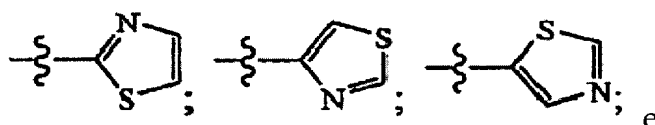
x) tiofeno-2-il e tiofeno-3-il possuindo as respectivas fórmulas:



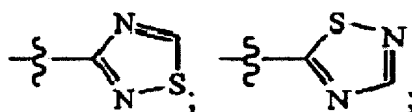
xi) isotiazol-3-il, isotiazol-4-il e isotiazol-5-il possuindo as respectivas fórmulas:



5 xii) tiazol-2-il, tiazol-4-il e tiazol-5-il possuindo as respectivas fórmulas:



xiii) [1,2,4]tiadiazol-3-il e [1,2,4]tiadiazol-5-il possuindo as respectivas fórmulas:



10 sendo as referidas substituições da unidade de heteroarila escolhidas dentre:

- i) alquila C₁-C₆ linear, ramificada ou cíclica;
- ii) fenil e benzil substituídos ou não substituídos;
- 15 iii) heteroarila substituída ou não substituída;
- iv) -C(O)R⁹; e
- v) -NHC(O)R⁹;

R⁹ é alquila C₁-C₆ linear e ramificada; alcoxi C₁-C₆ linear e ramificada; ou NHCH₂C(O)R¹⁰; R¹⁰ é escolhido dentre hidrogênio, metil, 20 etil e *tert*-butil;

R⁴ é uma unidade escolhida dentre:

- i) hidrogênio;
- ii) alquila C₁-C₆ linear, ramificada ou cíclica, substituída ou não substituída;

- iii) fenil substituído ou não substituído; e
- iv) heteroarila substituída ou não substituída.

40. Composto de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pela** referida unidade de heteroarila de R^1 substituída ou não substituída ser substituída por uma unidade de alquila escolhida dentre metil, etil, n-propil, *iso*-propil, n-butil, *iso*-butil, *sec*-butil e *tert*-butil.

41. Composto de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pela** referida unidade de heteroarila de R^1 substituída ou não substituída ser substituída por fenil e benzil substituídos ou não substituídos, sendo as referidas substituições de fenil e benzil selecionadas a partir de uma ou mais dentre:

- i) halogênios;
- ii) alquila C_1-C_3 ;
- iii) alcoxi C_1-C_3 ;
- iv) $-CO_2R^{11}$; e
- v) $-NHCOR^{12}$;

sendo cada R^{11} e R^{12} independentemente hidrogênio, metil ou etil.

42. Composto de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pela** referida unidade de heteroarila de R^1 substituída ou não substituída ser substituída por uma unidade de carboxi que possua a fórmula $-C(O)R^9$; sendo R^9 escolhido dentre metil, metoxi, etil e etoxi.

43. Composto de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado pela** referida unidade de heteroarila de R^1 substituída ou não substituída ser substituída por uma unidade de amida que possua a fórmula $-NHC(O)R^9$; sendo R^9 escolhido dentre metil, metoxi, etil, etoxi, *tert*-butil e *tert*-butoxi.

44. Composto de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado por** R^1 ser escolhido dentre: 4-(metoxi-carbonil)tiazol-5-il,

4-[(2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil]tiazol-5-il, 5-[1-N-(2- metoxi-2-oxoetil)-1-H-indol-3-il]oxazol-2-il, 5-(2-metoxifenil)oxazol-2-il, 5-[(S)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-feniletil]oxazol-2-il, 5-(4-(metil carboxi)fenil)oxazol-2-il, 5-(3-metoxibenzil)oxazol-2-il, 5-(4-fenil)-oxazol-2-il, 5-(2-metoxifenil)tiazol-2-il, 5-(3-metoxifenil)tiazol-2-il, 5-(4- fluorofenil)tiazol-2-il, 5-(2,4-difluorofenil)tiazol-2-il, 5-(3-metoxi- benzil)tiazol-2-il, 4-(3-metoxifenil)tiazol-2-il, e 4-(4-fluorofenil)-tiazol-2-il.

45. Composto de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado por** R⁴ ser escolhido dentre metil, etil, ciclopropil, fenil e tiofeno-2-il.

46. Composto **caracterizado por** ser escolhido dentre:

ácido (S)-{4-[2-(4-Ethylthiazol-2-yl)-2-phenylacetilaminoethyl]-phenyl}sulfamic;

ácido (S)-4-(2-(4-Ethylthiazol-2-yl)-2-(2-(2-fluorophenylacetamido)ethyl)phenyl)-sulfamic;

ácido (S)-4-(2-(4-Ethylthiazol-2-yl)-2-(2-(3-fluorophenylacetamido)ethyl)phenyl)-sulfamic;

ácido (S)-4-(2-(2-(2,3-Difluorophenylacetamido)-2-(4-ethylthiazol-2-yl)ethyl)phenyl)-sulfamic;

ácido (S)-4-(2-(2-(3,4-Difluorophenyl)acetamido)-2-(4-ethylthiazol-2-yl)ethyl)phenyl)-sulfamic;

ácido (S)-4-(2-(2-(2-Chlorophenyl)acetamido)-2-(4-ethylthiazol-2-yl)ethyl)phenyl)-sulfamic;

