

(22) Data de pedido: **2007.06.27**

(30) Prioridade(s): **2006.06.27 US 816730 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2009.04.01**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.11.12**
244/2014

(73) Titular(es):

AERPIO THERAPEUTICS INC.

9987 CARVER ROAD SUITE 420 CINCINNATI,
OH 45242

US

(72) Inventor(es):

JEFFREY LYLE GRAY

US

CYNTHIA MONESA CLARK

US

KANDE AMARASINGHE

US

MATHEW BRIAN MAIER

US

RYAN NICHOLS

US

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS

RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **INIBIDORES DE PROTEÍNA TIROSINA-FOSFATASE HUMANA E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO**

(57) Resumo:

A PRESENTE DIVULGAÇÃO REFERE-SE A COMPOSTOS EFICAZES COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA TIROSINA FOSFATASE BETA (HPTP- β 1538;) HUMANA QUE REGULAM ASSIM A ANGIOGÉNESE. A PRESENTE DIVULGAÇÃO REFERE- SE ADICIONALMENTE A COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM OS REFERIDOS INIBIDORES DE PROTEÍNA TIROSINA FOSFATASE BETA (HPTP- β 1538;) HUMANA, E A MÉTODOS PARA REGULAR A ANGIOGÉNESE.

RESUMO

**"INIBIDORES DE PROTEÍNA TIROSINA-FOSFATASE HUMANA E MÉTODOS
DE UTILIZAÇÃO"**

A presente divulgação refere-se a compostos eficazes como inibidores de proteína tirosina fosfatase beta (HPTP- β) humana que regulam assim a angiogénese. A presente divulgação refere-se adicionalmente a composições que compreendem os referidos inibidores de proteína tirosina fosfatase beta (HPTP- β) humana, e a métodos para regular a angiogénese.

DESCRIÇÃO**"INIBIDORES DE PROTEÍNA TIROSINA-FOSFATASE HUMANA E MÉTODOS
DE UTILIZAÇÃO"**

CAMPO DA DIVULGAÇÃO

A presente divulgação refere-se a compostos eficazes como inibidores da proteína tirosina fosfatase beta (HPTP- β) humana regulando assim a angiogénese. A presente divulgação relaciona-se adicionalmente com composições que compreendem os referidos inibidores da proteína tirosina fosfatase beta (HPTP- β) humana, e com métodos para regular a angiogénese.

ANTECEDENTES DA DIVULGAÇÃO

A angiogénese, o surgimento de novos vasos sanguíneos a partir da vasculatura pré-existente, desempenha um papel crucial numa ampla gama de processos fisiológicos e patológicos (Nguyen, L.L. *et al.*, *Int. Rev. Cytol.*, 204, 1-48, (2001)). A angiogénese é um processo complexo, mediado pela comunicação entre as células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos e o seu ambiente circundante. Nas fases iniciais da angiogénese, o tecido ou células tumorais produzem e segregam fatores de crescimento pró-angiogénicos em resposta a estímulos

ambientais tais como a hipoxia. Estes fatores difundem-se até à vizinhança das células endoteliais e estimulam os recetores que levam à produção e secreção de protéases que degradam a matriz extracelular circundante. As células endoteliais ativadas começam a migrar e proliferar para o tecido circundante na direção da fonte destes fatores de crescimento (Bussolino, F., *Trends Biochem. Sci.*, 22, 251-256, (1997)). As células endoteliais param seguidamente de proliferar e diferenciar em estruturas tubulares, que é o primeiro passo na formação de vasos sanguíneos maduros, estáveis. Subsequentemente, as células periendoteliais, tais como pericitos e células de músculo liso, são recrutadas para o vaso recém-formado num passo adicional com vista à maturação dos vasos.

A angiogénese é regulada por um equilíbrio de fatores pró- e anti-angiogénicos que ocorrem naturalmente. O fator de crescimento endotelial vascular, factor de crescimento de fibroblasto, e angiopoeitina representam alguns dos muitos potenciais fatores de crescimento pró-angiogénicos. Estes ligandos ligam-se ao seu respetivo recetor da tirosina quinase na superfície da célula endotelial e fazem a transdução de sinais que promovem a migração e proliferação celular. Enquanto que foram identificados muitos fatores reguladores, os mecanismos moleculares deste processo ainda não estão totalmente compreendidos.

Existem muitos estados patológicos impulsionados

por angiogénese não regulada ou impropriamente regulada persistente. Nesses estados de doença, a angiogénese desregulada ou regulada de forma inadequada poderá tanto causar uma doença particular ou exacerbar um estado patológico existente. Por exemplo, a neovascularização ocular tem sido implicada como a causa mais comum de cegueira e está subjacente à patologia de aproximadamente 20 doenças dos olhos. Em certos estados previamente existentes, tais como artrites, vasos sanguíneos capilares recentemente formados invadem as articulações e destroem a cartilagem. Na diabetes, novos capilares formados na retina invadem o humor vítreo, causando hemorragia e cegueira. Tanto o crescimento e a metástase de tumores sólidos são também dependentes da angiogénese (Folkman et al., "Tumor Angiogenesis", Capítulo 10, 206-32, em *The Molecular Basis of Cancer*, Mendelsohn et al., Eds., WB Saunders, (1995)). Foi demonstrado que os tumores que aumentam para mais de 2 mm de diâmetro devem obter o seu próprio fornecimento de sangue e fazem-no induzindo o crescimento de novos vasos sanguíneos capilares. Após estes novos vasos sanguíneos estarem incorporados no tumor, providenciam nutrientes e fatores de crescimento essenciais para o crescimento do tumor, bem como um meio para as células tumorais entrarem na circulação e metastizarem para locais distantes, tais como o fígado, o pulmão ou o osso (Weidner, *New Eng. J. Med.*, 324, 1, 1-8 (1991)). Quando utilizados como fármacos em animais portadores de tumor, os inibidores naturais da angiogénese poderão prevenir o crescimento de pequenos tumores (O'Reilly et al., *Cell*, 19, 315-28 (1994)). Em

alguns protocolos, a aplicação de tais inibidores conduz à regressão e dormência do tumor, mesmo após a cessação do tratamento (O'Reilly *et al.*, *Cell*, 88, 277-85 (1997)). Além disso, o fornecimento de inibidores de angiogénese para certos tumores poderá potenciar a sua resposta a outros regimes terapêuticos (Teischer *et al.*, *Int. J. Cancer*, 51, 920-25 (1994)).

Apesar de muitos estados de doença serem conduzidos pela angiogénese desregulada ou inapropriadamente regulada persistente, alguns estados da doença podem ser tratados pelo aumento da angiogénese. O crescimento e reparação dos tecidos são eventos biológicos em que a proliferação celular e angiogénese ocorrem. Assim, um aspeto importante da cicatrização de feridas é a revascularização do tecido danificado através de angiogénese.

As feridas que não cicatrizam crónicas são uma das principais causas de morbilidade prolongada na população humana envelhecida. Este é especialmente o caso de pacientes acamados ou diabéticos que desenvolvem graves úlceras na pele que não cicatrizam. Em muitos destes casos, o atraso na cicatrização é um resultado do inadequado fornecimento de sangue, quer como resultado de pressão contínua ou de bloqueio vascular. A circulação capilar fraca devido a aterosclerose das artérias pequenas ou estase venosa contribui para a falha da reparação do tecido danificado. Tais tecidos são frequentemente infetados com micro-organismos que proliferam sem serem desafiados pelos

sistemas de defesa inatos do organismo que requerem um tecido bem vascularizado para eliminar eficazmente os organismos patogénicos. Como resultado, a maioria dos da intervenção terapêutica centra-se no restabelecimento do fluxo sanguíneo até os tecidos isquémicos, permitindo assim, que os nutrientes e fatores imunológicos acedam ao local da ferida.

As lesões ateroscleróticas em vasos grandes poderão causar isquemia do tecido que poderia ser melhorada através da modulação do crescimento de vasos sanguíneos até o tecido afetado. Por exemplo, as lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias poderão causar angina e enfarte do miocárdio, que poderia ser evitado se se pudesse restaurar o fluxo sanguíneo, por estimulação do crescimento de artérias colaterais. Semelhantemente, as lesões ateroscleróticas nas grandes artérias que fornecem as pernas poderão causar isquemia no músculo esquelético que limita a mobilidade e, em alguns casos requer amputação, que também poderá ser prevenida pela melhoria do fluxo sanguíneo com a terapia angiogénica.

Outras doenças, tais como diabetes e hipertensão são caracterizadas por um decréscimo no número e densidade dos pequenos vasos sanguíneos, tais como arteríolas e vasos capilares. Estes pequenos vasos sanguíneos são importantes para o fornecimento de oxigénio e de nutrientes. Uma diminuição no número e densidade destes vasos contribui para as consequências adversas de hipertensão e diabetes,

incluindo claudicação, úlceras isquêmicas, hipertensão acelerada e insuficiência renal. Estas patologias comuns e muitas outras doenças menos comuns, tais como a doença Burgers, poderiam ser melhoradas pelo aumento do número e densidade dos vasos sanguíneos pequenos, utilizando a terapia angiogénica.

A US2004/167183 revela inibidores da tirosina fosfatase possuindo substituições diferentes.

Foi sugerido que um dos meios para regular a angiogénese seja tratar pacientes com um inibidor da proteína tirosina fosfatase beta (HPTP- β) humana (Kruegar *et al.*, *EMBO J.*, 9, (1990)) e, conseqüentemente, os compostos da presente divulgação foram preparados para satisfazer esta necessidade.

SUMÁRIO DA DIVULGAÇÃO

Os compostos da presente divulgação são uma nova classe de compostos que podem regular a angiogénese em seres humanos.

A presente divulgação relaciona-se adicionalmente com composições farmacêuticas e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, e/ou as suas composições farmacêuticas que compreendem

- a) uma quantidade eficaz de um ou mais compostos de acordo com a presente divulgação; e
- b) um excipiente.

As presentes revelações também se relacionam com métodos para controlar a angiogénese, e assim providenciar um tratamento para doenças afetadas por angiogénese, os referidos métodos compreendendo a administração a um ser humano de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a presente divulgação.

Estes e outros objetivos, características e vantagens tornar-se-ão evidentes para aqueles peritos na técnica a partir de uma leitura da seguinte descrição detalhada e das reivindicações anexas. Todas as percentagens, razões e proporções aqui apresentadas são em peso, a menos que especificado o contrário.

Todas as temperaturas estão em graus Celsius (°C) a menos que especificado o contrário.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA DIVULGAÇÃO

Nesta especificação e nas reivindicações que se seguem, será feita referência a um número de termos que serão definidos como possuindo os seguintes significados:

Por "farmaceuticamente aceitável" é entendido um material que não é biologicamente ou de outra forma

indesejável, i.e., o material pode ser administrado a um indivíduo juntamente com o composto ativo em causa, sem causar efeitos biológicos clinicamente inaceitáveis ou interagir de um modo prejudicial com qualquer um dos outros componentes da composição farmacêutica na qual está contido.

Ao longo da descrição e das reivindicações desta especificação, a palavra "compreendem" e outras formas da palavra, tais como "que compreendem" e "compreende", significa incluir, e não se destina a excluir, por exemplo, outros aditivos, componentes, inteiros, ou passos.

Como usado na descrição e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um," "uma," e "o" incluem os referentes plurais a menos que o contexto indique claramente o contrário. Assim, por exemplo, a referência a "uma composição" inclui misturas de duas ou mais de tais composições.

"Opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento ou circunstância descrita subsequentemente pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui exemplos em que o evento ou circunstância ocorre e exemplos em que não ocorre.

Os intervalos podem ser expressos aqui como a partir de "cerca de" um valor particular, e/ou para "cerca de" um outro valor particular. Quando uma tal intervalo é

expresso, outro aspeto inclui desde um valor particular e/ou para outro valor em particular. Do mesmo modo, quando os valores são expressos como uma aproximação, por utilização do antecedente "cerca de", deve ser entendido que o valor particular constitui outro aspeto. Será adicionalmente entendido que os pontos finais de cada um dos intervalos são significativos, tanto em relação ao outro ponto final, e, independentemente do outro ponto final. É também entendido que há um número de valores aqui revelados, e que cada valor é também aqui revelado como "cerca de" cujo valor particular está para além do valor propriamente dito. Por exemplo, se o valor "10" é revelado, seguidamente, "cerca de 10" é também revelado. É também entendido que, quando um valor é revelado, seguidamente, "inferior ou igual a" o valor, "maior do que ou igual ao valor", e possíveis intervalos entre os valores são também revelados, como adequadamente compreendido por um especialista na matéria. Por exemplo, se o valor "10" é revelado, seguidamente, "inferior ou igual a 10", bem como "superior ou igual a 10" é também revelado. É também entendido que ao longo dos dados da aplicação são providenciados num número de formatos diferentes e que estes dados representam pontos finais e pontos de partida e intervalos para qualquer combinação dos pontos de dados. Por exemplo, se um ponto de dados particular "10" e um ponto de dados em particular "15" são revelados, é entendido que maior que, maior do que ou igual a, menos do que, menos do que ou igual a, e igual a 10 e 15 são considerados revelados, bem como entre 10 e 15. É também

entendido que cada unidade entre duas unidades particulares é também revelada. Por exemplo, se 10 e 15 são revelados, seguidamente, 11, 12, 13, e 14 são também revelados.

O termo "unidade orgânica" tal como é aqui descrito refere-se a grupos ou unidades que compreendem um ou mais átomos de carbono e que formam uma parte de um dos compostos ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Por exemplo, muitas das unidades substituintes referidas aqui noutro local são unidades orgânicas. De modo a funcionar efetivamente no contexto da sua presença nos compostos e/ou sais aqui revelados, as unidades orgânicas devem ter frequentemente intervalos variáveis de tamanho restrito e/ou peso molecular, de modo a providenciar a desejada ligação aos enzimas alvo, solubilidade, bioabsorção características. Por exemplo, a unidade orgânica pode ter, por exemplo, 1-26 átomos de carbono, 1-18 átomos de carbono, 1-12 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, ou 1-4 átomos de carbono. As unidades orgânicas têm frequentemente hidrogénio ligado a pelo menos alguns dos átomos de carbono das unidades orgânicas, e podem, opcionalmente conter os heteroátomos comuns encontrados nos compostos orgânicos substituídos, tais como oxigénio, azoto, enxofre, e semelhantes, ou inorgânicos, tais como halogéneos, fósforo, e semelhantes. Um exemplo, de um radical orgânico que não compreende quaisquer átomos inorgânicos é um radical 5,6,7,8-tetra-hidro-2-naftilo. Em algumas concretizações, um radical orgânico pode conter 1-10 heteroátomos inorgânicos a eles ligados ou neles, incluindo halogéneos,

oxigênio, enxofre, azoto, fósforo, e semelhantes. Exemplos de radicais orgânicos incluem, um alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, amino monosubstituído, amino di-substituído, aciloxi, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamido, alquilcarboxamido substituído, dialquilcarboxamido, dialquilcarboxamido substituído, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, tioalquilo, tio-halogenoalquilo, alcoxi, alcoxi substituído, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, arilo, arilo substituído, heteroarilo, heterocíclico, ou radicais heterocíclicos substituídos, em que os termos são definidos aqui noutro local. Alguns exemplos de radicais orgânicos que incluem heteroátomos incluem radicais alcoxi, radicais trifluorometoxi, radicais acetoxi, e radicais dimetilamino.

As unidades alquilo substituído e não substituído linear, ramificado, ou cíclicos incluem os seguintes exemplos: metilo (C_1), etilo (C_2), n-propilo (C_3), isopropilo (C_3), ciclopropilo (C_3), n-butilo (C_4), sec-butilo (C_4), iso-butilo (C_4), terc-butilo (C_4), ciclobutilo (C_4), ciclopentilo (C_5), ciclo-hexilo (C_6); enquanto que alquilo substituído linear, ramificado ou cíclico, exemplos dos quais incluem, hidroximetilo (C_1), clorometilo (C_1), trifluorometilo (C_1), aminometilo (C_1), 1-cloroetilo (C_2), 2-hidroxietilo (C_2), 1,2-difluoroetilo (C_2), 2,2,2-trifluoroetilo (C_3), 3-carboxipropilo (C_3), 2,3-di-hidroxiciclobutilo (C_4).

Alcenilo substituído e não substituído, linear,

ramificado ou cíclico inclui etenilo (C_2), 3-propenilo (C_3), 1-propenilo (também 2-metiletlenilo) (C_3), isopropenilo (também 2-metiletlen-2-ilo) (C_3), buten-4-ilo (C_4); alcenilo substituído linear ou ramificado, exemplos nos quais incluem, 2-cloroetenilo (também 2-clorovinilo) (C_2), 4-hidroxibuten-1-ilo (C_4), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C_9), 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C_9).

Alcinilo substituído e não substituído, linear ou ramificado, inclui, etinilo (C_2), prop-2-inilo (também propargilo) (C_3), propin-1-ilo (C_3), e 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C_7); alcinilo substituído, linear ou ramificado, exemplos dos quais incluem, 5-hidroxi-5-metil-hex-3-inilo (C_7), 6-hidroxi-6-metil-hept-3-in-2-ilo (C_8), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo (C_9).

"Alcoxi" substituído e não substituído são aqui utilizados e designam uma unidade que possui a fórmula geral $-OR^{100}$, em que R^{100} é uma unidade alquilo, como aqui definido acima, por exemplo, metoxi, metoximetilo, metoximetilo.