ácido (S)-4-(2-(2-(3-Chlorophenyl)acetamido)-2-(4-ethylthiazol-2-yl)ethyl)phenyl)-sulfamic;

ácido (S)-4-(2-(4-Ethylthiazol-2-yl)-2-(2-(3-hydroxyphenylacetamido)ethyl)phenyl)-sulfamic;

ácido (S)-4-(2-(4-Ethylthiazol-2-yl)-2-(2-(2-methoxyphenylacetamido)ethyl)phenyl)-sulfamic;

ácido (S)-4-(2-(4-Ethylthiazol-2-yl)-2-(2-(3-methoxyphenylacetamido)ethyl)phenyl)-sulfamic;

ácido (S)-4-(2-(4-Ethylthiazol-2-yl)-2-(3-phenylpropanamido)ethyl)phenyl)sulfamic;

ácido (S)-4-{2-(4-Ethylthiazol-2-yl)-243-(thiazol-2-yl)propanamido}ethyl}phenyl-sulfamic;

ácido (S)-4-{2-(4-Ethylthiazol-2-yl)-2-[2-(4-ethylthiazol-2-yl)Dacetamide]ethyl}phenyl-sulfamic;

5 ácido (S)-4-{242-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetamide]-2-(2-phenylthiazol-4-yl)ethyl}phenylsulfamic; e

ácido 4-{(S)-242-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)Dacetamide]-242-(thiophen-2-yl)thiazol-4-yl}ethyl}phenylsulfamic.

48. Composto caracterizado por ser escolhido dentre:

10 ácido (S)-4-(2-(2,3-Diphenylpropanamido)-2-(4-ethylthiazol-2-yl)ethyl)phenylsulfamic;

ácido (S)-4-{2-(4-Ethylthiazol-2-yl)-2-[2-(2-methoxyphenyl)-3-phenylpropanamido]-ethyl}phenylsulfamic;

15 ácido (S)-4-{2-(4-Ethylthiazol-2-yl)-2-[2-(3-fluorophenyl)-3-phenylpropanamido]-ethyl}phenylsulfamic;

ácido (S)-4-{2-(4-Ethylthiazol-2-yl)-242-(3-methoxyphenyl)-3-phenylpropanamido]-ethyl}phenylsulfamic;

ácido 4-{(S)-2-(4-Ethylthiazol-2-yl)-242-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-phenylpropanamido}ethyl}phenylsulfamic;

20 ácido (S)-442-(4-Ethylthiazol-2-yl)-2-(4-oxo-4-phenylbutanamido)-ethyl}phenylsulfamic;

ácido (S)-4-(2-(4-Ethylthiazol-2-yl)-2-(5-methyl-4-oxohexanamido)ethyl)phenyl-sulfamic;

25 ácido (S)-4-{244-(3,4-Dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-4-oxobutanamido]-2-(4-ethylthiazol-2-yl)ethyl}phenylsulfamic;

ácido (S)-4-{2-[4-(2,3-Dimethoxyphenyl)-4-oxobutanamido]-2-(4-ethylthiazol-2-yl)ethyl}phenylsulfamic;

ácido (S)-4-{2-(4-Ethylthiazol-2-yl)-244-oxo-4-(pyridin-2-yl)butanamido}ethyl}phenylsulfamic;

30 ácido (S)-4-{244-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-4-oxobutanamido]-2-(4-ethylthiazol-2-yl)ethyl}phenylsulfamic;

ácido (S)-442-(4-tert-Butoxy-4-oxobutanamido)-2-(4-ethylthiazol-2-yl)ethyl}phenyl-sulfamic;

ácido (S)-4-(2-(4-Ethoxy-4-oxobutanamido)-2-(4-ethylthiazol-2-ypethyl]phenylsulfamic;

ácido (S)-4-(2-(3-Benzylureido)-2-(4-ethylthiazol-2-ypethyl)phenyl-sulfamic;

5 ácido 4-{{(S)-2-(2 -Ethylthi azol-4-y1)-2-(3-(R)-lmethoxy-1 -oxo-3 -phenylpropan-2- yOureidoJethyl]phenylsulfamic; e

ácido 4-{{(S)-2-(3-Benzylureido)-242-(thiophen-2-ypthiazol-4-yilethyl}phenyl-sulfamic.

49. Composto caracterizado por ser escolhido dentre:

10 ácido {4-(S)-[2 -Phenylmethanesulfonylamino-2 -(2-thiophen-2-ylthiazol-4-yl)ethyl]phenyl} sulfamic;

ácido 4- {(S)-2-[(2-Methylthiazol-4-y1)methylsulfonamido]-242-(thiophen-2-y1)thiazol-4-yflethyl}phenylsulfamic;

15 ácido {4-(S)[2-Phenylmethanesulfonylamino-2-(2-ethylthiazol-4-ypethyl]phenyl}-sulfamic;

ácido {4-(S)42-(3-Methoxyphenyl)methanesulfonylamino-2-(2-ethylthiazol-4- ypethyl]phenyl} sulfamic;

éster metílico de ácido (S)-4- [1-(2-Ethylthi azol-4-y1)-2-(4-sulfoaminoph enyl)ethyl sulfamoyl]rn ethyl }-benzoic;

20 ácido (S)-442-(2-Ethylthiazol-4-y1)-2-(1-methyl- lif-imidazol-4-sulfonamido)ethyli-phenylsulfamic;

ácido 4-{{(S)-242-(Thiophen-2-yl)thiazot-4-y11-2-(2,2,2-trifluoroethylsulfonamido)-ethyl} phenylsulfamic;

25 ácido (4-(S)[2-(Phenylethanesulfonylamino)-2-(2thiophen-2-ylthiazol-4-ypethyl]-phenyl} sulfamic;

ácido {4-(S)-[3-(Phenylpropanesulfonylamino)-2-(2thiophen-2-ylthiazol-4-ypethyl]-phenyl)sulfamic;

ácido (S)-{442-(4-Methyl-3,4-dihydro-211-benzo[1,4]oxazine-7-sulfonylamino)-2-(2-thiophen-2-ylthiazol-4-ypethyliphenyl} sulfamic; e

30 ácido 4-{{(S)-2-(4-Acetamidophenylsulfonamido)-242-(thiophen-2-yOthiazol-4-yllethyl}phenylsulfamic.

50. Composto caracterizado por ser escolhido dentre:

ácido 4-{{(S)-2-(2-cyclopropylthiazol-4-y1)-244-(3-methoxyphenyl)-thiazol-2-ylamino]ethyl}phenylsulfamic;

- ácido (S)-4-(2-(44(2-Methoxy-2-oxoethyl)carbamoypthiazole-5-ylamino)-2-(2-ethylthiazole-4-ypethyl)phenylsulfamic;
- ácido 4-((S)-2-(5-(1-N-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-1-H-indol-3-ypoxazole-2-ylamino)-2-(2-methylthiazol-4-ypethyl))phenylsulfamic;
- 5 ácido 44(S)-2-(5-(2-Methoxyphenyl)oxazol-2-ylamino)-2-(2-methylthiazol-4-ypethyl)phenylsulfamic;
- ácido 4-((S)-2-(5-((S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-2-phenylethypoxazole-2-ylamino)-2-(2-methylthiazole-4-yl)ethyl)phenylsulfamic;
- 10 ácido (S)-4-(2-(5-(4-Methoxycarbonyl)phenypoxazole-2-ylamino)-2-(2-methylthiazole-4-yDethypphenylsulfamic;
- ácido (5)-4-(2-(5-(3-Methoxybenzyl)oxazole-2-ylamino)-2-(2-methylthiazole-4-ypethyl)phenyl sulfamic;
- ácido (5)-4-(2-(2-Methylthiazole-4-y1)2-(5-phenyloxazole-2-ylamino)ethyl)phenyl-sulfamic;
- 15 ácido 44(S)-2-(2-Cyclopropylthiazol-4-y1)-2-(4-(3-methoxyphenypthiazol-2-ylamino)ethypphenylsulfamic;
- ácido (S)-4-(2-(2-cyclopropylthiazol-4-y1)-2-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)phenylsulfamic acid;
- ácido 44(S)-2-(2-cyclopropylthiazol-4-y1)-2-(4-(2-methoxyphenypthiazol-2-ylamino)ethyl)phenylsulfamic;
- 20 ácido 44(S)-2-(2-cyclopropylthiazol-4-y1)-2-(4-(2,4-difluorophenypthiazol-2-ylamino)ethyl)phenylsulfamic;
- ácido (S)-4-(2-(4-(3-methoxybenzyphthiazol-2-ylamino)-2-(2-cyclopropylthiazol-4-ypethyl)phenylsulfamic;
- 25 éster metílico de ácido (5)-{5-[1-(2-Ethylthiazol-4-0)-2-(4-sulfoaminophenyl)ethylarnino]-2-methyl-2H-[1,2,4]triazole-3-yl}carbamic;
- ácido 4-{(S)-244-(2-Methoxyphenypthiazol-2-ylamino)-242-(thiophen-2-yl)thiazol-4-yl]ethylphenylsulfamic;
- ácido 4-{(S)-245-(3-Methoxyphenyl)oxazole-2-ylamino]-2-(2-phenylthiazole-4-ypethyl}phenylsulfamic;
- 30 ácido 4-{(S)-244-(2,4-Difluorophenyl)thiazol-2-ylamino]-242-(thiophen-2-yl)thiazol-4-yl]ethyl}phenylsulfamic;
- ácido (S)-4-{2-[4-(Ethoxycarbonyphthiazol-2-ylamino)-2-(2-phenylthiazol-4-ypethyl}phenylsulfamic;

ácido (8)-4-{244-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)thiazol-2-ylamino]-2-(2-phenylthiazol-4-ypethyl}phenylsulfamic;

ácido (S)-4-{244-(4-Acetamidophenyl)thiazol-2-ylamino]-2-(2-phenylthiazol-4-ypethyl}phenylsulfamic;

5 ácido (S)-442-(4-Phenylthiazol-2-ylamino)-2-(2-phenylthiazol-4-ypethylphenyl-sulfarnic;

ácido (S)-4-{244-(4-(Methoxycarbonyl)phenylthiazol-2-ylamino]-2-(2-phenylthiazol-4-yDethylphenylsulfamic;

10 ácido 4-{(S)-244-(Ethoxycarbonyl)thiazol-2-ylamino]-242-(thiophen-2-ypthiazol-4-yl]ethyl}phenylsulfamic;

ácido (S)-442-(4-(Methoxycarbonylthiazol-5-ylamino)-2-(2-phenylthiazole-4-ypethylphenylsulfamic;