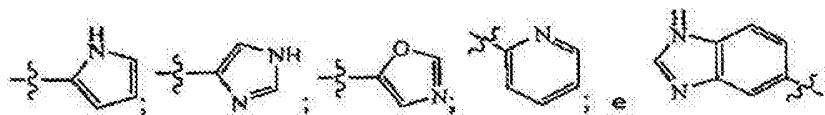
"Halogenoalquilo" substituído e não substituído são aqui utilizados, designam uma unidade alquilo que possui um átomo de hidrogénio substituído por um ou mais átomos de halogéneo, por exemplo, trifluorometilo, 1,2-dicloroetilo, e 3,3,3-trifluoropropilo.

O termo "arilo", tal como aqui utilizado designa

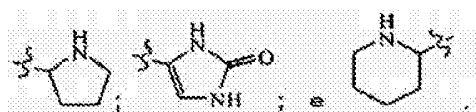
unidades orgânicas cíclicas que compreendem pelo menos um anel benzeno que possui um anel conjugado e aromático de seis membros, exemplos dos quais incluem fenilo (C_6), naftilen-1-ilo (C_{10}), naftilen-2-ilo (C_{10}). Os anéis arilo podem ter um ou mais átomos de hidrogénio substituídos por um outro radical orgânico ou inorgânico. Exemplos de anéis arilo substituídos incluem: 4-fluorofenilo (C_6), 2-hidroxifenilo (C_6), 3-metilfenilo (C_6), 2-amino-4-fluorofenilo (C_6), 2-(*N,N*- dietilamino)fenilo (C_6), 2-cianofenilo (C_6), 2,6-di-*terc*-butilfenilo (C_6), 3-metoxifenilo (C_6), 8-hidroxinaftilen-2-ilo (C_{10}), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C_{10}), e 6-cianonaftilen-1-ilo (C_{10}).

O termo "heteroarilo" designa uma unidade orgânica que compreende um anel conjugado aromático de cinco ou seis membros em que pelo menos um dos átomos do anel é um heteroátomo, exemplo dos quais são azoto, oxigénio, ou enxofre. Os anéis heteroarilo podem compreender um anel simples, por exemplo, um anel que possui 5 ou 6 átomos em que pelo menos um átomo do anel é um heteroátomo não limitado a azoto, oxigénio, ou enxofre, tais como um anel piridina, um anel furano, ou anel tiofurano. Um "heteroarilo" pode também ser e um sistema de anel fundido multicíclico e heteroaromático possuindo que pelo menos um dos anéis é um anel aromático e pelo menos um átomo do anel aromático é um heteroátomo incluindo azoto, oxigénio, ou enxofre.

O que se segue são exemplos de anéis heteroarilo de acordo com a presente divulgação:

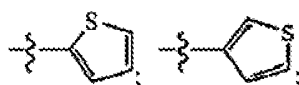


O termo "heterocíclico" designa um sistema de anel que possui de 3 até 10 átomos em que pelo menos um dos átomos do anel é um heteroátomo exemplo dos quais são azoto, oxigénio, ou enxofre. Os anéis podem ser anéis simples, anéis fundidos, ou anéis bicíclicos. Exemplos de anéis heterocíclicos incluem:



Todos os anéis de heteroarilo ou heterocíclicos acima mencionados podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substitutos de hidrogénio como adicionalmente aqui descrito.

Ao longo da descrição da presente divulgação os termos que possuem a grafia "tiofen-2-ilo e tiofen-3-ilo" são usados para descrever as unidades heteroarilo que possuem as respetivas fórmulas:



enquanto que na nomeação dos compostos da presente divulgação, a nomenclatura química para estas unidades são tipicamente escritas "tiofen-2-ilo e tiofen-3-ilo", respectivamente. Aqui os termos "tiofen-2-ilo e tiofen-3-ilo" são utilizados quando se descrevem esses anéis como unidades ou porções que compõem os compostos da presente divulgação unicamente para torná-la não ambígua para um especialista qualificado na matéria cujos anéis são aqui referidos.

O termo "substituído" é utilizado ao longo da especificação. O termo "substituído" é aqui definido como "uma unidade hidrocarbilo, quer acíclica ou cíclica, que possui um ou mais átomos de hidrogénio substituídos com um substituinte ou vários substituintes como definido aqui adiante." As unidades, quando da substituição de átomos de hidrogénio, são capazes de substituir um átomo de hidrogénio, dois átomos de hidrogénio, ou três átomos de hidrogénio de uma unidade hidrocarbilo de cada vez. Além disso, estes substituintes podem substituir dois átomos de hidrogénio em dois carbonos adjacentes para formar o referido substituinte, nova porção ou unidade. Por exemplo, uma unidade substituída que requer a substituição de um único átomo de hidrogénio inclui halogéneo, hidroxilo, e semelhantes. Uma substituição de dois átomos de hidrogénio inclui carbonilo, oximino e semelhantes. Uma substituição de dois átomos de hidrogénio entre átomos de carbono adjacentes inclui epoxi, e semelhantes. Uma substituição de três átomos de hidrogénio inclui ciano, e semelhantes. O termo substituído é usado ao longo da presente especifi-

cação para indicar que uma unidade de hidrocarbilo, *inter alia*, anel aromático, cadeia de alquilo; pode ter um ou mais átomos de hidrogénio substituídos por um substituinte. Quando uma unidade é descrita como "substituída", poderá ser substituído qualquer número de átomos de hidrogénio. Por exemplo, 4-hidroxifenilo é um "anel carbocíclico aromático substituído", (*N,N*-dimetil-5-amino)octanilo é uma "unidade C₈ alquilo substituída, 3-guanidinopropilo é uma "unidade C₃ alquilo substituída", e 2-carboxipiridinilo é uma "unidade heteroarilo substituída".

O que se segue são exemplos de unidades que podem substituir átomos de hidrogénio numa unidade hidrocarbilo ou outra unidade:

- i) C₁-C₁₂ alquilo, alcenilo, e alcinilo linear, ramificado, ou cíclico; por exemplo,
- ii)
 - metilo (C₁), etilo (C₂), etenilo (C₂), etinilo (C₂), *n*-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), ciclo-propilo (C₃), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (também 2-metiletenilo) (C₃), isopropenilo também {2-metileten-2-ilo} (C₃), prop-2-inilo (também propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃), *n*-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), ciclo-butilo (C₄), buten-4-ilo (C₄), ciclo-pentilo (C₅), ciclo-hexilo (C₆);

- iii) C_6 ou C_{10} arilo substituído ou não substituído; por exemplo, fenilo, naftilo (também aqui referido como naftilen-1-ilo (C_{10}) ou naftilen-2-ilo (C_{10}));
- iv)
- v) anéis C_1 - C_9 heterocíclicos substituídos ou não substituídos; como aqui descrito;
- vi)
- vii) anéis C_1 - C_9 heteroarilo substituídos ou não substituídos; como descrito aqui adiante;
- viii)
- ix) $-(CR^{13a}R^{13b})_zOR^{12}$; por exemplo, $-OH$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, e $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;
- x)
- xi) $-(CR^{13a}R^{13b})_zC(O)R^{12}$; por exemplo, $-COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$ e $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$;
- xii)
- xiii) $-(CR^{13a}R^{13b})_zC(O)OR^{12}$; por exemplo, $-CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_2CH_3$, e $CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$;
- xiv)
- xv) $-(CR^{13a}R^{13b})_zC(O)(R^{12})_2$; por exemplo, $-CONH_2$, $-CH_2CONH_2$, $CONHCH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, e $-CH_2CON(CH_3)_2$;
- xvi)
- xvii) $-(CR^{13a}R^{13b})_zN(R^{12})_2$; por exemplo, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2-$

NHCH_3 , $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, e $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$;

xviii)

xix) halogéneo; $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, e $-\text{I}$;

xx)

xxi) $-(\text{CR}^{13a}\text{R}^{13b})_z\text{CN}$;

xxii)

xxiii) $-(\text{CR}^{13a}\text{R}^{13b})_z\text{NO}_2$;

xxiv)

xxv) $-\text{CH}_j\text{X}_k$; em que X é halogéneo, j é desde 0 até 2, $j+k = 3$; por exemplo, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$ ou;

xxvi)

xxvii) $(\text{CR}^{13a}\text{R}^{13b})_z\text{SR}^{12}$; $-\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{SC}_6\text{H}_5$, e $\text{CH}_2\text{SC}_6\text{H}_5$;

xxviii)

xv) $-(\text{CR}^{13a}\text{R}^{13b})_z\text{SO}_2\text{R}^{12}$; $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, e $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$; e

xvi) $-(\text{CR}^{13a}\text{R}^{13b})_z\text{SO}_3\text{R}^{12}$; 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 $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_5$;

em que cada R^{12} é independentemente hidrogénio, alquilo, fenilo, benzilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ substituído ou não substituído, linear, ramificado ou cíclico; ou duas unidades R^{12} podem ser tomadas conjuntamente para formar um anel que compreende 3-7 átomos; R^{13a} e R^{13b} são cada um independentemente hidrogénio ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo linear ou ramificado; o índice p é desde 0 até 4.

Para os fins da presente divulgação os termos "composto", "análogo" e "composição da matéria" ficam igualmente bem para definir as entidades químicas reveladas aqui descritas, incluindo todas as formas enantioméricas, formas diastereoméricas, sais, e os termos "composto", "análogo" e "composição da matéria" são utilizados alternadamente ao longo da presente especificação.

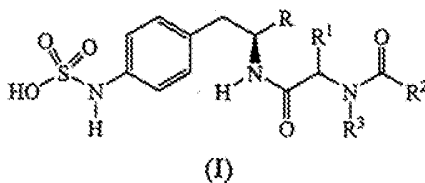
A presente divulgação aborda várias necessidades médicas não atendidas, *inter alia*;

- 1) Providenciar composições eficazes como inibidores da proteína tirosina fosfatase beta (HPTP- β) humana; e providenciar desse modo um método para regular a angiogénese numa patologia, doença, enfermidade, ou estado em que a angiogénese é elevada;
- 2) Providenciar composições eficazes como inibidores da proteína tirosina fosfatase beta (HPTP- β) humana; e providenciar desse modo um método para regular a angiogénese numa patologia, doença, enfermidade, ou estado; e
- 3) Providenciar composições eficazes como inibidores da proteína tirosina fosfatase beta (HPTP- β) humana; e providenciar desse modo um método para regular a angiogénese numa patologia, doença, enfermidade, ou estado em que a angiogénese está diminuída.

Estas e outras necessidades médicas não atendidas são resolvidas pelos inibidores da proteína tirosina fosfatase beta (HPTP- β) humana da presente divulgação, que são capazes de regular a angiogénese, e assim, servir como um método para tratar angiogénese elevada ou reduzida em seres humanos, ou para tratar doenças que são causadas pela regulação insuficiente de proteína tirosina fosfatase beta (HPTP- β) humana.

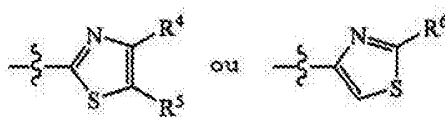
Os compostos aqui revelados incluem todas as formas de sal farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, sais de ambos os grupos básicos, *inter alia*, amins, bem como sais de grupos ácidos, *inter alia*, ácidos sulfâmicos, e ácidos carboxílicos. Os seguintes são exemplos de aniões que podem formar sais com grupos básicos: cloreto, brometo, iodeto, sulfato, bissulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartarato, fumarato, citrato, e semelhantes. Os seguintes são exemplos de catiões que podem formar sais de grupos ácidos: sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, bismuto, e semelhantes.

Os compostos da presente divulgação possuem a Fórmula (I):



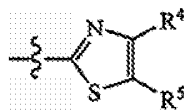
em que o átomo de carbono que possui a unidade amino tem a estereoquímica (S), tal como indicado na fórmula.

R é uma unidade tiazolilo substituída ou não substituída, que possui a fórmula:



R⁴, R⁵ e R⁶ são grupos substituintes que são definidos nas reivindicações e podem ser selecionados independentemente, a partir de uma ampla variedade de unidades substituintes inorgânicas (hidrogénio, hidroxilo, amino, halogénio ou semelhantes) ou orgânicas, tais como alquilos, cicloalquilos, heterocíclico, heteroarilos, e semelhantes, em que tais unidades substituintes podem ter opcionalmente, de 1 até 12 átomos de carbono, ou 1 até 10 átomos de carbono, ou 1 até seis átomos de carbono.

Um exemplo de compostos de Fórmula (1), unidades R relaciona-se com unidades tiazol-2-ilo que possuem a fórmula:

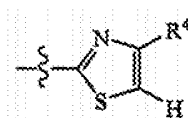


em que R⁴ e R⁵ são selecionados independentemente a partir de:

- i) hidrogénio;
- ii) C₁-C₆ alquilo linear, ramificado ou cíclico substituído ou não substituído;
- iii) fenilo substituído ou não substituído;
- iv) heteroarilo de 5 ou 6 membros substituído ou não substituído; ou

R⁴ e R⁵ podem ser tomados conjuntamente para formar um anel saturado ou insaturado que possui de 5 até 7 átomos; em que todas as substituições são como definido nas reivindicações.

Um exemplo de compostos de Fórmula (I) inclui unidades R que possuem a fórmula:



em que R⁵ é hidrogénio e R⁴ é uma unidade selecionada a partir metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), iso-propilo (C₃), n-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), iso-butilo (C₄), terc-butilo (C₄), n-pentilo (C₅), 1-metilbutilo (C₅), 2-metilbutilo (C₅), 3-metilbutilo (C₅), ciclo-propilo (C₅), n-hexilo (C₆), 4-metilpentilo (C₆), e ciclo-hexilo (C₆).

Um outro exemplo de compostos de Fórmula (I), as unidades R incluem a unidades em que R⁴ é selecionado a partir de metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), iso-propilo (C₃), n-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), iso-butilo

(C₄), e *terc*-butilo (C₄); e R⁵ é uma unidade selecionada a partir de metilo (C₁) ou etilo (C₂). Exemplos não limitantes deste aspeto de R incluem 4,5-dimetiltiazol-2-ilo, 4-etil-5-metiltiazol-2-ilo, 4-metil-5-etiltiazol-2-ilo, e 4,5-dietiltiazol -2-ilo.

Um exemplo adicional de compostos de Fórmula (I), unidades R incluem unidades em que R⁵ é hidrogénio e R⁴ é uma unidade alquilo substituído, as referidas substituições selecionadas a partir de:

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

em que cada R¹¹ é independentemente hidrogénio ou C₁-C₄ alquilo linear ou ramificado.

Exemplos de unidades que podem ser um substituto para o hidrogénio em unidades R incluem -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂Cl, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, e -CH₂NH(CH₂CH₃).

Outros exemplos de unidades que compreendem unidades R incluem 2,2-difluorociclopropilo, 2-metoxiciclohexilo, e 4-clorociclohexilo.

Ainda um exemplo adicional de compostos de Fórmula (I), unidades R incluem unidades em que R⁵ é

hidrogénio e R^4 é fenilo ou fenilo substituído, em que os exemplos de unidades R^4 incluem fenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-*terc*-butilfenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-dietilaminofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-metoxifenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, 4-(trifluoro-metoxi)fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, e 3,4-diclorofenilo, que quando incorporado na definição de R origina as seguintes unidades R, 4-feniltiazol-2-ilo, 3,4-dimetilfeniltiazol-2-ilo, 4-*terc*-butilfeniltiazol-2-ilo, 4-ciclopropilfeniltiazol-2-ilo, 4-dietilaminofeniltiazol-2-ilo, 4-(trifluorometil)feniltiazol-2-ilo, 4-metoxifeniltiazol-2-ilo, 4-(difluorometoxi)feniltiazol-2-ilo, 4-(trifluorometoxi)feniltiazol-2-ilo, 3-clorofenilo, 4-clorofeniltiazol-2-ilo, e 3,4-diclorofeniltiazol-2-ilo.

Ainda um exemplo adicional de compostos de Fórmula (I) inclui as unidades R, em que R^4 é selecionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo e R^5 é fenilo ou fenilo substituído. Um exemplo de uma unidade de R de acordo com o quinto aspeto da primeira categoria de unidades R inclui de 4-metil-5-feniltiazol-2-ilo e 4-etil-5-feniltiazol-2-ilo.

Um outro exemplo adicional de compostos de Fórmula (I) inclui unidades R em que R^5 é hidrogénio e R^4 é uma unidade heteroarilo substituído ou não substituído selecionado a partir de 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, [1, 2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-ilo, [1,2,4] triazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-5-ilo, imidazol-

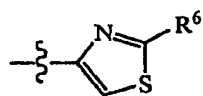
2-ilo, imidazol-4-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-5-ilo e [1,3,4]tiadiazol-2-ilo.

Um exemplo adicional de compostos de Fórmula (I) inclui unidades R, em que R⁴ é tiofen-2-ilo substituído ou não substituído, por exemplo, tiofen-2-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, e 5-metiltiofen-2-ilo.

Ainda um exemplo adicional de compostos de Fórmula (I) inclui unidades R, em que R⁴ é tiofen-3-ilo substituído ou não substituído, por exemplo, tiofen-3-ilo, 5-clorotiofen-3-ilo, e 5-metiltiofen-3-ilo.

Outro exemplo de compostos de Fórmula (I) inclui unidades R, em que R⁴ e R⁵ são tomados conjuntamente para formar um anel saturado ou insaturado que possui de 5 até 7 átomos. Exemplos do sexto aspecto da primeira categoria de unidades R incluem 5,6-di-hidro-4*H*-ciclopenta[d]tiazol-2-ilo e 4,5,6,7-tetra-hidrobenczo[d]tiazol-2-ilo.

Exemplos adicionais de compostos de Fórmula (I) incluem unidades R que são unidades tiazol-4-ilo que possuem a fórmula:



em que R^6 é uma unidade selecionada a partir de:

- i) hidrogénio;
- ii) C_1 - C_6 alquilo linear, ramificado ou cíclico substituído ou não substituído;
- iii) anéis fenilo substituídos ou não substituídos tendo de 5 até 10 átomos no anel; ou
- iv) heteroarilo substituído ou não substituído tendo de 5 até 10 átomos no anel.