ácido (S)-4-{2-(5-Phenylloxazole-2-ylamino)]-2-(2-phenylthiazole-4-yl)phenylsulfamic;

15 ácido (S)-4-{245-(4-Acetamidophenypoxazole-2-ylamino)-2-(2-phenylthiazole-4-ypethyl}phenylsulfamic;

ácido 44(S)-2-(5-(2,4-Difluorophenypoxazole-2-ylamino)-2-(2-phenylthiazole-4-yDethyl)phenylsulfarnic;

20 ácido 4-{(8)-245-(3-Methoxyphenypoxazol-2-ylamino)-2-[(2-thiophen-2-ypthiazole-4-yflethyl}phenylsulfamic;

ácido (S)-442-(4,6-DiMethylpyrimidine-2-ylamino)-2-(2-methylthiazole-4-yDethylphenylsulfamic; e

ácido (S)-442-(4-Hydroxy-6-methylpyrimidine-2-yfamino)-2-(2-methylthiazole-4-ypethylphenylsulfamic.

25 **51.** Composição **caracterizada por** compreender:

A) um ou mais compostos como definidos na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes; e

B) um ou mais excipientes ou portadores.

30 **52.** Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 50, **caracterizado por** ser feito para a preparação de um medicamento para tratar uma doença escolhida dentre os males da retinopatia diabética, degeneração macular, câncer, anemia falciforme, sarcoidose, sífilis, pseudoxantoma elástico, doença de Paget, oclusão de

veias, oclusão de artérias, doença obstrutiva da carótida, uveíte/vitreíte crônica, infecções micro-bacterianas, doença de Lyme, lúpus eritematoso sistêmico, retinopatia da prematuridade, doença de Eales, doença de Behcet, infecções causadoras de retinite ou coroidite, histoplasmoses ocular
5 presumida, doença de Best, miopia, escavações do disco óptico, doença de Stargardt, uveíte intermediária, descolamento de retina crônico, síndrome da hiperviscosidade, toxoplasmose, traumas e complicações pós-laser, doenças associadas com a rubeosis, e a vitreoretinopatia proliferativa.

53. Uso de um composto como definido em qualquer uma
10 das reivindicações 1 a 50, **caracterizado por** ser feito para a preparação de um medicamento para tratar uma doença escolhida dentre os males da doença de Crohn e colite ulcerativa, psoríase, sarcoidose, artrite reumatóide, hemangiomas, doença de Osler-Weber-Rendu, ou telangiectasia hemorrágica hereditária, tumores sólidos ou originados no
15 sangue, e síndrome da imunodeficiência adquirida.

54. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 50, **caracterizado por** ser feito para a preparação de um medicamento para tratar uma doença escolhida dentre a isquemia de músculo esquelético e miocárdio, derrame, doença da artéria coronária,
20 doença vascular periférica.

55. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 50, **caracterizado por** ser feito para a preparação de um medicamento para regular a angiogênese.

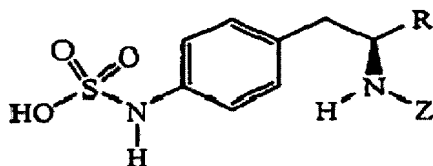
56. Uso de um composto como definido em qualquer uma
25 das reivindicações 1 a 50, **caracterizado por** ser feito para a preparação de um medicamento para vascularizar tecidos isquêmicos.

57. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 50, **caracterizado por** ser feito para a preparação de

um medicamento para promover o desenvolvimento de substitutos de enxertos de pele.

58. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 50, **caracterizado por** ser feito para a preparação de um medicamento para promover a reparação de tecidos no contexto dos procedimentos da regeneração de tecidos orientada (GTR).

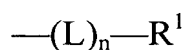
59. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável deste, **caracterizado por** possuir a fórmula:



na qual R é escolhido dentre:

- i) anéis heterocíclicos substituídos ou não substituídos contendo de 5 a 10 átomos de anel; ou
- ii) anéis de heteroarila substituídos ou não substituídos contendo de 5 a 10 átomos de anel;

Z é uma unidade que possui a fórmula:



R¹ é escolhido dentre:

- i) hidrogênio;
- ii) alquila linear, ramificada ou cíclica, substituída ou não substituída;
- iii) arila substituída ou não substituída;
- iv) anéis heterocíclicos substituídos ou não substituídos; ou
- v) anéis de heteroarila substituídos ou não substituídos;

L é uma unidade de ligação escolhida dentre:

- i) $-C(O)NH[C(R^{5a}R^{5b})]_w-$;
- ii) $-C(O)[C(R^{6a}R^{6b})]_x-$;
- iii) $-C(O)[C(R^{7a}R^{7b})]_yC(O)-$;



R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} e R^{8b} são cada um independentemente:

- i) hidrogênio;
- 5 ii) alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ linear ou ramificada substituída ou não substituída;
- iii) fenil substituído ou não substituído;
- iv) anéis heterocíclicos substituídos ou não substituídos contendo de 5 a 10 átomos de anel;
- 10 v) anéis de heteroarila substituídos ou não substituídos contendo de 5 a 10 átomos de anel;

sendo o índice n igual a 0 ou 1; os índices w , x , y e z sendo cada um independentemente de 1 a 4.