Um exemplo de compostos de Fórmula (I) inclui unidades R em que R^6 é hidrogénio.

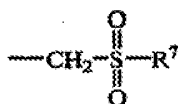
Um exemplo adicional de compostos de Fórmula (I), inclui unidades R em que R^6 é uma unidade selecionada a partir de metilo (C_1), etilo (C_2), n-propilo (C_3), iso-propilo (C_3), n-butilo (C_4), sec-butilo (C_4), iso-butilo (C_4), e terc-butilo (C_4). Exemplos deste aspeto de R incluem 2-metiltiazol-4-ilo, 2-etiltiazol-4-ilo, 2-(n-propil)tiazol-4-ilo, e 2-(iso-propil) tiazol-4-ilo.

Ainda um exemplo adicional de compostos de Fórmula (I) inclui as unidades R em que R^6 é fenilo não substituído ou substituído, exemplos dos quais incluem fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo,

3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo e 4-metoxifenilo.

Ainda um exemplo adicional de compostos de Fórmula (I) inclui unidades R em que R⁶ é heteroarilo substituído ou não substituído, exemplos dos quais incluem tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 2,5-dimetiltiazol-4-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 4-etiltiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, e 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo.

Um exemplo adicional de compostos de Fórmula (I) inclui unidades R em que R⁶ é uma unidade que possui a fórmula:

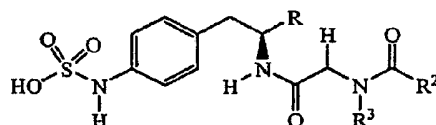


em que R⁷ é C₁-C₄ alquilo substituído ou não substituído e fenilo substituído ou não substituído, exemplos de R⁶ incluem 4-clorobenzenossulfonilmetilo e *terc*-butilsulfonilmetilo.

Um exemplo adicional de compostos de Fórmula (I), inclui unidades R em que R⁶ é uma unidade selecionada a partir de piridinilo, pirazinilo, e pirimidinilo substituídos ou não substituídos, exemplos dos quais incluem pirazin-2-ilo e (2-metil)piridin-5-ilo.

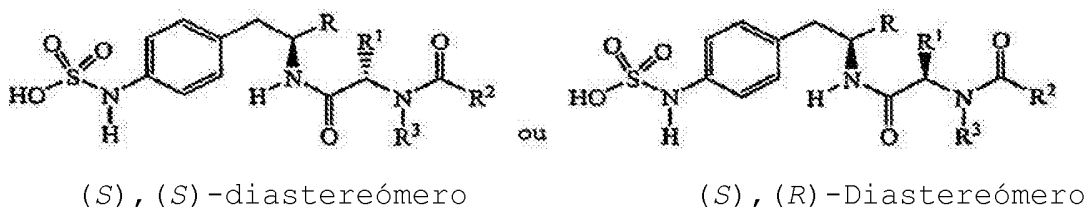
Unidades R^1

Um exemplo de unidades R^1 inclui compostos em que R^1 é hidrogénio. Os compostos da presente divulgação em que R^1 é igual a hidrogénio têm a fórmula:



e os compostos desta categoria, por conseguinte, não compreendem um segundo centro quiral.

Um outro exemplo de compostos de Fórmula (I) inclui unidades R^1 tendo um segundo centro quiral e, por exemplo, tendo as fórmulas:



e a estereoquímica indicada. Os compostos revelados podem ser diastereómeros únicos ou suas misturas e podem ser obtidos pelo formulador através de qualquer das seguintes vias:

- i) como uma mistura de diastereómeros (S), (S) e (S), (R) e utilizados como uma mistura para a regulação da angiogénese;

- ii) como uma mistura de diastereómeros (S), (S) e (S), (R), que são seguidamente subsequentemente separados nos diastereómeros individuais antes de serem utilizados para a regulação da angiogénese; ou
- iii) diretamente preparado como o diastereómero individual (S), (S) ou (S), (R), o método descrito adicionalmente aqui adiante.

Um exemplo dos compostos de acordo com a Fórmula (I) inclui unidades R¹ que são benzilo, exemplos dos quais incluem ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico, ácido 4-{(S)-2-(S)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-fenilpropanamido-2-(2-feniltiazol-4-il)}fenilsulfâmico, ácido 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-etil}fenilsulfâmico, e ácido 4-{(S)-2[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(2-etiltiazol-4-il)etil}fenilsulfâmico, bem como outros compostos aqui abaixo descritos.

Um outro exemplo de compostos de acordo com a Fórmula (I) inclui as unidades R¹ que são benzilo substituídos, exemplos dos quais incluem ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(4-hidroxifenil)propanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico; ácido 4-{(S)-2-(S)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)propanamido-2-(4-il-2-feniltiazol)-4-il}fenilsulfâmico, e ácido 4 -{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-(4-metilfenil)-propanamido]-etil}fenilsulfâmico.

Um exemplo adicional de compostos de acordo com a Fórmula (I) inclui unidades R^1 que são fenilo, exemplos dos quais incluem ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-feniletanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico, ácido 4-{(S)-2-(S)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-2-feniletanoamido-2-(2-feniltiazol-4-il)}fenilsulfâmico, e ácido 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-2-feniletanoamido]-etil}fenilsulfâmico.

Ainda um exemplo adicional de compostos de acordo com a Fórmula (I) inclui unidades R^1 que são C_1 - C_4 alquilo linear ou ramificado exemplos dos quais incluem ácido 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-metilbutanamido]-etil}fenilsulfâmico, ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metilpentanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico, e ácido 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-4-metilpentanamido]etil}fenilsulfâmico, bem como outros compostos aqui abaixo descritos.

R^2 é uma unidade selecionada a partir de:

- i) C_1 - C_6 alquilo linear ou ramificado; ou
- ii) C_1 - C_6 alcoxi de cadeia linear ou ramificado.

Um exemplo de R^2 inclui unidades C_1 - C_6 alcoxi lineares ou ramificadas que possuem a fórmula:



em que R^8 é uma unidade C_1 - C_6 alquilo linear ou ramificado selecionado a partir de metilo (C_2), etilo (C_2), n-propilo (C_3), iso-propilo (C_3), n-butilo (C_4), sec-butilo (C_4), iso-butilo (C_4), terc-butilo (C_4), n-pentilo (C_5), ou n-hexilo (C_6).

Um outro exemplo de compostos de acordo com a Fórmula (I) inclui unidades R^2 que são C_1 - C_6 alquilo linear ou ramificado selecionado a partir de metilo (C_1), acetato (C_2), n-propilo (C_3), iso-propilo (C_3), n-butilo (C_4), sec-butilo (C_4), sec-butilo (C_4), terc-butilo (C_4), n-pentilo (C_5), ou n-hexilo (C_6).

R^3 é hidrogénio ou C_1 - C_4 alquilo linear ou ramificado.

Um exemplo de R^3 inclui compostos em que R^3 é hidrogénio.

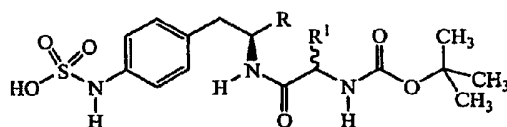
Outro exemplo de R^3 inclui compostos em que R^3 é metilo.

Um exemplo adicional de R^3 inclui compostos em que R^3 é selecionado a partir de etilo (C_2), n-propilo (C_3), iso-propilo (C_3), n-butilo (C_4), sec-butilo (C_4), iso-butilo (C_4), e terc-butilo (C_4).

Os compostos de Fórmula (I) podem ser organizados em diversas categorias, para efeitos estritamente de

descrever alternativas para estratégias de síntese para a preparação dos subgéneros dos compostos no âmbito da Fórmula (I) que não estão expressamente exemplificados neste documento. Esta organização mental em categorias não implica qualquer coisa no que diz respeito ao aumento ou diminuição da eficácia biológica em relação a qualquer um dos compostos ou composições da matéria aqui descrita.

O primeiro aspeto da Categoria I da presente divulgação refere-se a compostos que possuem a fórmula:



em que R é uma unidade tiazol-2-ilo substituído ou não substituído e os exemplos de R e R¹ e a estereoquímica em R¹ são adicionalmente descritos na Tabela I.

TABELA I

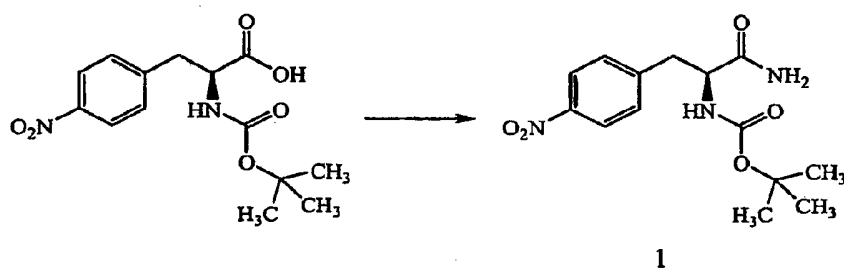
N.º	R	R ¹
1	tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
2	4-metiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
3	4-etiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
4	4-propiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
5	4-iso-propiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
6	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
7	4-butiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
8	4-terc-butiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
9	4-ciclo-hexiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
10	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo

(continuação)

N.º	R	R ¹
11	4-(3,3,3-trifluoropropil)thiazol-2-ilo	(S)-benzilo
12	4-(2,2-difluorociclopropil)thiazol-2-ilo	(S)-benzilo
13	4-(metoximetil)thiazol-2-ilo	(S)-benzilo
14	4-(éster etílico de ácido carboxílico)thiazol-2-ilo	(S)-benzilo
15	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
16	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
17	4-feniltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
18	4-(4-clorofenil)thiazol-2-ilo	(S)-benzilo
19	4-(3,4-dimetilfenil)thiazol-2-ilo	(S)-benzilo
20	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
21	4-(tiofen-2-il)thiazol-2-ilo	(S)-benzilo
22	4-(tiofeno-3-il)thiazol-2-ilo	(S)-benzilo
23	4-(5-clorotiofen-2-il)thiazol-2-ilo	(S)-benzilo
24	5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[d]thiazol-2-ilo	(S)-benzilo
25	4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]thiazol-2-ilo	(S)-benzilo

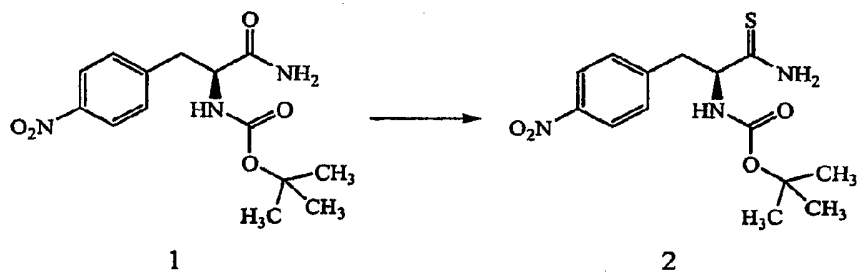
Os compostos compreendidos no primeiro aspeto da Categoria I da presente divulgação podem ser preparados pelo processo delineado no Esquema I e descrito no Exemplo 1 aqui abaixo.

Esquema I

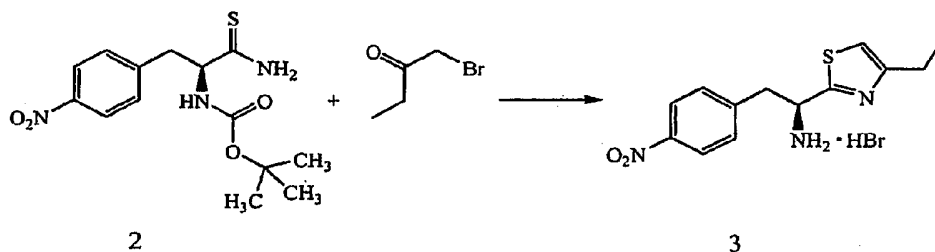


Reagentes e condições: (a) (i) (iso-butil)OCCl, NMM, DMF; 0°C, 20 min.

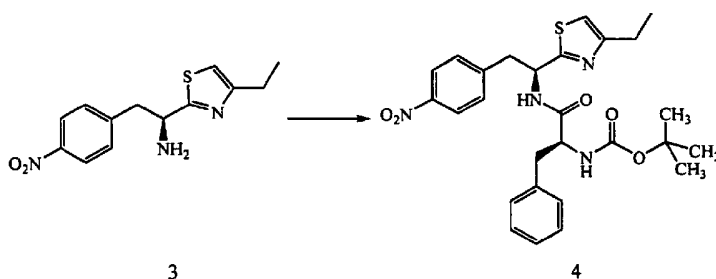
(ii) NH₃; 0°C durante 30 min.



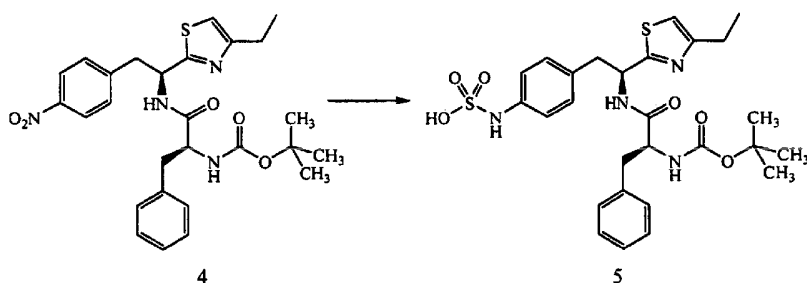
Reagentes e condições: (b) o reagente de Lawesson, THF; t.a., 3 horas.



Reagentes e condições: (c) CH_3CN ; refluxo, 3 horas.



Reagentes e condições: (d) Boc-Fe, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; t.a., 18 horas.



Reagentes e condições: (e) (i) H_2 : Pd/C, MeOH;

(ii) SO_3 -piridina, NH_4OH ; t.a., 2 horas.

EXEMPLO 1

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico (5)

Preparação de éster *terc*-butílico do ácido [1-(S)-carbamoil-2-(4-nitrofenil)etil-carbâmico (1): A uma solução a 0°C de ácido 2-(S)-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-nitrofenil)-propiónico e N-metilmorfolina (1,1 mL, 9,65 mmol) em DMF (10 mL) é adicionado gota a gota cloroformato de *iso*-butilo (1,25 mL, 9,65 mmol). A mistura é agitada a 0°C durante 20 minutos, após os quais é feito passar NH₃ (g) através da mistura reacional durante 30 minutos a 0 °C. A mistura reacional é concentrada e o resíduo dissolvido em EtOAc, lavado sucessivamente com ácido cítrico a 5%, água, NaHCO₃ a 5%, água e solução saturada de cloreto de sódio, seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado *in vacuo* até se obter um resíduo que é triturado com uma mistura de EtOAc/éter de petróleo para originar 2,2 g (74%) do produto desejado como um sólido branco.

Preparação de éster *terc*-butílico do ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(S)-tiocarbamoiletil]carbâmico (2): A uma solução de éster *terc*-butílico do ácido [1-(S)-carbamoil-2-(4-nitrofenil)etil-carbâmico, 1, (0,400 g, 1,29 mmol) em THF (10 mL) é adicionado o reagente de Lawesson (0,262 g, 0,65 mmol). A mistura reacional é agitada durante 3 horas e

concentrada até se obter um resíduo que é purificado sobre sílica para providenciar 0,350 g (83%) do produto desejado. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 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), 3,1 1-3,30 (m, 1H), 1,21 (s, 9H).

Preparação de 1-(*S*)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamina (3): Uma mistura de éster *terc*-butílico do ácido [2-(4-nitrofenil)-1-(*S*)-tiocarbamoiletil]-carbâmico, 2, (0,245 g, 0,753 mmol), 1-bromo-2-butanona (0,125 g, 0,828 mmol) em CH_3CN (5 mL) é sujeita a refluxo 3 horas. A mistura reacional é arrefecida até à temperatura ambiente e é adicionado éter dietílico à solução e o precipitado que se forma é removido por filtração. O sólido é seco sob vácuo, para originar 0,242 g (rendimento de 90%) do produto desejado. ESI^+ MS 278 ($\text{M}+1$).

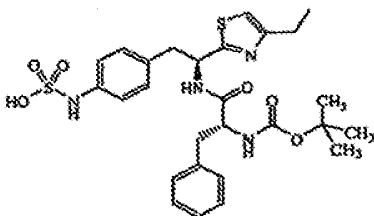
Preparação de éster *terc*-butílico do ácido {1-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)carbamoiletil]-2-feniletil} carbâmico (4): A uma solução de bromidrato de 1-(*S*)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamina, 3, (0,393 g, 1,1 mmol), ácido (*S*)-(2-*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico (0,220 g, 0,828 mmol) e 1-hidroxibenzotriazole (HOBt) (0,127 g, 0,828 mmol) em DMF (10 mL) a 0°C , é adicionado 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,159 g, 0,828 mmol), seguido por diisopropilamina (0,204

g, 1,58 mmol). A mistura é agitada a 0°C durante 30 minutos e seguidamente à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional é diluída com água e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com HCl aquoso 1 N, NaHCO₃ aquoso a 5%, água e solução saturada de cloreto de sódio, e seca sobre Na₂SO₄. O solvente é removido *in vacuo* para originar 0,345 g do produto desejado, o qual é utilizado sem purificação adicional. LC/MS-ESI⁺ 525 (M+1).