60. Composto de acordo com a reivindicação 59, **caracterizado por** R ser um anel de heteroarila com cinco membros.

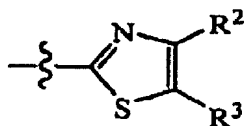
61. Composto de acordo com a reivindicação 60, **caracterizado por** R ser escolhido dentre pirrolil, pirazolil, imidazolil, [1,2,3]triazolil, 1,2,3,4-tetrazolil, oxazolil, isoxazolil, [1,2,4]oxadiazolil, [1,3,4]oxadiazolil, furanil, tiofeneil, isotiazolil, tiazolil, [1,2,4]tiadiazolil e
20 [1,3,4]tiadiazolil.

62. Composição de acordo com a reivindicação 59, **caracterizada por** R ser um anel heterocíclico com cinco membros.

63. Composição de acordo com a reivindicação 62, **caracterizada por** R ser escolhido dentre pirrolidinil, 4,5-dihidroimidazolil, pirrolidinonil, imidazolidinonil, 1*H*-imidazol-2(3*H*)-onli, imidazolidina-2,4-dionil, tiazolidin-2-onli e 2-tioxotiazolidina-4-onli.

64. Composto de acordo com a reivindicação 59, **caracterizado por** R ser uma unidade escolhida dentre tiazolil, imidazolil ou oxazolil.

65. Composto de acordo com a reivindicação 61, caracterizado por R possuir a fórmula:



na qual R^2 e R^3 são cada um escolhidos independentemente

5 dentre:

- i) hidrogênio;
- ii) alquila linear, ramificada ou cíclica substituída ou não substituída;
- iii) fenil substituído ou não substituído; e
- iv) heteroarila substituída ou não substituída; ou

10

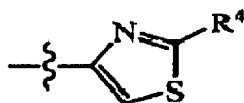
R^2 e R^3 podem ser utilizados juntamente para formar um anel contendo de 5 a 7 átomos;

sendo as substituições escolhidas independentemente dentre

uma ou mais unidades de alquila C_1 - C_6 linear, ramificada ou cíclica,

15 halogênio, hidroxila ou ciano.

66. Composto de acordo com a reivindicação 61, caracterizado por R possuir a fórmula:



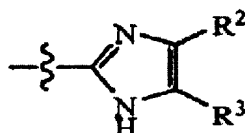
na qual R^4 é uma unidade escolhida dentre:

- i) hidrogênio;
- ii) alquila linear, ramificada ou cíclica substituída ou não substituída;
- iii) fenil substituído ou não substituído; e
- iv) heteroarila substituída ou não substituída;

20

sendo as substituições escolhidas independentemente dentre uma ou mais unidades de alquila C_1-C_6 linear, ramificada ou cíclica, halogênio, hidroxila ou ciano.

5 **67. Composto de acordo com a reivindicação 61, caracterizado por R possuir a fórmula:**

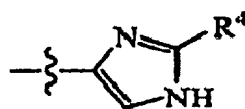


na qual R^2 e R^3 são cada um escolhidos independentemente dentre:

- i) hidrogênio;
 - 10 ii) alquila linear, ramificada ou cíclica substituída ou não substituída;
 - iii) fenil substituído ou não substituído; e
 - iv) heteroarila substituída ou não substituída; ou
- R^2 e R^3 podem ser utilizados juntamente para formar um anel
- 15 contendo de 5 a 7 átomos;

sendo as substituições escolhidas independentemente dentre uma ou mais unidades de alquila C_1-C_6 linear, ramificada ou cíclica, halogênio, hidroxila ou ciano.

20 **68. Composto de acordo com a reivindicação 61, caracterizado por R possuir a fórmula:**



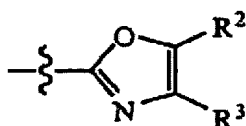
na qual R^4 é uma unidade escolhida dentre:

- i) hidrogênio;
- ii) alquila linear, ramificada ou cíclica substituída ou não
- 25 substituída;
- iii) fenil substituído ou não substituído; e

iv) heteroarila substituída ou não substituída;

sendo as substituições escolhidas independentemente dentre uma ou mais unidades de alquila C₁-C₆ linear, ramificada ou cíclica, halogênio, hidroxila ou ciano.

5 **69.** Composto de acordo com a reivindicação 61, caracterizado por R possuir a fórmula:



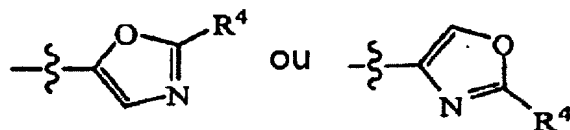
na qual R² e R³ são cada um escolhidos independentemente dentre:

- 10 i) hidrogênio;
 ii) alquila linear, ramificada ou cíclica substituída ou não substituída;
 iii) fenil substituído ou não substituído; e
 iv) heteroarila substituída ou não substituída; ou

15 R² e R³ podem ser utilizados juntamente para formar um anel contendo de 5 a 7 átomos;

sendo as substituições escolhidas independentemente dentre uma ou mais unidades de alquila C₁-C₆ linear, ramificada ou cíclica, halogênio, hidroxila ou ciano.