Preparação de ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-fenil-propan-amido]-2-(4-etiltiazol-2-il)-etil}fenilsulfâmico (5): éster terc-butílico do ácido {1-[1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilcarbamoil]-2-feniletil} carbâmico, 4, (0,345 g) é dissolvido em MeOH (4 mL). É adicionada uma quantidade catalítica de Pd/C (10% p/p) e a mistura é agitada 2 horas sob uma atmosfera de hidrogénio. A mistura reacional 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 (0,314 g). A reação é agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos, após os quais é adicionada uma solução de NH₄OH a 7% (50 mL). A mistura é seguidamente concentrada e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de fase reversa para originar 0,222 g do produto desejado como o sal de amónio. ¹H (CD₃OD): δ 7,50-6,72 (m, 10H), 5,44-5,42 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 4,34 (s, 1H), 3,34-2,79 (m, 4H), 2,83-2,76 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,40 (s, 9H), 1,31 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz).

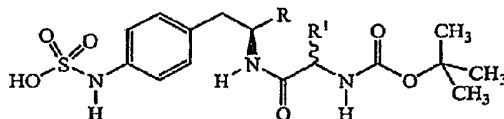
Os compostos finais da presente divulgação podem também ser isolados como o ácido livre. Um exemplo deste procedimento é descrito aqui adiante no Exemplo 4.

Os seguintes são exemplos de compostos abrangidos no âmbito do primeiro aspecto da Categoria I da presente divulgação.



Ácido 4-{{(S)-2-[(R)-2-(*tert*-butoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD): δ 7,22-7,02 (m, 10H), 5,39 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,24-2,68 (m, 6H), 1,37 (s, 9H), 1,30 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

O segundo aspecto da Categoria I da presente divulgação relaciona-se com compostos que possuem a fórmula:



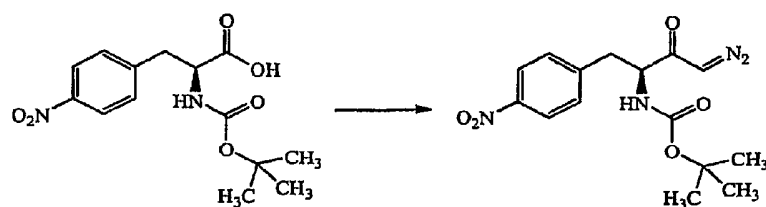
em que R é uma unidade tiazol-4-ilo substituído ou não substituído e exemplos de R e R^1 e a estereoquímica em R^1 são adicionalmente descritos na Tabela II.

TABELA II

N.º	R	R ¹
26	tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
27	2-metiltiazol-4-ilo	(S)-benzilo
28	2-etiltiazol-4-ilo	(S)-benzilo
29	2-propiltiazol-4-ilo	(S)-benzilo
30	2-iso-propiltiazol-4-ilo	(S)-benzilo
31	2-ciclopropiltiazol-4-ilo	(S)-benzilo
32	2-butiltiazol-4-ilo	(S)-benzilo
33	2-terc-butiltiazol-4-ilo	(S)-benzilo
34	2-ciclo-hexiltiazol-4-ilo	(S)-benzilo
35	2-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
36	2-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
37	2-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
38	2-feniltiazol-4-ilo	(S)-benzilo
39	2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
40	2-(3,4-dimetilfenil)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
41	2-(tiofen-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
42	2-(tiofeno-3-il)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
43	2-(3-clorotiofen-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
44	2-(3-metiltiofen-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
45	2-(2-metiltiazol-4-il)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
46	2-(furano-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
47	2-(pirazin-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
48	2-[(2-metil)piridin-5-il]tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
49	2-(4-clorobenzenossulfonilmetil)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
50	2-(terc-butilsulfonilmetil)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo

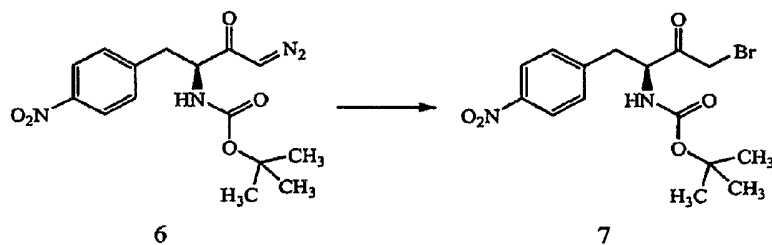
Os compostos englobados no segundo aspecto da Categoria I da presente divulgação podem ser preparados pelo processo delineado no Esquema II e descrito no Exemplo 2 aqui adiante.

Esquema II

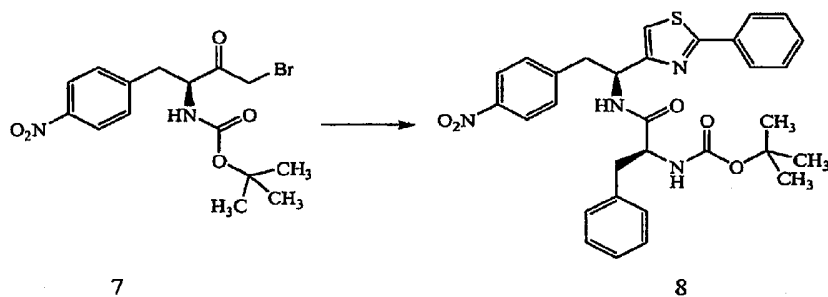


Reagentes e condições: (a) (i) (iso-butil)OCOCl, Et₃N, THF; 0 °C, 20 min.

(ii) CH₂N₂; temperatura ambiente durante 3 horas.

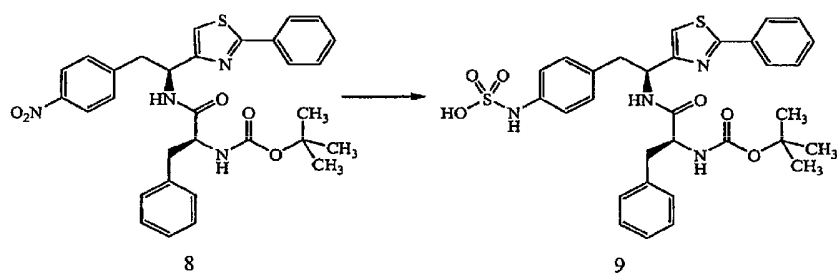


Reagentes e condições: (b) HBr a 48%, THF; 0 °C, 1,5 h.



Reagentes e condições: (c) (i) tiobenzamida, CH₃CN; refluxo, 2 horas.

(ii) Boc-Phe, HOBt, DIPEA, DMF; t.a., 18 horas.



Reagentes e condições: (d) (i) H_2 : Pd/C, MeOH;

(ii) SO_3 -piridina, NH_4OH ; t.a., 12 horas.

EXEMPLO 2

Ácido 4-{(S)-2-(S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-fenil-propanamido-2-(2-feniltiazol-4-il)}fenilsulfâmico (9)

Preparação do éster *tert*-butílico do ácido (S)-[3-diazo-1-(4-nitrobenzil)-2-oxo-propil]-carbâmico (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 gota a gota trietilamina (0,61 mL, 4,4 mmol), seguida por cloroformato de *iso*-butilo (0,57 mL, 4,4 mmol). A mistura reacional é agitada a 0 °C durante 20 minutos e filtrada. O filtrado é tratado com uma solução etérea de diazometano (~16 mmol) a 0 °C. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e seguidamente concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante é dissolvido em EtOAc e lavado sucessivamente com água e solução saturada de cloreto de sódio, seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado. O resíduo é purificado sobre sílica (hexano/EtOAc 2:1) para originar 1,1 g (rendimento 82%) do produto desejado na forma de um sólido ligeiramente

amarelo. ^1H RMN (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 $6,6$, 1H), 3,06 (dd, $J = 13,5$ e $6,9$ Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).

Preparação de 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (7): A uma solução a 0°C de éster *terc*-butílico do ácido (*S*)-[3-diazo-1-(4-nitrobenzil)-2-oxo-propil]-carbâmico, 6, (0,350 g, 1,04 mmol) em THF (5 mL) é adicionado gota a gota HBr aq. 48% (0,14 mL, 1,25 mmol). A mistura reacional é agitada a 0°C durante 1,5 horas, seguidamente, a reação é extinta a 0°C com Na_2CO_3 sat.. A mistura é extraída com EtOAc (3 x 25 mL) e os extratos orgânicos combinados são lavados com solução saturada de cloreto de sódio, secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados para se obterem 0,400 g do produto que é usado no passo seguinte sem purificação adicional. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 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).

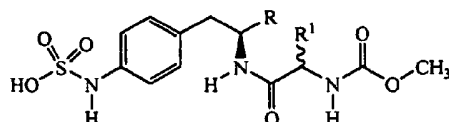
Preparação de (*S*)-1-(*S*)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (8): Uma mistura de tiobenzamida (0,117 g, 0,85 mmol) e 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo, 7, (0,300 g, 0,77 mmol) em CH_3CN (4 mL) é sujeita a refluxo 2 horas. A mistura reacional é arrefecida até à temperatura ambiente e é adicionado éter dietílico para precipitar o intermediário 2-(nitrofenil)-

(*S*)-1-(4-feniltiazol-2-il)etilamina o qual é isolado por filtração como o sal de bromidrato. O sal de bromidrato é dissolvido em DMF (3 mL), juntamente com diisopropiletilamina (0,42 mL, 2,31 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (0,118 g, 0,79 mmol) e ácido (*S*)-(2-*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico (0,212 g, 0,80 mmol). A mistura é agitada a 0 °C durante 30 minutos, seguidamente à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional é diluída com água e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com HCl aquoso 1 N, NaHCO₃ aquoso a 5%, água e solução saturada de cloreto de sódio, e seca sobre Na₂SO₄. O solvente é removido *in vacuo* para originar 0,395 g (rendimento 90%) do produto desejado, que é utilizado sem purificação adicional. LC/MS-ESI+ 573 (M+1).

Preparação do ácido 4-{(*S*)-2-(*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanoamido-2-(2-feniltiazol-4-il))-fenilsulfâmico (9): (*S*)-1-(*S*)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il) etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo, 8, (0,360 g) é dissolvido em MeOH (4 mL). É adicionada uma quantidade catalítica de Pd/C (10% p/p) e a mistura é agitada 12 horas sob uma atmosfera de hidrogénio. A mistura reacional 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 (0,296 g). A reação é agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos, após o que é adicionada uma solução de NH₄OH a 7% (10 mL). A mistura é seguidamente concentrada e o resíduo resultante é purificado por

cromatografia em fase reversa para originar 0,050 g do produto desejado como o sal de amónio. ^1H RMN (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,00-7,23 (m, 7H), 6,89 (s, 1H), 5,28 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,33 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,09-3,26 (m, 2H), 3,34 (dd, $J = 13,2$ e $8,4$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 13,2$ e $8,4$ Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

O primeiro aspeto da Categoria II da presente divulgação relaciona-se com compostos que possuem a fórmula:



em que R é uma unidade tiazol-2-ilo substituído ou não substituído e os exemplos não limitantes de R e R^1 e a estereoquímica em R^1 são adicionalmente descritos na Tabela III.

TABELA III

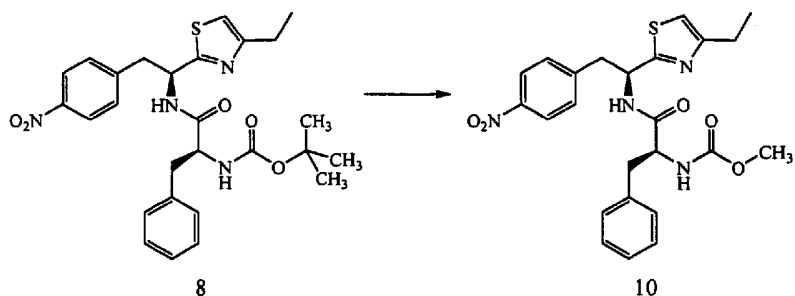
N.º	R	R^1
51	tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
52	4-metiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
53	4-etiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
54	4-propiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
55	4-iso-propiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
56	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo

(continuação)

N.º	R	R ¹
57	4-butiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
58	4- <i>terc</i> -butiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
59	4-ciclo-hexiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
60	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
61	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
62	4-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
63	4-(metoximetil)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
64	4-(éster etílico do ácido carboxílico)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
65	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
66	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
67	4-feniltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
68	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
69	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
70	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
71	4-(tiofen-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
72	4-(tiofeno-3-il)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
73	4-(5-clorotiofen-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
74	5,6-di-hidro-4 <i>H</i> -ciclopenta[<i>d</i>]tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
75	4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[<i>d</i>]tiazol-2-ilo	(S)-benzilo

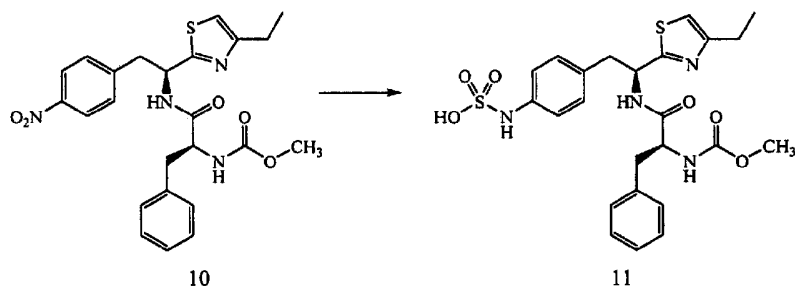
Os compostos abrangidos no primeiro aspeto da Categoria II da presente divulgação podem ser preparados pelo procedimento delineado no Esquema III e descrito no Exemplo 3 aqui abaixo.

Esquema III



Reagentes e condições: (a) (i) HCl 4 M, dioxano; t.a., 1 hora;

(ii) cloroformato de metilo, piridina, CHCl₃, 0 °C
até à temperatura ambiente, 48 horas.



Reagentes e condições: (b) (i) H₂: Pd/C, MeOH;

(ii) SO₃-piridina, NH₄OH; t.a., 4 horas.

EXEMPLO 3

Ácido 4-[(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbo-
nil)-3-fenilpropanamido]etil]fenilsulfâmico (11)

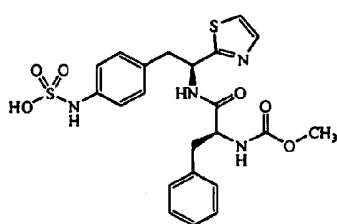
Preparação de metil-(S)-1-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil-amino]-1-oxo-3-fenilpropan-2-il-carbamato (10): (S)-1-(S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo, 8, (0,460 mg, 0,881 mmol) é dissolvido numa

solução de cloreto de hidrogénio 4 M em 1,4-dioxano (4 mL). A mistura reacional é agitada 1 hora, e o solvente é removido sob pressão reduzida. A amina bruta resultante é dissolvida em CHCl_3 (8 mL) e é adicionada piridina (1 mL). A temperatura é arrefecida a 0 °C e é adicionado gota a gota cloroformato de metilo (0,083 g, 0,881 mmol). A mistura reacional é deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 2 dias. É adicionada água, a solução agitada durante 15 minutos e seguidamente extraída várias vezes com CHCl_3 . As fases orgânicas combinadas são lavadas com HCl 1 N, NaHCO_3 a 5%, e solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na_2SO_4 , e filtradas. O solvente é removido *in vacuo* para originar 0,297 g do produto desejado.

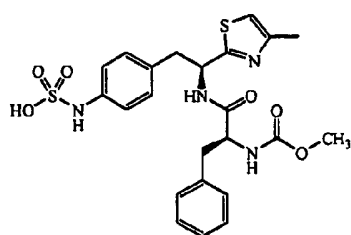
Preparação do ácido 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico (11): metil-(S)-1-[(S)-1-(4-etil-tiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil) etil-amino]-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato, 10, (0,297 g) é dissolvido em MeOH (4 mL). É adicionada uma quantidade catalítica de Pd/C (10% p/p) e a mistura é agitada 4 horas sob uma atmosfera de hidrogénio. A mistura reacional 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 (0,196 g). A reação é agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos, após o que é adicionada uma solução de NH_4OH 7% (25 mL). A mistura é seguidamente concentrada e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de fase reversa em sílica para originar 0,172 g do produto desejado.

como sal de amônio. ^1H (CD_3OD): δ 7,26-7,00 (m, 10H), 5,39 (t, 1H, $J = 5,7$ Hz), 4,38 (t, 1H, $J = 5,7$ Hz), 3,62 (s, 3H), 3,34-2,75 (m, 6H), 1,30 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

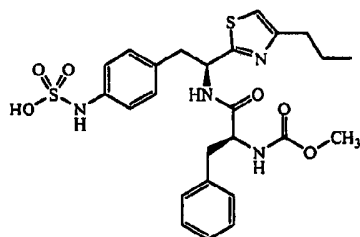
Os seguintes são exemplos do primeiro aspecto da Categoria II da presente divulgação.



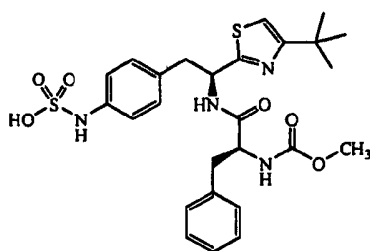
Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido)-2-(tiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD): δ 7,78-7,75 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,30-7,02 (m, 9H), 5,49-5,43 (m, 1H), 4,39 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 3,56 (s, 3H), 3,51-2,71 (m, 4H).



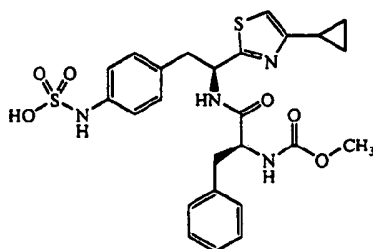
Ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido)-2-(4-metiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,52-8,49 (m, 1H), 7,20-6,99 (m, 10H), 5,37 (s largo, 1H), 4,36 (s largo, 1H), 3,62-3,48 (m, 3H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,42 (s, 3H).



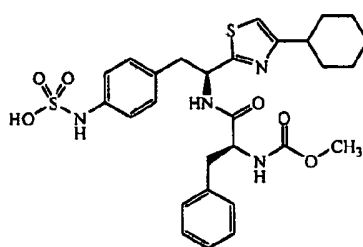
Ácido 4-((*S*)-2-[(*S*)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-propiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,51-8,49 (m, 1H), 7,22-6,99 (m, 10H), 5,39 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,38 (dd, $J = 14,4, 9,0$ Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,59-3,48 (m, 1H), 3,27 (dd, $J = 13,5, 6,3$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



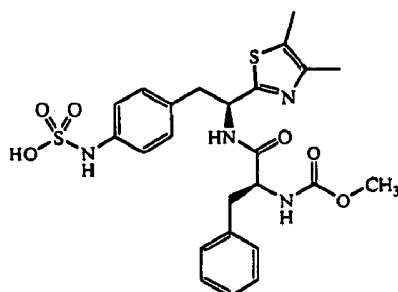
Ácido 4-((*S*)-2-(4-terc-butiltiazol-2-il)-2-[(*S*)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,23-7,19 (m, 5H), 7,10-6,98 (m, 5H), 5,42-5,38 (m, 1H), 4,37 (dd, $J = 8,4, 5,4$ Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,48 (s largo, 1H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,13-3,07 (m,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



Ácido 4-{(S)-2-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD): δ 7,13-6,91 (m, 10H), 6,81 (s, 1H), 5,23 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,24 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,50 (s, 3H), 3,12-2,66 (m, 4H), 1,94 (t, 1H, $J = 5,1$ Hz), 0,84-0,73 (m, 4H).

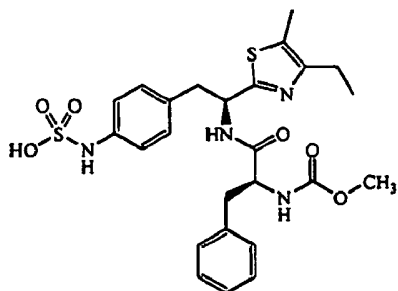


Ácido 4-{(S)-2-(4-ciclo-hexiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenil-propanamido]etil}fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,21-6,97 (m, 10H), 5,45-5,25 (m, 1H), 5,42-5,36 (m, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,03-4,35 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,95 (dd,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

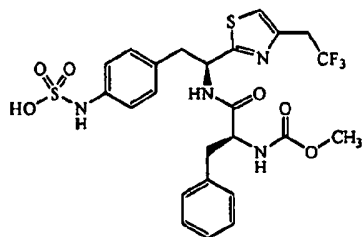


Ácido 4-{(S)-2-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenil-propanamido]etil}fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,45 (d, $J = 7,8$ Hz,

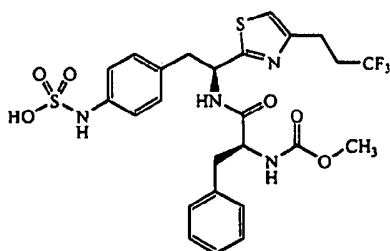
1H), 7,22-7,03 (m, 9H), 5,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,22 (dd, $J = 14,1, 6,3$ Hz, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,77 (dd, $J = 13,5, 8,4$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).



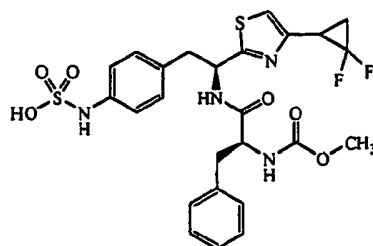
Ácido 4-{(S)-2-(4-etil-5-metiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenil-sulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,36-7,00 (m, 9H), 5,31 (s largo, 1H), 4,37 (s largo, 1H), 3,62-3,46 (m, 3H), 3,28-2,64 (m, 6H), 2,34 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H), 1,37-1,20 (m, 3H).



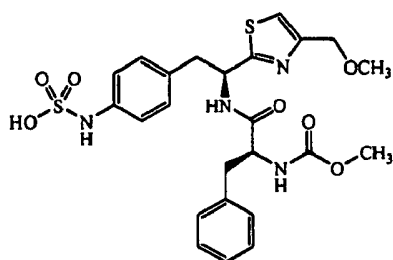
Ácido 4-{(-S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)thiazol-2-il]-etil}fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,40 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 7,30-7,15 (m, 5H), 7,12-7,00 (m, 5H), 5,41 (dd, $J = 8,4, 5,1$ Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,77-3,52 (m, 5H), 3,33-3,23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



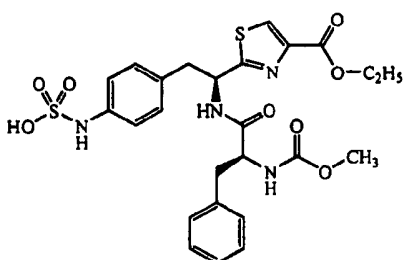
Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido)-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)thiazol-2-il]-etil} fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,23-7,03 (m, 10H), 5,46-5,34 (m, 1H), 4,54-4,44 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,62-3,35 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 1H), 3,17-2,99 (m, 4H), 2,82-2,74 (m, 1H),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



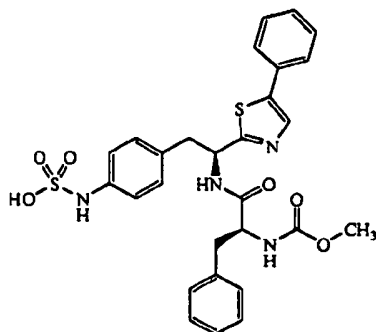
Ácido 4-{(S)-2-[4-(2,2-difluorociclopropil)thiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,28-7,00 (m, 10H), 5,42-5,37 (m, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,35-3,23 (m, 1H), 3,04-2,91 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 1H),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



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

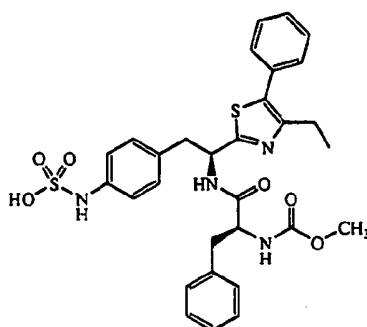


Ácido 4-{(S)-2-(4-(etoxycarbonil)tiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,25 (s, 1H), 7,20-7,07 (m, 10H), 5,40 (dd, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,45-4,36 (m, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 1H), 3,17-3,00 (m, 2H), 2,79 (dd,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

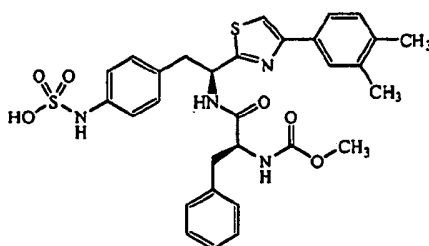


Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(5-feniltiazol-2-il))etil}fenilsulfâmico:

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,19-7,10 (m, 10H), 5,42-5,40 (m, 1H), 4,41 (t, J = 7,2, 1H), 3,65-3,50 (m, 3H), 3,16-2,77 (m, 4H).

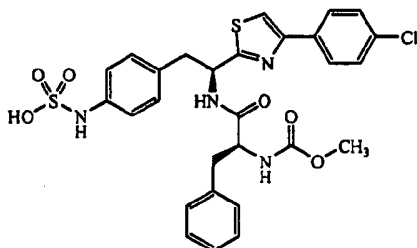


Ácido 4-{(S)-2-(4-etil-5-feniltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenil-propanamido]etil}fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,50-7,38 (m, 4H), 7,21-7,11 (m, 10H), 5,45-5,35 (m, 1H), 5,42-4,37 (m, 1H), 3,63-3,50 (m, 3H), 3,34-3,29 (m, 3H), 3,15-3,03 (m, 2H), 2,84-2,74 (m, 3H), 1,31-1,21 (m, 3H).

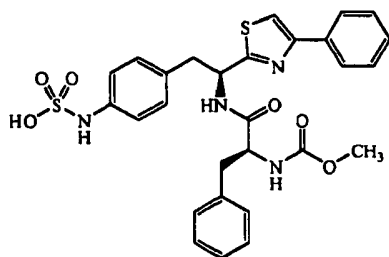


Ácido 4-{(S)-2-[4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,21-7,11 (m, 10H), 5,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,44-

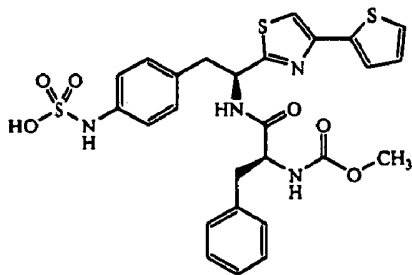
4,38 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,62-3,51 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).



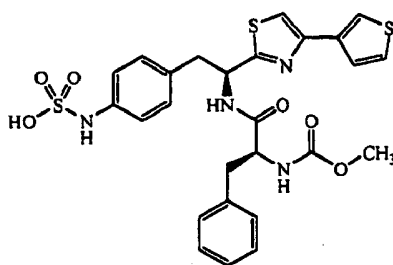
Ácido 4-{(S)-2-[4-(4-clorofenil)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenil-sulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,95-7,91 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 9H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,41 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,63 (s,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



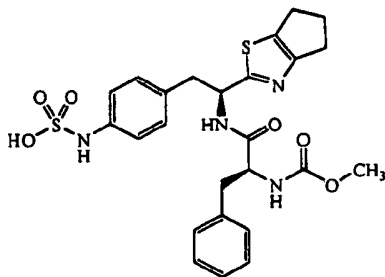
Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-feniltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD): δ 7,94-7,92 δ (d, 2H, $J = 7,3$ Hz), 7,65 (s, 1H), 7,45-7,31 (m, 3H), 7,22-7,10 (m, 9H), 5,46 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz), 4,39 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,36-2,79 (m, 6H).



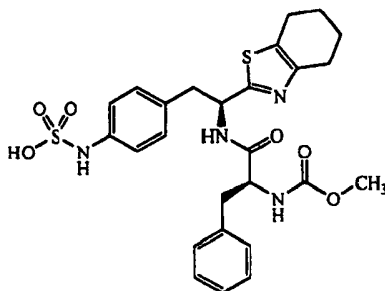
Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(tiofen-2-il)thiazol-2-il]etil}fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,52-7,51 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,20-7,08 (m, 10H), 5,50-5,40 (m, 1H), 4,39 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,63 (s, 2H),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



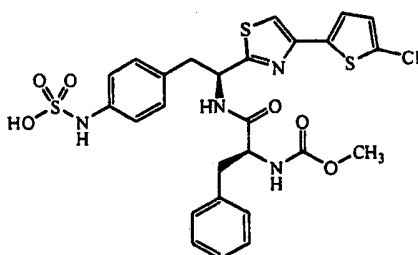
Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(tiofen-3-il)thiazol-2-il]etil}fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,14 (d, $J = 25,2$ Hz, 10H), 5,46-5,43 (m, 1H), 4,40-4,38 (m, 1H), 3,62 (s, 3H),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



Ácido 4-((*S*)-2-(5,6-di-hidro-4*H*-ciclopenta[*d*]tiazol-2-il)-2-[(*S*)-2-(metoxi-carbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil} fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,46 (s largo, 1H), 7,16-7,05 (m, 9H), 5,31 (s largo, 1H), 4,35 (s largo, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,52 -3,43 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,92-2,74 (m, 4H), 2,58-2,44 (m, 2H).

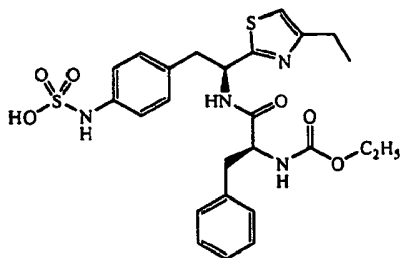


Ácido 4-((*S*)-2-[(*S*)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[*d*]tiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,21-7,08 (m, 9H), 5,45-5,25 (m, 1H), 4,45-4,30 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,64-3,34 (m, 1H), 3,33-3,20 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,75 (s largo, 5H), 1,90 (s largo, 4H).



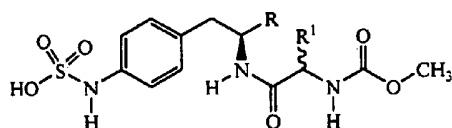
Ácido 4-{(S)-2-[4-(5-clorotiofen-2-il)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-etil}fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H) 5 7,23-7,10 (m, 9H), 7,00 -6,97 (m, 1H), 5,43-5,40 (m, 1H), 5,39 (t, J = 14,7 Hz, 1H), 3,63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

Uma outra iteração do primeiro aspecto da Categoria II relaciona-se com compostos em que R^2 compreende $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ (etoxi); o que se segue é um seu exemplo.



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

O segundo aspecto da Categoria II da presente divulgação relaciona-se com compostos que possuem a fórmula:



em que R é uma unidade tiazol-4-ilo substituído ou não substituído e exemplos de R e R¹ e a estereoquímica em R¹ são adicionalmente descritos na Tabela IV.

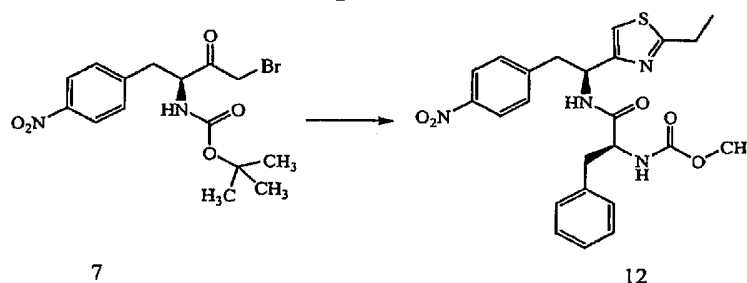
TABELA IV

N.º	R	R ¹
76	tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
77	2-metiltiazol-4-ilo	(S)-benzilo
78	2-etil-tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
79	2-propiltiazol-4-ilo	(S)-benzilo
80	2-iso-propiltiazol-4-ilo	(S)-benzilo
81	2-ciclopropiltiazol-4-ilo	(S)-benzilo
82	2-butiltiazol-4-ilo	(S)-benzilo
83	2- <i>terc</i> -butiltiazol-4-ilo	(S)-benzilo
84	2-ciclo-hexiltiazol-4-ilo	(S)-benzilo
85	2-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
86	2-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
87	2-(2,2-difluorociclopropil)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
88	2-feniltiazol-4-ilo	(S)-benzilo
89	2-(4-clorofenil)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
90	2-(3,4-dimetilfenil)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
91	2-(tiofen-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
92	2-(tiofeno-3-il)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
93	2-(3-clorotiofen-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo
94	2-(3-metiltiofen-2-il)tiazol-4-ilo	(S)-benzilo

(continuação)

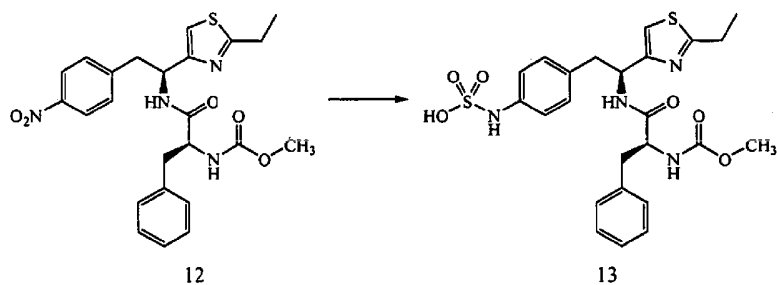
N.º	R	R ¹
95	2-(2-metiltiazol-4-il)thiazol-4-ilo	(S)-benzilo
96	2-(furano-2-il)thiazol-4-ilo	(S)-benzilo
97	2-(pirazin-2-il)thiazol-4-ilo	(S)-benzilo
98	2-[(2-metil)piridin-5-il]thiazol-4-ilo	(S)-benzilo
99	2-(4-clorobenzenossulfonilmetil)thiazol-4-ilo	(S)-benzilo
100	2-(terc-butilsulfonilmetil)thiazol-4-ilo	(S)-benzilo

Os compostos abrangidos no segundo aspeto da Categoria II da presente divulgação podem ser preparados pelo processo delineado no Esquema IV e descrito no Exemplo 4 adiante.

Esquema IV

Reagentes e condições: (a) (i) propanotioamida, CH₃CN; refluxo, 2 horas.

(ii) Boc-Phe, HOBt, DIPEA, DMF; t.a., 18 horas.



Reagentes e condições: (b) (i) H₂: Pd/C, MeOH;

(ii) SO₃-piridina, NH₄OH; t.a., 18 horas.