20 **70.** Composto de acordo com a reivindicação 61, caracterizado por R possuir a fórmula:



na qual R⁴ é uma unidade escolhida dentre:

- 25 i) hidrogênio;
 ii) alquila linear, ramificada ou cíclica substituída ou não substituída;

- iii) fenil substituído ou não substituído; e
- iv) heteroarila substituída ou não substituída;

sendo as substituições escolhidas independentemente dentre uma ou mais unidades de alquila C₁-C₆ linear, ramificada ou cíclica, halogênio, hidroxila ou ciano.

71. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 65, 67 ou 69, **caracterizado por** R² e R³ serem cada independentemente hidrogênio ou metil, etil, n-propil, *iso*-propil, n-butil, *iso*-butil, *sec*-butil, *tert*-butil, fenil, 1,2,3,4-tetrazolil, [1,2,3]triazolil, [1,2,4]triazolil, imidazolil, pirrolil, oxazolil, isoxazolil, [1,2,4]oxadiazolil, [1,3,4]oxadiazolil, furanil, tiofenoil, isotiazolil, tiazolil, [1,2,4]tiadiazolil e [1,3,4]tiadiazolil.

72. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 66, 68 ou 70, **caracterizado por** R² e R³ serem cada independentemente hidrogênio ou metil, etil, n-propil, *iso*-propil, n-butil, *iso*-butil, *sec*-butil, *tert*-butil, fenil, 1,2,3,4-tetrazolil, [1,2,3]triazolil, [1,2,4]triazolil, imidazolil, pirrolil, oxazolil, isoxazolil, [1,2,4]oxadiazolil, [1,3,4]oxadiazolil, furanil, tiofenoil, isotiazolil, tiazolil, [1,2,4]tiadiazolil e [1,3,4]tiadiazolil.

73. Composto de acordo com a reivindicação 59, **caracterizado por** R ser um anel de heteroarila com seis membros.

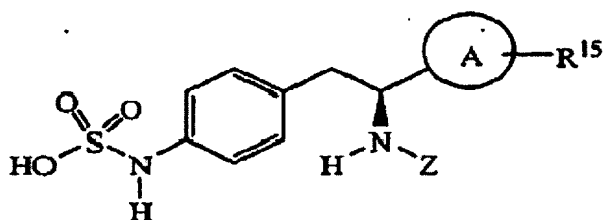
74. Composto de acordo com a reivindicação 73, **caracterizado por** R ser escolhido dentre piridinil, pirimidinil, pirazinil e triazinil.

75. Composto de acordo com a reivindicação 59, **caracterizado por** R ser um anel heterocíclico com seis membros.

76. Composto de acordo com a reivindicação 75, **caracterizado por** R ser escolhido dentre morfolinil, piperidinil, piperazinil e piperidinonil.

77. Composto de acordo com a reivindicação 59, caracterizado por R ser pirrolil, pirazolil, imidazolil, [1,2,3]triazolil, 1,2,3,4-tetrazolil, oxazolil, isoxazolil, [1,2,4]oxadiazolil, [1,3,4]oxadiazolil, furanil, tiofenoil, isotiazolil, tiazolil, [1,2,4]tiadiazolil, [1,3,4]tiadiazolil, 5 pirrolidinil, 4,5-dihidroimidazolil, pirrolidinonil, imidazolidinonil, 1*H*-imidazol-2(3*H*)-onil, imidazolidina-2,4-dionil, tiazolidin-2-onil, 2-tioxotiazolidin-4-onil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil, morfolinil, piperidinil, piperazinil, piperidinonil, 1*H*-indolil, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinil, 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidinil, 5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazinil, 7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazinil, 5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridazinil, 1*H*-benzo[*d*]imidazolil, 7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazinil, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazinil, 7*H*-purinil, 9*H*-purinil, quinolin-2-il, quinolin-3-il, quinolin-4-il, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il e isoquinolin-4-il.

78. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável deste, 15 caracterizado por possuir a fórmula:



na qual A é um anel heterocíclico ou de heteroarila substituído ou não substituído que tenha de 5 a 10 átomos de anel;

R¹⁵ representa uma ou mais substituições opcionais para o 20 hidrogênio; sendo cada substituição independentemente escolhida dentre:

- i) alquila, alceno e alcino, lineares, ramificados ou cíclicos;
- ii) arila substituída ou não substituída;
- iii) heterocíclico substituído ou não substituído;
- iv) heteroarila substituída ou não substituída;
- 25 v) $-(CR^{17a}R^{17b})_qOR^{16}$;

- vi) $-(\text{CR}^{17a}\text{R}^{17b})_q\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$;
- vii) $-(\text{CR}^{17a}\text{R}^{17b})_q\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$;
- viii) $-(\text{CR}^{17a}\text{R}^{17b})_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$;
- ix) $-(\text{CR}^{17a}\text{R}^{17b})_q\text{N}(\text{R}^{16})_2$;

5

- x) halogênio;
- xi) $-\text{CH}_m\text{X}_n$; sendo X um halogênio, m de 0 a 2, $m+n = 3$;
- xii) $-(\text{CR}^{17a}\text{R}^{17b})_q\text{SO}_2\text{R}^{16}$; e
- xiii) $-(\text{CR}^{17a}\text{R}^{17b})$;

sendo cada R^{16} independentemente escolhido dentre

10 hidrogênio, alquila linear, ramificada ou cíclica, substituída ou não substituída; ou duas unidades R^{16} podem ser utilizadas juntamente para formar um anel compreendendo de 3 a 7 átomos; R^{17a} e R^{17b} são cada um independentemente hidrogênio ou alquila linear ou ramificada; o índice q é de 0 a 4;

15

sendo que R^{15} é também escolhido dentre:

- i) alquila, alceno e alcino lineares, ramificados ou cíclicos;
- ii) arila substituída ou não substituída;
- iii) anéis heterocíclicos substituídos ou não substituídos;
- iv) anéis de heteroarila substituídos ou não substituídos;

20

R^{15} pode ser opcionalmente substituído por uma ou mais unidades opcionais R^{18} que são substituições para o hidrogênio, sendo cada unidade R^{18} escolhida independentemente dentre:

- i) alquila, alceno e alcino lineares, ramificados ou cíclicos;
- ii) $-(\text{CR}^{20a}\text{R}^{20b})_p\text{OR}^{19}$;
- 25 iii) $-(\text{CR}^{20a}\text{R}^{20b})_p\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$;
- iv) $-(\text{CR}^{20a}\text{R}^{20b})_p\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$;
- v) $-(\text{CR}^{20a}\text{R}^{20b})_p\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{19})_2$;
- vi) $-(\text{CR}^{20a}\text{R}^{20b})_p\text{N}(\text{R}^{19})_2$;
- vii) halogênio;

viii) $-\text{CH}_m\text{X}_n$; sendo X um halogênio, m de 0 a 2, $m+n = 3$;

ix) $-(\text{CR}^{20a}\text{R}^{20b})_p\text{SO}_2\text{R}^{19}$; e

x) $-(\text{CR}^{20a}\text{R}^{20b})_p\text{SO}_3\text{R}^{19}$;

sendo cada R^{19} escolhido independentemente dentre

5 hidrogênio, e alquila linear, ramificada ou cíclica, substituída ou não substituída; ou duas unidades R^{19} podem ser utilizadas juntamente para formar um anel que compreenda de 3 a 7 átomos; R^{20a} e R^{20b} são cada um independentemente hidrogênio ou alquila linear ou ramificada; o índice p é de 0 a 4; e

10 Z é uma unidade que contém uma ou mais unidades escolhidas dentre:

i) alquila linear, ramificada ou cíclica, substituída ou não substituída;

ii) arila substituída ou não substituída;

15 iii) anéis heterocíclicos substituídos ou não substituídos;

iv) anéis de heteroarila substituídos ou não substituídos;

sendo cada substituição em uma unidade Z escolhida

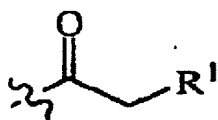
independentemente dentre halogênios, alquila C1-C4 linear, ramificada ou cíclica, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, e $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$; sendo cada R^{11} independentemente hidrogênio; alquila,

20 alceno ou alcino $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineares, ramificados ou cíclicos, substituídos ou não substituídos; fenil ou benzil substituídos ou não substituídos; ou duas unidades R^{11} podem ser utilizadas juntamente para formar um anel contendo de 3 a 7 átomos.

25 **79.** Composto de acordo com a reivindicação 78, **caracterizado por** A ser um anel escolhido dentre pirrolil, pirazolil, imidazolil, [1,2,3]triazolil, 1,2,3,4-tetrazolil, oxazolil, isoxazolil, [1,2,4]oxadiazolil, [1,3,4]oxadiazolil, furanil, tiofenoil, isotiazolil, tiazolil, [1,2,4]tiadiazolil, [1,3,4]tiadiazolil, pirrolidinil, 4,5-dihidroimidazolil,

pirrolidinonil, imidazolidinonil, 1*H*-imidazol-2(3*H*)-onil, imidazolidina-2,4-dionil, tiazolidin-2-onil, 2-tioxotiazolidin-4-onil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil, morfolinil, piperidinil, piperazinil, piperidinonil, 1*H*-indolil, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinil, 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidinil, 5*H*-
 5 pirrolo[2,3-*b*]pirazinil, 7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazinil, 5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridazinil, 1*H*-benzo[*d*]imidazolil, 7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazinil, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazinil, 7*H*-purinil, 9*H*-purinil, quinolin-2-il, quinolin-3-il, quinolin-4-il, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il e isoquinolin-4-il.

80 Composto de acordo com a reivindicação 59 ou 78,
 10 caracterizado por Z possuir a fórmula:



na qual R¹ é fenil ou naftil substituídos ou não substituídos;
 sendo cada substituição seleccionada independentemente dentre:

- i) alquila, alceno e alcino C₁-C₁₂, lineares, ramificados ou
 15 cíclicos;
- ii) arila C₆ ou C₁₀ substituída ou não substituída;
- iii) anéis heterocíclicos C₁-C₉ substituídos ou não substituídos;
- iv) anéis de heteroarila C₁-C₉ substituídos ou não
 20 substituídos;
- v) $-(\text{CR}^{14a}\text{R}^{14b})_z\text{OR}^{13}$;
- vi) $-(\text{CR}^{14a}\text{R}^{14b})_z\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$;
- vii) $-(\text{CR}^{14a}\text{R}^{14b})_z\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$;
- viii) $-(\text{CR}^{14a}\text{R}^{14b})_z\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$;
- ix) $-(\text{CR}^{14a}\text{R}^{14b})_z\text{N}(\text{R}^{13})_2$;
- 25 x) halogênios;
- xi) $-(\text{CR}^{14a}\text{R}^{14b})_z\text{CN}$;
- xii) $-(\text{CR}^{14a}\text{R}^{14b})_z\text{NO}_2$;

xiii) $-\text{CH}_j\text{X}_k$; sendo X um halogênio, j de 0 a 2, $j + k = 3$;

xiv) $-(\text{CR}^{14a}\text{R}^{14b})_z\text{SR}^{13}$;

xv) $-(\text{CR}^{14a}\text{R}^{14b})_z\text{SO}_2\text{R}^{13}$;

xvi) $-(\text{CR}^{14a}\text{R}^{14b})_z\text{SO}_3\text{R}^{13}$;