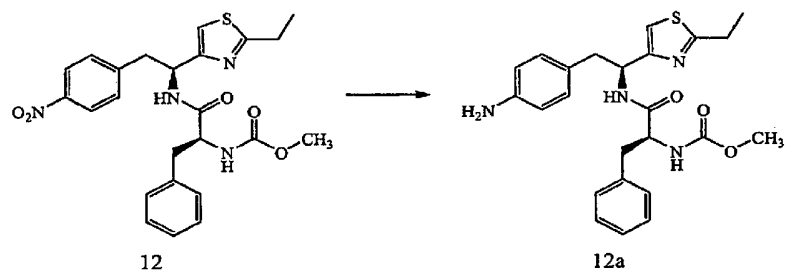
EXEMPLO 4

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-etiltiazol-4-il)etil}fenilsulfâmico (13)

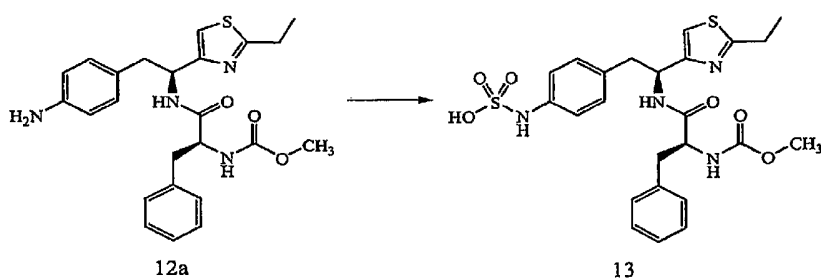
Preparação de (S)-1-[(S)-1-(2-etiltiazol-4-il)-2-(4-nitrofenil)-etil]amino-1-oxo-3-fenilpropano-2-ilcarbamato de metilo (12): Uma mistura de propanotioamida (69 mg, 0,78 mmol) e 4-bromo-1-(4-nitrofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo, 7, (0,300 g, 0,77 mmol) em CH₃CN (4 mL) é submetida a refluxo durante 2 horas. A mistura reacional é arrefecida até à temperatura ambiente e é adicionado éter dietílico para precipitar o intermediário 2-(nitrofenil)-(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)etilamina que é isolado por filtração como o sal de bromidrato. O sal de bromidrato é dissolvido em DMF (8 mL), juntamente com diisopropiletilamina (0,38 mL, 2,13 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (107 mg, 0,71 mmol) e ácido (S)- (2-metoxycarbonil-amino)-3-fenilpropiónico (175 mg, 0,78 mmol). A mistura é agitada a 0 °C durante 30 minutos e seguidamente à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional é diluída com água e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com HCl aquoso 1 N, NaHCO₃ aquoso a 5%, água e solução saturada de cloreto de sódio, e seca sobre Na₂SO₄. O solvente é removido *in vacuo* para originar 0,300 g (rendimento 81%) do produto desejado, que é utilizado sem purificação adicional. LC/MS-ESI⁺ MS 483 (M+1).

Preparação do sal de amónio de ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido)-2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico (13): (S)-1-(S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo, 12, (0,300 g) é dissolvido em MeOH (4 mL). É adicionada uma quantidade catalítica de Pd/C (10% p/p) e a mistura é agitada 18 horas sob uma atmosfera de hidrogénio. A mistura reacional 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 (223 mg, 1,40 mmol). A reação é agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos, após o que é adicionada uma solução de NH₄OH a 7% (12 mL). A mistura é seguidamente concentrada e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de fase reversa para originar 25 mg do produto desejado como o sal de amónio. ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,14-7,24 (m, 6H), 6,97-7,0 (m, 4H), 6,62 (s, 1H), 5,10-5,30 (m, 1H) 4,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,14 (dd, *J* = 13,5 e 6,3 Hz, 1H), 2,93-3,07 (m, 5H), 2,81 (dd, *J* = 13,5 e 6,3 HZ, 1H), 1,39 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H).

Numa outra iteração do processo da presente divulgação, o composto 13, bem como os outros análogos que compreendem a presente divulgação, podem ser isolados como o ácido livre através da adaptação do processo descrito aqui adiante.



Reagentes e condições: (a) H_2 : Pd/C, MeOH; t.a., 40 horas.



Reagentes e condições: (b) SO_3 -piridina, CH_3CN ; aquecimento, 45 min.

EXEMPLO 4a

Ácido 4-((*S*)-2-((*S*)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido)-2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico [forma de ácido livre] (13)

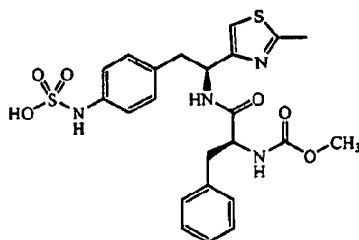
Preparação do éster metílico de ácido 1-{[2-(*S*)-(4-(*S*)aminofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etil-carbamoyl]-2-feniletil}-carbâmico (12a): Um recipiente de hidrogenação de Parr é carregado com (*S*)-1-(*S*)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etilamino-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo, 12, (18,05 g, 37,4 mmol, 1,0 eq) e Pd/C (10% de Pd em C, 50% humidade, tipo Degussa El01 NE/W, 2,68 g, 15% em peso) como sólidos. É adicionado MeOH (270 mL, 15

mL/g) para providenciar uma suspensão. O recipiente é colocado num aparelho de hidrogenação de Parr. O recipiente é submetido a um processo de evacuação/enchimento de vácuo com N₂ (3 x 20 psi) até a atmosfera ficar inerte, seguido pelo mesmo procedimento com H₂ (3 x 40 psi). O recipiente é cheio com H₂ e o recipiente é agitado sob 40 psi de H₂ durante ~40 h. O recipiente é evacuado e a atmosfera é purgada com N₂ (5 x 20 psi). Uma alíquota é filtrada e analisada por HPLC para garantir a 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 originar 16,06 g (rendimento 95%) do produto desejado como um sólido castanho, que é utilizado sem purificação adicional.

Preparação de ácido 4-((S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido)-2-(2-etiltiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico (13): Um FSR de 100 mL é carregado com éster metílico do ácido 1-{[2-(S)-(4-(S)aminofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etil-carbamoyl]-2-feniletil}-carbâmico 12a, (10,36 g, 22,9 mmol, 1,0 eq), preparado no passo aqui descrito acima. É adicionado acetonitrilo (50 mL, 5 mL/g) e a suspensão amarela é agitada à temperatura ambiente. Um segundo FSR de 3 tubuladuras de 500 mL é carregado com SO₃·pir (5,13 g, 32,2 mmol, 1,4 eq) e acetonitrilo (50 mL, 5 mL/g) e a suspensão branca é agitada à temperatura ambiente. Ambas as suspensões são suavemente aquecidas até que a solução reacional contendo o éster metílico do ácido {1-[2-(S)-(4-(S)-aminofenil)-1-(2-etiltiazol-4-il)etil-car-

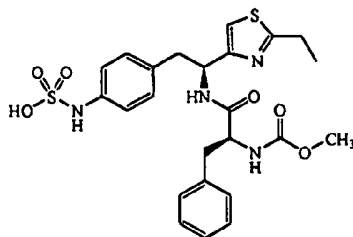
bamoil]-2-feniletil}-carbâmico torna-se de cor vermelho-alaranjado (tipicamente para este exemplo, cerca de 44°C). Este substrato contendo a solução é vertida duma vez na suspensão agitada de SO₃·pir a 35 °C. A mistura resultante opaca (39 °C) é agitada vigorosamente enquanto é deixada a arrefecer lentamente até à temperatura ambiente. Após agitação durante 45 minutos, a reação é determinada como estando completa por HPLC. É adicionada H₂O (200 mL, 20 mL/g) à suspensão laranja para providenciar uma solução homogênea amarela-laranja com um pH de aproximadamente 2,4. É adicionado lentamente H₃PO₄ concentrado durante 12 minutos para baixar o pH até cerca de 1,4. Durante este ajuste de pH, é formado um precipitado creme e a solução é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A suspensão é filtrada e o bolo de filtração é lavado com o filtrado. O bolo de filtração é seco ao ar no filtro durante a noite para originar 10,89 g (rendimento 89%) do produto desejado como um sólido acastanhado.

Os seguintes são exemplos adicionais do segundo aspeto da Categoria II da presente divulgação.

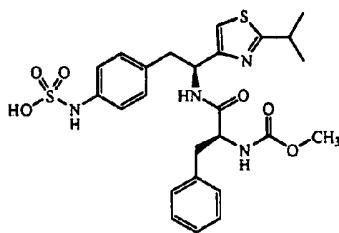


Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-metiltiazol-4-il)etil}fenilsulfâmico:

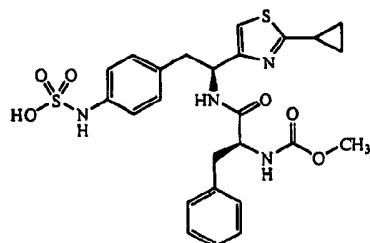
^1H RMN (300 MHz, MeOH- d_4) δ 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz 1H), 7,16-7,25 (m, 5H), 6,97-7,10 (m, 4H), 6,61 (s, 1H), 5,00-5,24 (m, 1H), 4,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,11-3,19 (s, 1H), 2,92-3,04 (s, 2H), 2,81 (dd, $J = 13,5$ e $8,1$ Hz, 1H), 2,75 (s, 3H).



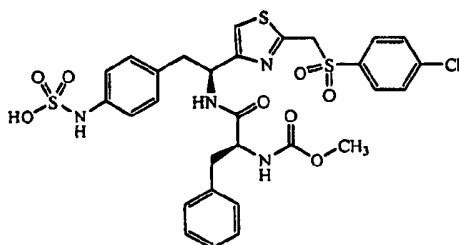
Ácido 4-((*S*)-2-(2-etiltiazol-4-il)-2-[(*S*)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropan-amido]etil}fenilsulfâmico: ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 7,16-7,29 (m, 5H), 7,02-7,12 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 5,10-5,35 (m, 1H), 3,52-3,67 (m, 3H), 3,18-3,25 (m, 2H), 3,05 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).



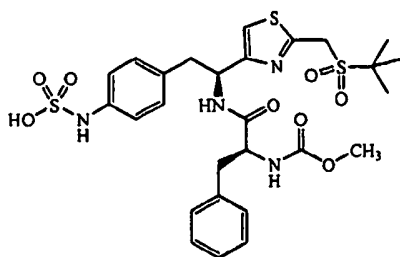
Ácido 4-((*S*)-2-(2-isopropiltiazol-4-il)-2-[(*S*)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico: ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,16 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,22-7,13 (m, 3H), 7,07 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,62 (s, 1H), 5,19 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,36 (t, 1H, $J = 7,8$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



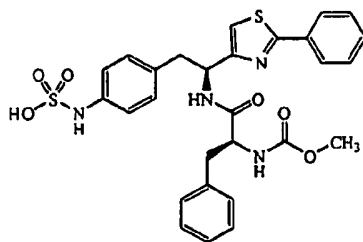
Ácido 4-{(S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD): δ 7,15-7,02 (m, 5H), 6,96-6,93 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,86-6,83 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,39 (s, 1H), 5,01 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 4,22 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 3,51 (s, 3H), 2,98-2,69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



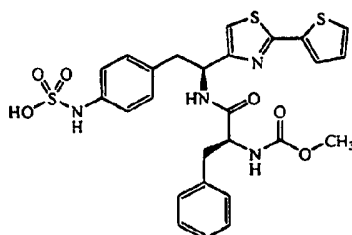
Ácido 4-{(S)-2-{2-[(4-clorofenilsulfonil)metil]-tiazol-4-il}-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD): δ 7,96-7,93 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,83-7,80 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,44-7,34 (m, 5H), 7,29-7,27 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,14-7,11 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,97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



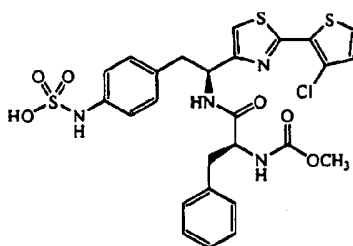
Ácido 4-{(S)-2-[2-(*terc*-butilsulfonilmetil)thiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil} fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD): δ 7,40-7,30 (m, 5H), 7,21-7,10 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,37 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 5,01-4,98 (m, 2H), 4,51 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz), 3,77 (s, 3H), 3,34-2,91 (m,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



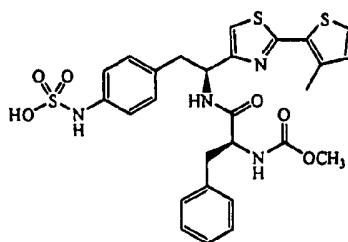
Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropionamido]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96-7,99 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 3H), 7,13-7,38 (m, 6H), 6,92-6,95 (m, 4H), 5,11-5,16 (m, 1H), 4,32-4,35 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,39-3,40 (m, 2H), 3,09-3,19 (m, 1H),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



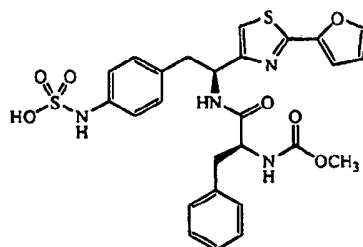
Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)thiazol-4-il]etil}fenil-sulfâmico: ^1H (CD_3OD): δ 7,61-7,56 (m, 2H), 7,25-7,01 (m, 10H), 6,75 (s, 1H), 5,24-5,21 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,38 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,60 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,87-2,80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



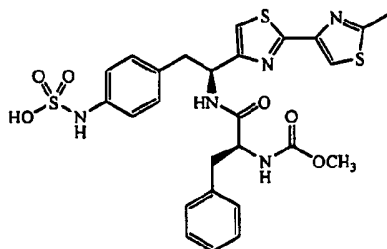
Ácido 4-{(S)-2-[2-(3-clorotiofen-2-il)thiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-etil}fenilsulfâmico: ^1H (CD_3OD): δ 7,78-7,76 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,36-7,14 (m, 10H), 7,03 (s, 1H), 5,39 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 4,54 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 3,80 (s, 3H), 3,39-2,98 (m, 4H).



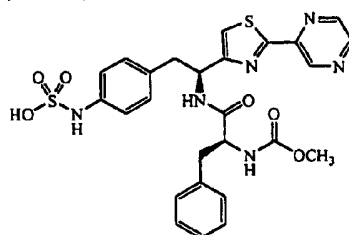
Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(3-metiltiofen-2-il)thiazol-4-il]-etil}fenil sulfâmico: ^1H (CD_3OD): δ 7,38 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 7,15-6,93 (m, 10H), 6,73 (s, 1H), 5,17 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 4,31 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 3,57 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 1H), 3,02-2,94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



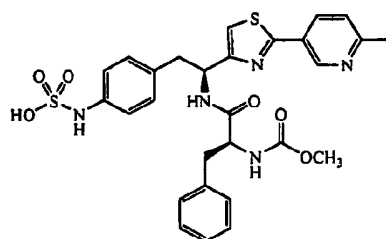
Ácido 4-{{(S)-2-[(S)-2-(2-(furan-2-il)thiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenil-sulfâmico: ^1H (CD_3OD): δ 7,54-7,46 (m, 1H), 7,02-6,79 (m, 10H), 6,55-6,51 (m, 1H), 6,44-6,41 (m, 1H), 5,02-5,00 (q, 1H, $J = 6,4$ Hz), 4,16-4,14 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz), 3,43 (s, 3H), 2,96-2,58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



Ácido 4-{{(S)-2-[(S)-2-(2-(2-(metilthiazol-4-il)thiazol-4-il)]-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH-d_4) δ 8,27 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,99-7,21 (m, 8H), 5,18-5,30 (m, 1H), 4,30-4,39 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,20 (dd, $J = 14,1$ e $6,6$ Hz, 1H), 2,98-3,08 (m, 2H), 2,84 (dd, $J = 14,1$ e $6,6$ Hz, 1H), 2,78 (s, 3H).

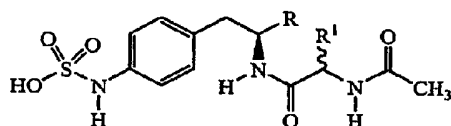


Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-pirazino-2-il)thiazol-4-il}fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, MeOH-d_4) δ 9,34 (s, 1H) 5 8,65 (s, 2H), 8,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,00-5,16 (m, 9H), 5,30 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,23 (dd, $J = 13,8$ e $6,9$ Hz, 1H), 2,98-3,13 (m, 2H), 2,85 (dd, $J = 13,8$ e $6,9$ Hz, 1H).



Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(6-metilpiridin-3-il)thiazol-4-il]-etil}fenil sulfâmico: ^1H (CD_3OD): δ 8,90 (s, 1H), 8,19-8,13 (m, 1H), 7,39-7,36 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,07-6,88 (m, 9H), 6,79 (s, 1H), 5,17 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 4,29 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 3,54 (s, 3H), 3,10-2,73 (m, 4H), 2,53 (s, 3H).

Categoria III da presente divulgação relaciona-se com compostos que possuem a fórmula:



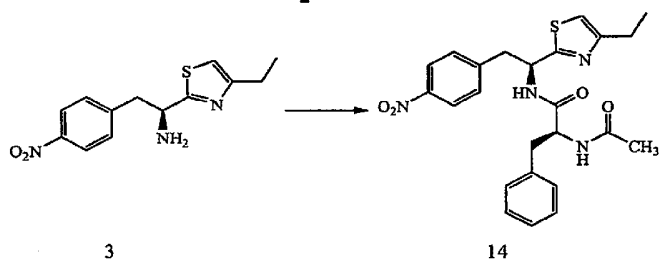
em que R é uma unidade thiazol-2-ilo substituído ou não substituído e os exemplos de R e R^1 e a estereoquímica em R^1 são adicionalmente descritos na Tabela V.

TABELA V

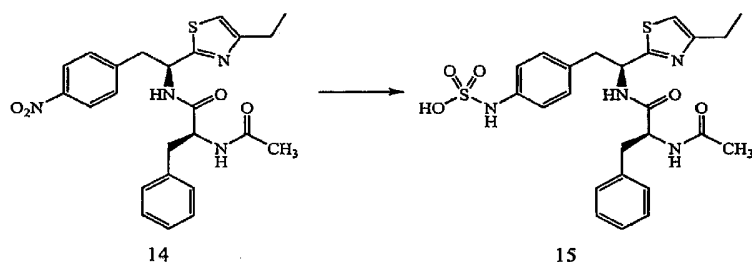
N.º	R	R ¹
101	tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
102	4-metiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
103	4-etiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
104	4-propiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
105	4-iso-propiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
106	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
107	4-butiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
108	4-terc-butiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
109	4-ciclo-hexiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
110	4-(2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
111	4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
112	4-2,2-difluorociclopropil)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
113	4-(metoximetil)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
114	4-(éster etílico de ácido carboxílico)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
115	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
116	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
117	4-feniltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
118	4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
119	4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
120	4-metil-5-feniltiazol-2-ilo	(S)-benzilo
121	4-(tiofen-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
122	4-(tiofeno-3-il)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
123	4-(5-clorotiofen-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
124	5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-ilo	(S)-benzilo
125	4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]tiazol-2-ilo	(S)-benzilo

Os compostos englobados na Categoria III da presente divulgação podem ser preparados pelo processo delineado no Esquema V e descrito no Exemplo 5 aqui adiante.

Esquema V



Reagentes e condições: (a) Ac-Phe, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; t.a., 18 horas.



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

EXEMPLO 5

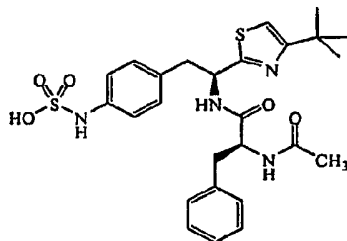
Ácido 4-[(S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfâmico (15)

Preparação de (S)-2-acetamido-N-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etil]-3-fenilpropanamida (14): A uma solução de bromidrato de 1-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamina, 3, (0,343 g, 0,957 mmol), N-acetil-L-fenilalanina (0,218 g), 1-hidroxibenzotriazole (HOBT)

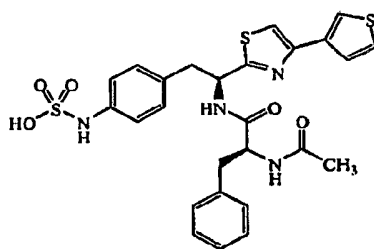
(0,161 g), diisopropil-etilamina (0,26 g), em DMF (10 mL) a 0 °C, é adicionada 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,201 g). A mistura é agitada a 0 °C durante 30 minutos, seguidamente à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional é diluída com água e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com HCl aquoso 1 N, NaHCO₃ aquoso a 5%, água e solução saturada de cloreto de sódio, e seca sobre Na₂SO₄. O solvente é removido *in vacuo* para originar 0,313 g (rendimento 70%) do produto desejado, que é utilizado sem purificação adicional. LC/MS-ESI⁺ 467 (M+1).

Preparação de ácido 4-((S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil)fenilsulfâmico (15): é dissolvida (S)-2-acetamido-N-[(S)-1-(4-etiltiazol-2-il) -2-(4-nitrofenil)etil]-3-fenilpropanamida, 14, (0,313 g) em MeOH (4 mL). É adicionada uma quantidade catalítica de Pd/C (10% p/p) e a mistura é agitada 2 horas sob uma atmosfera de hidrogénio. A mistura reacional 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 (0,320 g). A reação é agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos, após o que é adicionada uma solução de NH₄OH a 7% (30 mL). A mistura é seguidamente concentrada e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de fase reversa para originar 0,215 g do produto desejado como o sal de amónio. ¹H (CD₃OD): δ 7,23-6,98 (m, 10H), 5,37 (t, 1H), 4,64 (t, 1H, *J* = 6,3 Hz), 3,26-2,74 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,29 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz).

Os seguintes são exemplos adicionais de compostos abrangidos na Categoria III da presente divulgação.



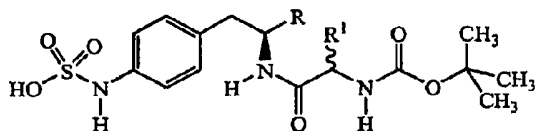
Ácido 4-[(*S*)-2-((*S*)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-*terc*-butiltiazol-2-il)etil]fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,22-7,17 (m, 5H), 7,06 (dd, $J = 14,1, 8,4$ Hz, 4H), 6,97 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,39 (dd, $J = 8,4, 6,0$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,13-3,00 (m, 3H), 2,80 (dd, $J = 13,5, 8,7$ Hz, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).



Ácido 4-[(*S*)-2-((*S*)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-[4-(tiofen-3-il)thiazol-2-il]etil]fenilsulfâmico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,83-7,82 (m, 1H), 7,57-7,46 (m, 3H), 7,28-6,93 (m, 11H), 5,54-5,43 (m, 1H), 4,69-4,55 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,14-3,06 (3H), 2,86-2,79 (m, 1H), 1,93 (s, 3H).

O primeiro aspeto da Categoria IV da presente

divulgação relaciona-se com compostos que possuem a fórmula geral:



em que R é uma unidade tiofen-2-ilo substituído ou não substituído e os exemplos de R e R¹ e a estereoquímica em R¹ são adicionalmente descritos na Tabela VI.

TABELA VI

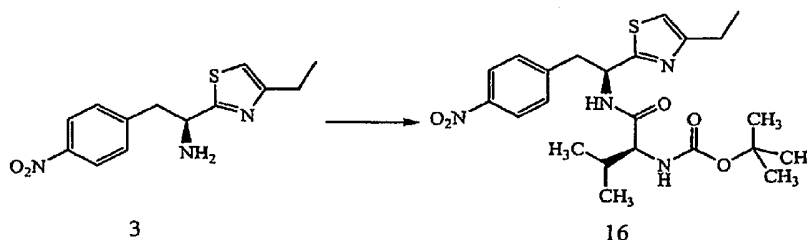
N.º	R	R ¹
126	tiazol-2-ilo	hidrogénio
127	4-metiltiazol-2-ilo	hidrogénio
128	4-etiltiazol-2-ilo	hidrogénio
129	4-propiltiazol-2-ilo	hidrogénio
130	4-iso-propiltiazol-2-ilo	hidrogénio
131	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	hidrogénio
132	4-butiltiazol-2-ilo	hidrogénio
133	4-terc-butiltiazol-2-ilo	hidrogénio
134	4-ciclo-hexiltiazol-2-ilo	hidrogénio
135	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	hidrogénio
136	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	hidrogénio
137	4-feniltiazol-2-ilo	hidrogénio
138	tiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
139	4-metiltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
140	4-etiltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
141	4-propiltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
142	4-iso-propiltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
143	4-ciclopropiltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo

(continuação)

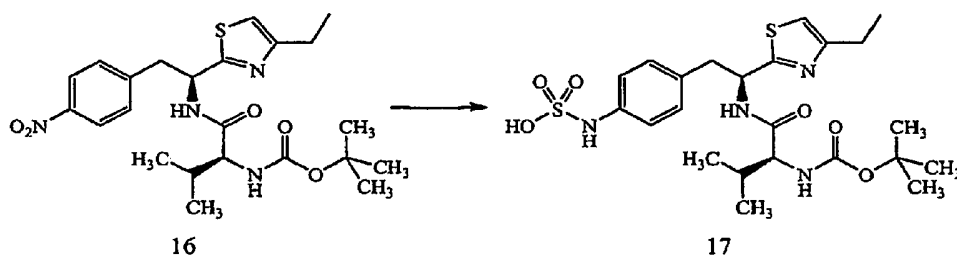
N.º	R	R ¹
144	4-butiltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
145	4-terc-butiltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
146	4-ciclo-hexiltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
147	4,5-dimetiltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
148	4-metil-5-etiltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
149	4-feniltiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo
150	4-(tiofen-2-il)tiazol-2-ilo	(S)-iso-propilo

Os compostos abrangidos na Categoria III da presente divulgação podem ser preparados pelo processo delineado no Esquema V e descrito no Exemplo 5 aqui adiante.

Esquema VI



Reagentes e condições: (a) Boc-Val; EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; t.a., 18 horas.



Reagentes e condições: (b) (i) H₂: Pd/C, MeOH;

(ii) SO₃-piridina, NH₄OH, t.a., 2 horas.

EXEMPLO 6

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilbutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico (17)

Preparação de éster *terc*-butílico do ácido 1-{[1-(etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilcarbamoil]-2-metilpropil} carbâmico (16): A uma solução de bromidrato de 1-(S)-(4-etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilamina, 3, (0,200 g, 0,558 mmol), ácido (S)-(2-*terc*-butoxicarbonil-amino)-3-metil butírico (0,133 g) e 1-hidroxibenzotriazole (HOBt) (0,094 g) em DMF (5 mL) a 0 °C, é adicionada 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,118 g) seguida de di-isopropilamina (0,151 g). A mistura é agitada a 0 °C durante 30 minutos e seguidamente à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional é diluída com água e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com HCl aquoso 1 N, NaHCO₃ aquoso a 5%, água e solução saturada de cloreto de sódio, e seca sobre Na₂SO₄. O solvente é removido *in vacuo* para originar 0,219 g (rendimento 82%) do produto desejado, que é utilizado sem purificação adicional. LC/MS-ESI+ 477 (M+1).

Preparação de éster *terc*-butílico do ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilbutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico (17): {[1-[1-(etiltiazol-2-il)-2-(4-nitrofenil)etilcarbamoil]-2-metilpropil}carbâmico, 16, (0,219 g) é dissolvido em MeOH (4 mL). É adicionada uma quantidade catalítica de Pd/C (10%

p/p) e a mistura é agitada sob uma atmosfera de hidrogénio 2 horas. A mistura reacional 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 (0,146 g). A reação é agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos, após o que é adicionada uma solução de NH₄OH a 7% (30 mL). A mistura é seguidamente concentrada e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de fase reversa para originar 0,148 g do produto desejado como o sal de amónio. ¹H (CD₃OD): δ 7,08 (s, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,28-2,77 (m, 4H), 1,94 (s, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,29 (s, 3H, *J* = 7,3 Hz), 0,83 (s, 6H).

A regulação de HPTP-β providencia um meio para modular a atividade de tirosina-quinase tipo Tie-2 recetora de angiopoietina, e assim mediar estados de doença em que a angiogénese é impropriamente regulada pelo corpo humano. Os compostos da presente divulgação servem como um meio para providenciar regulação de angiogénese. Como tal, a presente divulgação visa várias necessidades médicas não atendidas, *inter alia*;

- 1) Providenciar composições eficazes como inibidores de proteína tirosina fosfatase beta (HPTP-β) humana; e assim providenciar um meio para regular angiogénese numa patologia em que a angiogénese seja elevada;

- 2) Providenciar composições eficazes como inibidores da proteína tirosina fosfatase beta (HPTP- β) humana; e assim providenciar um meio para regular a angiogénese numa patologia; e
- 3) Providenciar composições eficazes de inibidores da proteína tirosina fosfatase beta (HPTP- β) humana; e assim providenciar um meio para regular a angiogénese numa patologia na qual a angiogénese é diminuída.

Para os fins da presente divulgação o termo "regular" é definido como nos seus significados de dicionário aceites. Deste modo, o significado do termo "regular" inclui regular positivamente ou regular negativamente, para corrigir, para trazer ordem ou uniformidade, para administrar, ou para dirigir por vários meios. Num aspeto, um anticorpo poderá ser utilizado num método para o tratamento de uma "patologia com angiogénese elevada" ou "patologia com angiogénese reduzida". Tal como utilizado aqui, uma "patologia com angiogénese elevada" é aquela que envolve angiogénese indesejada ou elevada na manifestação biológica da doença, patologia e /ou estado; na cascata biológica que conduz à patologia; ou como um sintoma da patologia. Do mesmo modo, a "patologia com angiogénese reduzida" é uma que envolve angiogénese pretendida ou reduzida nas manifestações biológicas. Este "envolvimento" da angiogénese numa patologia com angiogénese elevada /reduzida inclui o seguinte:

1. A angiogénese como uma "causa" da patologia ou manifestação biológica, quer a nível de angiogénese que é elevada ou reduzida geneticamente, por infeção, por autoimunidade, trauma, causas biomecânicas, estilo de vida, ou por algumas outras causas.

2. A angiogénese como parte da manifestação observável da doença ou patologia. Isto é, a doença ou patologia é mensurável em termos da angiogénese aumentada ou reduzida. De um ponto de vista clínico, a angiogénese indica a doença; no entanto, a angiogénese não necessita ser a "marca" da doença ou patologia.

3. A angiogénese é parte da cascata bioquímica ou celular que resulta na doença ou patologia. A este respeito, a regulação de angiogénese poderá interromper a cascata, e poderá controlar a doença. Exemplos de patologias reguladas por angiogénese que poderão ser tratadas pela presente divulgação são aqui descritos adiante.

FORMULAÇÕES

A presente descrição também se refere a composições ou formulações que compreendem os inibidores do canal de potássio Kv1.5 de acordo com a presente divulgação. Em geral, as composições da presente divulgação compreendem:

- a) uma quantidade eficaz de um ou mais ácidos fenilsufâmicos e seus sais de acordo com a presente descrição que são eficazes como inibidores da proteína tirosina fosfatase beta (HPTP- β) humana; e
- b) um ou mais excipientes.

Para os fins da presente divulgação o termo "excipiente" e "veículo" são utilizados alternadamente ao longo da descrição da presente divulgação e os referidos termos são aqui definidos como "componentes que são utilizados na prática de formular uma composição farmacêutica segura e eficaz."

O formulador compreenderá que os excipientes são usados principalmente para servir na administração de um fármaco seguro, estável e funcional, servindo não só como parte do veículo total para administração, mas também como um meio para alcançar uma absorção eficaz pelo destinatário do componente ativo. Um excipiente pode desempenhar um papel tão simples e direto como sendo um material de enchimento inerte, ou um excipiente, tal como utilizado aqui poderá ser parte de um sistema estabilizador de pH ou revestimento para garantir a administração dos componentes de forma segura ao estômago. O formulador pode também tirar proveito do facto de os compostos da presente invenção terem uma potência celular melhorada, propriedades farmacocinéticas, bem como uma biodisponibilidade oral melhorada.

Exemplos de composições de acordo com a presente divulgação incluem:

- a) desde cerca de 0,001 mg até cerca de 1000 mg de um ou mais ácidos fenilsulfâmicos de acordo com a presente divulgação; e
- b) um ou mais excipientes.

Outra concretização de acordo com a presente descrição refere-se às seguintes composições:

- a) desde cerca de 0,01 mg até cerca de 100 mg de um ou mais ácidos fenilsulfâmicos de acordo com a presente divulgação; e
- b) um ou mais excipientes.

Uma concretização adicional de acordo com a presente divulgação relaciona-se com as seguintes composições:

- a) desde cerca de 0,1 mg até cerca de 10 mg de um ou mais ácidos fenilsulfâmicos de acordo com a presente divulgação; e
- b) um ou mais excipientes.

O termo "quantidade efetiva", tal como aqui utilizado, significa "uma quantidade de um ou mais ácidos fenilsulfâmicos, eficaz em dosagens e por períodos de tempo necessários para alcançar o resultado desejado ou terapêutico." Uma quantidade eficaz poderá variar de acordo

com factores conhecidos na técnica, tais como o estado de doença, idade, sexo, e peso do ser humano ou animal a ser tratado. Embora determinados regimes de dosagem possam ser descritos aqui em exemplos, um perito na técnica entenderá que o regime de dosagem poderá ser alterado para providenciar uma resposta terapêutica ótima. Assim, não é possível especificar uma "quantidade efetiva" exata. Por exemplo, poderão ser administradas diariamente várias doses divididas ou a dose poderá ser proporcionalmente reduzida como indicado pelas exigências da situação terapêutica. Além disso, as composições da presente divulgação podem ser administradas tão frequentemente quanto necessário para se obter uma quantidade terapêutica.

MÉTODO DE UTILIZAÇÃO

A presente divulgação refere-se a métodos para regular a angiogénese num ser humano que compreendem administrar a um ser humano um ou mais dos compostos revelados.

Um exemplo dos métodos revelados inclui um método para tratar uma patologia regulada por angiogénese num sujeito, em que a patologia regulada por angiogénese é uma patologia de angiogénese elevada, e a referida patologia é seleccionada a partir de retinopatia diabética, degeneração macular, cancro, anemia falciforme, sarcoidose, sífilis, pseudoxantoma elástico, doença de Paget, oclusão venosa, oclusão arterial, doença obstrutiva da carótida, uveíte/vi-

trite crónica, infeções micobacterianas, doença de Lyme, lúpus eritematoso sistémico, retinopatia da prematuridade, doença de Eales, doença de Behcet, infeções que causam uma retinite ou coroidite, histoplasmose ocular presumida, doença de Best, miopia, depressões ópticas, a doença de Stargardt, *pars planitis*, descolamento de retina crónico, síndrome de hiperviscosidade, toxoplasmose, complicações pós-laser e trauma, doenças associadas a rubeose e retinopatia do vítreo proliferativa.

Outro exemplo dos métodos revelados inclui um método para tratar uma patologia regulada por angiogénese num sujeito, em que a patologia regulada por angiogénese é uma patologia de angiogénese elevada, e a referida patologia é selecionada a partir de doenças inflamatórias do intestino, como a doença de Crohn e colite ulcerativa, psoríase, sarcoidose, artrite reumatoide, hemangiomas, doença de Osler-Weber-Rendu, ou telangiectasia hemorrágica hereditária, tumores sólidos ou transmitidos pelo sangue e síndrome de imunodeficiência adquirida.

Um outro exemplo dos métodos revelados inclui um método para tratar uma patologia regulada por angiogénese num sujeito em que a patologia regulada por angiogénese é uma patologia de angiogénese reduzida e selecionada a partir de isquemia do músculo esquelético e do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial coronária, doença vascular periférica, doença arterial coronária.