5 onde cada R^{13} é independentemente hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ linear, ramificada ou cíclica, substituída ou não substituída; ou duas unidades R^{13} podem ser utilizadas juntamente para formar um anel que compreenda 3 a 7 átomos; R^{14a} e R^{14b} são cada um independentemente hidrogênio ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ linear ou ramificada; sendo o índice p de 0 a 4.

10 **81.** Composto de acordo com a reivindicação 78, **caracterizado por** Z ser um anel escolhido dentre pirrolil, pirazolil, imidazolil, [1,2,3]triazolil, 1,2,3,4-tetrazolil, oxazolil, isoxazolil, [1,2,4]oxadiazolil, [1,3,4]oxadiazolil, furanil, tiofenoil, isotiazolil, tiazolil, [1,2,4]tiadiazolil, [1,3,4]tiadiazolil, pirrolidinil, 4,5-dihidroimidazolil,
15 pirrolidinonil, imidazolidinonil, 1*H*-imidazol-2(3*H*)-onil, imidazolidina-2,4-dionil, tiazolidin-2-onil, 2-tioxotiazolidin-4-onil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil, morfolinil, piperidinil, piperazinil, piperidinonil, 1*H*-indolil, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinil, 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidinil, 5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazinil, 7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazinil, 5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridazinil,
20 1*H*-benzo[*d*]imidazolil, 7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazinil, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazinil, 7*H*-purinil, 9*H*-purinil, quinolin-2-il, quinolin-3-il, quinolin-4-il, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il e isoquinolin-4-il.

82. Sal farmaceuticamente aceitável **caracterizado por** ser dos compostos definidos em qualquer uma das reivindicações 1, 2, 10, 31 a
25 39, 46 a 50, 59 e 78.

83. Composto de acordo com a reivindicação 82, **caracterizado pelos** compostos serem sais que compreendam ânions escolhidos dentre cloreto, brometo, iodeto, sulfato, bissulfato, carbonato,

bicarbonato, fosfato, formato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato e citrato.

5 **84.** Composto de acordo com a reivindicação 82, **caracterizado pelos** compostos serem sais que compreendam cátions escolhidos dentre sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e bismuto.

10 **85.** Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 50 e 59 a 84, **caracterizado por** ser feito para tratar uma condição escolhida dentre a retinopatia diabética, degeneração macular, câncer, anemia falciforme, sarcoidose, sífilis, pseudoxantoma elástico, doença de Paget, oclusão de veias, oclusão de artérias, doença obstrutiva da carótida, uveíte/vitreíte crônica, infecções micro-bacterianas, doença de Lyme, lúpus eritematoso sistêmico, retinopatia da prematuridade, doença de Eales, doença de Behcet, infecções causadoras de retinite ou coroidite, histoplasmosse ocular presumida, doença de Best, miopia, escavações do disco óptico, doença de Stargardt, uveíte intermediária, descolamento de retina crônico, síndrome da hiperviscosidade, toxoplasmose, traumas e complicações pós-laser, doenças associadas com a rubeosis, e a vitreoretinopatia proliferativa.

20 **86.** Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 50 e 59 a 84, **caracterizado por** ser feito para tratar uma condição escolhida dentre a doença de Crohn e colite ulcerativa, psoríase, sarcoidose, artrite reumatóide, hemangiomas, doença de Osler-Weber-Rendu, ou telangiectasia hemorrágica hereditária, tumores sólidos ou originados no sangue, e síndrome da imunodeficiência adquirida.

25 **87.** Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 50 e 59 a 84, **caracterizado por** ser feito para tratar uma condição escolhida dentre a isquemia de músculo esquelético e miocárdio, derrame, doença da artéria coronária, doença vascular periférica.

88. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 50 e 59 a 84, **caracterizado por** ser feito para tratar a angiogênese.

5 **89.** Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 50 e 59 a 84, **caracterizado por** ser feito para vascularizar tecidos isquêmicos.

90. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 50 e 59 a 84, **caracterizado por** ser feito para promover o desenvolvimento de substitutos de enxertos de pele.

10 **91.** Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 50 e 59 a 84, **caracterizado por** ser feito para promover a reparação de tecidos no contexto dos procedimentos da regeneração de tecidos orientada (GTR).

15 **92.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 50 e 59 a 84, **caracterizado por** ser feito para uso como um medicamento.

RESUMO

Pedido de Patente de Invenção para “INIBIDORES DE PROTEÍNA TIROSINA FOSFATASE HUMANA E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO”

5 A presente divulgação se refere a compostos eficazes como inibidores de proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP - β) que desta forma regulam a angiogênese. A presente divulgação se refere ainda a composições que compreendam um ou mais inibidores de proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP - β), e a métodos para regular a angiogênese.