Ainda um exemplo adicional dos métodos revelados inclui um método de vascularizar o tecido isquêmico. Como utilizado aqui, "tecido isquêmico" significa tecido que é privado de fluxo sanguíneo adequado. Exemplos de tecido isquêmico incluem tecido que carece de fornecimento de sangue adequado resultante de enfartes do miocárdio e cerebral, isquemia mesentérica ou de membro, ou o resultado de uma oclusão vascular ou estenose. Num exemplo, a interrupção do fornecimento de sangue oxigenado poderá ser causada por uma oclusão vascular. Tal oclusão vascular poderá ser causada por arteriosclerose, trauma, procedimentos cirúrgicos, doença, e /ou outras etiologias. Também incluídos nos métodos de tratamento da presente divulgação está o tratamento de isquemia do músculo-esquelético e do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial coronária, doença vascular periférica, doença arterial coronária.

Ainda um outro exemplo dos métodos revelados inclui um método de reparar tecido. Tal como aqui utilizado, "reparar tecido" significa promover a reparação, regeneração, crescimento, e/ou manutenção de tecido, incluindo a cicatrização de feridas ou a engenharia de tecidos. Um perito na técnica compreende que é requerida a formação de novos vasos sanguíneos para a reparação dos tecidos. Por sua vez, o tecido poderá ser danificado por, incluindo, estados ou condições traumáticos, incluindo artrite, osteoporose e outras patologias esqueléticas, e queimaduras. O tecido também poderá ser danificado por lesões devido a procedimentos cirúrgicos, irradiação, laceração, produtos

químicos tóxicos, infecção viral ou infecções bacterianas, ou queimaduras. O tecido que necessita de reparação também inclui feridas não curáveis. Exemplos de feridas que não cicatrizam incluem úlceras de pele não cicatrizáveis resultantes de patologia diabética; ou fraturas que não se cicatrizam prontamente.

Os compostos revelados são também adequados para utilizar na realização de reparação de tecido no contexto de procedimentos de regeneração guiada de tecidos (GTR). Tais procedimentos são atualmente utilizados por aqueles peritos nas técnicas para acelerar a cicatrização de feridas na sequência de procedimentos cirúrgicos invasivos.

Ainda mais um exemplo dos métodos revelados inclui um método para promover a reparação de tecidos caracterizada por crescimento intensificado de tecido durante o processo de engenharia de tecido. Tal como aqui utilizada, "engenharia de tecido" é definida como a criação, concepção e fabrico de dispositivos protéticos biológicos, em combinação com materiais sintéticos ou naturais, para aumentar ou substituir tecidos e órgãos do corpo. Assim, os presentes métodos poderão ser usados para aumentar a concepção e crescimento de tecidos humanos fora do corpo para posterior implantação na reparação ou substituição de tecidos doentes. Por exemplo, os anticorpos poderão ser úteis na promoção do crescimento de substituições de enxerto de pele, que são utilizados como terapia no tratamento de queimaduras.

Outros exemplos do exemplo de engenharia de tecidos dos métodos revelados incluem dispositivos que contêm células ou isentos de células que induzem a regeneração de tecidos humanos funcionais quando implantados num local que requer regeneração. Tal como aqui discutido, a regeneração de tecido guiada por biomaterial poderá ser utilizada para promover o re-crescimento do osso em, por exemplo, doença periodontal. Assim, os anticorpos poderão ser utilizados para promover o crescimento de tecidos reconstituídos reunidos em configurações tridimensionais no local de uma ferida ou outro tecido que necessite de tal reparação.

Ainda um outro exemplo do exemplo da engenharia de tecidos dos métodos revelados, os compostos aqui revelados podem ser incluídos em dispositivos externos ou internos que contêm tecidos humanos concebidos para substituir a função dos tecidos internos lesionados. Esta abordagem envolve isolar células do corpo, colocá-las em matrizes estruturais, e implantar o novo sistema no interior do corpo ou usar o sistema exterior ao corpo. Por exemplo, poderão ser incluídos anticorpos num enxerto vascular revestido por células para promover o crescimento das células contidas no enxerto. Prevê-se que os métodos da divulgação possam ser utilizados para aumentar a reparação, regeneração e engenharia de tecidos em produtos tais como cartilagem e osso, tecidos do sistema nervoso central, músculo, fígado, e as células da ilhota pancreática (produtora de insulina).

A presente divulgação também se refere à utilização dos ácidos fenilsulfâmicos revelados no fabrico de um medicamento para promover o crescimento de substituições de enxerto de pele.

A presente divulgação também se refere à utilização dos ácidos fenilsulfâmicos revelados de acordo com a presente divulgação no fabrico de um medicamento para utilizar na realização de reparação de tecido no contexto de procedimentos de regeneração guiada de tecidos (GTR).

Os compostos revelados podem ser utilizados no fabrico de um ou mais medicamentos, exemplos destes medicamentos são:

Os medicamentos para o tratamento de uma patologia regulada por angiogénese num sujeito, em que a patologia regulada por angiogénese é uma patologia de angiogénese elevada.

Os medicamentos para o tratamento de uma patologia regulada por angiogénese num indivíduo, em que a patologia regulada por angiogénese é uma patologia de angiogénese elevada selecionada a partir da doença de Crohn e colite ulcerativa, psoríase, sarcoidose, artrite reumatoide, hemangiomas, doença de Osler-Weber-Rendu, ou telangiectasia hemorrágica hereditária, tumores sólidos transmitidos pelo sangue e síndrome de deficiência imunológica adquirida.

Os medicamentos úteis para os fins de engenharia de tecidos induzem assim o crescimento intensificado de tecido.

Os medicamentos para o tratamento de uma patologia regulada por angiogénese num sujeito, em que a patologia regulada por angiogénese é uma patologia de angiogénese reduzida.

PROCEDIMENTOS

Ensaaios de Rastreo utilizando modelos da angiogénese *in vitro* e *in vivo*

Os anticorpos da divulgação poderão ser rastreados em ensaios de angiogénese que são conhecidos na técnica. Tais ensaios incluem ensaios *in vitro* que medem substitutos de vasos sanguíneos de crescimento em células em cultura ou formação de estruturas vasculares a partir de explantes de tecidos e ensaios *in vivo* que medem o crescimento dos vasos sanguíneos, direta ou indiretamente (Auerbach, R., et al. (2003). Clin Chem 49, 32-40, Vailhe, B., et al. (2001) Lab. Invest 81, 439-452).

1. Modelos de angiogénese *in vitro*

Os modelos *in vitro* que são adequados para utilizar na presente divulgação empregam células endoteliais

cultivadas ou explantes de tecido e medem o efeito de agentes sobre respostas das células "angiogénicas" ou sobre a formação de estruturas do tipo capilar do sangue. Exemplos não limitativos de ensaios de angiogénese *in vitro* incluem, mas não estão limitados a migração de células endoteliais e proliferação, formação de tubo capilar, formação de broto endotelial, o ensaio de explante de anel aórtico e o ensaio arco aórtico de pinto.

2. Modelos de angiogénese *in vivo*

Os anticorpos ou agentes *in vivo* que são adequados para utilizar na presente invenção são administrados localmente ou sistemicamente, na presença ou na ausência de factores de crescimento (*i.e.*, VEGF ou angiopoietina 1) e o crescimento de novos vasos sanguíneos é medido por observação direta ou através da medição de um marcador substituto, tal como o teor de hemoglobina ou de um indicador fluorescente. Os exemplos não limitativos de ensaios de angiogénese *in vitro* incluem, mas não estão limitados a ensaio de membrana corioalantóica de pinto, o ensaio de angiogénese da córnea, e o ensaio de tampão Matrigel®.

3. Procedimentos para Determinar a Vascularização de Tecido Isquémico.

Estão disponíveis técnicas de rotina comuns para determinar se um tecido está em risco de sofrer dano

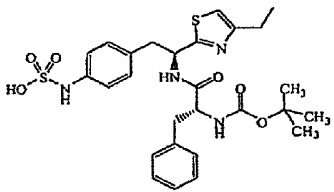
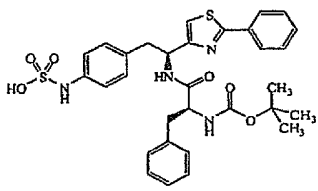
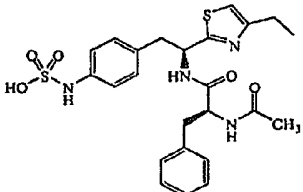
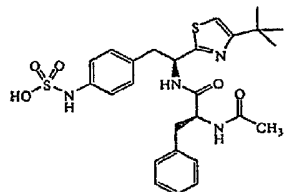
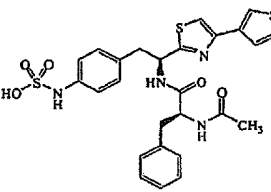
isquémico devido a oclusão vascular indesejável. Por exemplo, na doença do miocárdio estes métodos incluem uma variedade de técnicas de imagiologia (e.g., as metodologias de radiofármaco, raios-X e MRI) e testes fisiológicos. Por conseguinte, a indução de angiogénese como um meio eficaz de prevenir ou atenuar a isquemia nos tecidos afetados ou em risco de serem afetados por uma oclusão vascular pode ser facilmente determinada.

Uma pessoa perita na técnica de utilizar técnicas convencionais poderá medir a vascularização do tecido. Exemplos de medição de vascularização num sujeito incluem SPECT (tomografia computadorizada de emissão de fóton único); PET (tomografia de emissão de positrão); MRI (imagiologia por ressonância magnética); e combinação das mesmas, através da medição do fluxo sanguíneo para o tecido antes e depois do tratamento. A angiografia poderá ser utilizada como uma avaliação da vascularização macroscópica. A avaliação histológica poderá ser usada para quantificar a vascularização ao nível dos pequenos vasos.

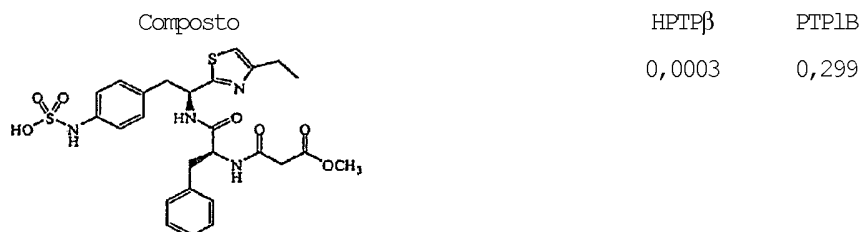
Estas e outras técnicas são discutidas em Simons, *et al.*, "Ensaio clínico em angiogénese coronária," *Circulation*, 102, 73-86 (2000).

O que se segue são exemplos de atividade HPTP β (IC₅₀ μ M) e PTPLB (IC₅₀ μ M) está listada aqui adiante na Tabela VIII.

TABELA VIII

Composto	HPTPβ	PTPlB
	0,004	7,12
Ácido 4-[(S)-2-[(R)-2-(<i>tert</i>-butoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-feniltiazol-2-il)etil]fenilsulfâmico 	<5 x 10 ⁻⁸	0,905
Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(<i>tert</i>-butoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-feniltiazol-4-il)]fenilsulfâmico 	0,001	1,97
Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfâmico 	0,0003	1,52
Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-(acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-<i>tert</i>-butiltiazol-2-il)etil]fenilsulfâmico 	0,00024	1,16
Ácido 4-[(S)-2-[(S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido]-2-[4-(tiofen-3-il)thiazol-2-il]etil]fenilsulfâmico		

(continuação)



Ácido 4-((S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-{(S)-2-[2-(metoxi carbonil)-acetamido]-3-fenilpropanamido]etil})fenilsulfâmico

O modelo da pata traseira de Rato é usado para avaliar as propriedades angiogênicas de inibidores HTPPβ novos. Especificamente para determinar se há um maior fluxo sanguíneo para a região colateral dependente da perna pós isquemia quando o animal está num estado de desafio de exercício. O composto específico avaliado neste exemplo é o Ácido (4-{(S)-2-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil})fenilsulfâmico.

Modelo de Membro Posterior de Rato de Desenvolvimento Colateral

Seleção Animal

Num esforço para controlar as variáveis que afetam a execução de corrida em esteira, os ratos estão familiarizados com o exercício no tapete rolante (*tmill*) uma semana antes da cirurgia. Esta consistiu em o rato correndo no tapete rolante com ataques intermitentes, totalizando cinco minutos por dia a velocidades entre 20-25

m/seg e uma elevação de 7°. A experiência anterior demonstrou que os animais que não correm bem durante o período de familiarização comportaram-se também tão fracamente durante as determinações do fluxo sanguíneo subsequentes, possivelmente alterando as medições de fluxo sanguíneo colateral. Com base nesta experiência, os ratos que não tiveram um bom desempenho durante o período de familiarização não estão incluídos no presente estudo.

Procedimentos Cirúrgicos

É feita uma cirurgia inicial para criar a isquemia dos membros posteriores e implantar bombas osmóticas essencialmente como descrito anteriormente com pequenas alterações. Resumidamente, ratos Sprague-Dawley adultos machos (peso 340-390 gramas) são primeiro colocados numa câmara de indução com um caudal de O₂ de 1 L/min e isoflurano (ISO) a 2,5%, a temperatura do corpo é mantida através de uma almofada de aquecimento sob a câmara. Após a indução, os animais são transferidos para um tapete cirúrgico e a anestesia é continuada através de um circuito não retoma de respiração. Uma lâmpada de aquecimento é posicionada sobre o rato e é colocada uma sonda rectal para monitorizar a temperatura corporal do animal. As áreas da virilha são presas bilateralmente com pinças e preparadas com esfregas alternadas de Betadine e álcool (3 x) e é colocada uma cortina estéril sobre o rato. A artéria femoral esquerda é exposta através de uma incisão na pele e subsequentemente ligada em duas posições com 1 cm de

distância; distal para o ligamento inguinal e proximal à artéria circunflexa femoral. A pele é fechada utilizando quer grampos de pele ou Vetbond. O mesmo procedimento é repetido no lado direito. Os animais nos grupos de infusão Contínua tiveram uma bomba de Alzet 2ML2 (previamente preparada) inserida no espaço SubQ das suas costas, que emitiu quer 15 mg /kg /d ou 5 mg /kg /d de ácido 4-((S)-2-[(S)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico, ou de Veículo dependendo dos grupos de tratamento. Os animais do grupo tratamento VEGF foram submetidos a um procedimento adicional para a colocação de uma bomba osmótica (Alert™ modelo # 2004) no seu pescoço. Antes de implantação, as bombas osmóticas são cheias com solução de VEGF165 a uma dose de 15 µg /kg /dia, e preparadas durante a noite em copos de precipitação com solução salina estéril num banho de água (37 °C). Os cateteres de PE50 esticado revestidos com PPG (Poli propilenoglicol Aldrich # 20-235-5) são ligados usando a técnica estéril e de acordo com as instruções do fabricante na tarde que precede a cirurgia. Para a colocação da bomba, é feita uma incisão para expor a veia jugular direita, uma área é encapsulado SubQ a partir do lado direito do pescoço para a parte de trás e a bomba é colocada na bolsa SubQ resultante. O vaso é ligado com seda 4-0, é feito um corte no vaso imediatamente distal ao laço e o cateter da bomba osmótica é enroscado para fluir descendentemente (aprox 2 cm) e fixado com um segundo laço. A pele é fechada da mesma maneira que anteriormente.

Avaliação do Fluxo de Sangue

Colocação do Cateter

Duas semanas após a cirurgia de ligação o rato foi submetido a uma segunda cirurgia para colocar cateteres interiores para medições de microesferas. Os ratos são anestesiados tal como descrito acima. O animal é preso com pinças, preparado, e é aplicado creme EMLA a cada local de entrada. Primeiro é feita uma incisão longitudinalmente na base ventral da cauda utilizando uma lâmina 10. É inserido um cateter PE 50 afilado aproximadamente 3 centímetros na artéria ventral da cauda e ancorado no lugar. A extremidade do cateter é então enrolada em torno da cauda e o SubQ encapsulado sobre as costas, saindo entre as omoplatas. Após a canulação da artéria da cauda, é feita uma incisão na linha média do pescoço para expor a artéria carótida esquerda para a canulação oclusiva. Um cateter PE 50 afilado é colocado 3 centímetros na carótida e a extremidade distal é encapsulado em SubQ, saindo entre as omoplatas. O pescoço é fechado tanto com agrafos de pele ou Vetbond e é aplicado creme EMLA. O local de saída é fechado em torno dos cateteres com um fio de sutura com ponto em bolsa. As extremidades dos cateteres são fechadas por cauterização e o rato é deixado recuperar da anestesia durante pelo menos 4 horas.

Medições de protocolo de tapete rolante e de microesferas

Para as medições do fluxo sanguíneo, os ratos são colocados no tapete rolante e os cateteres são ligados a

uma tubagem de extensão através de conectores macho-macho de calibre 22. Para as retiradas de microesferas e medições da pressão sanguínea, o cateter da artéria da cauda é ligado a uma seringa (revestida com tween e heparina), o que é "T" Ed a uma bomba de extração e um transdutor de pressão. O cateter da carótida é utilizado para injetar as microesferas. O rato começou a correr a uma velocidade de 20 m /min e uma elevação de 7°. Um minuto na corrida a bomba é ligada a uma taxa de 0,5 mL /min, dez segundos depois 0,5 mL (1×10^6 esferas /mL) de microesferas fluorescentes são infundidas na linha carótida seguido por 0,5 mL de descarga ao longo de 30 segundos. A bomba está definida para parar em 90 segundos. O tapete rolante é parado, as linhas de extensão são substituídas e as linhas do animal são purgadas, e deixa-se o animal descansar. A seringa e linhas são removidas a partir da bomba e a amostra de sangue de referência é colocada num tubo rotulado para processamento. A seringa de extração e as linhas de extensão são purgadas 3 vezes com tween a 2%, o resíduo é purgado com o tubo de sangue de referência. Uma nova seringa e linhas são colocadas na bomba e o procedimento é repetido com o animal a correr a uma velocidade maior, (25m /min) e é injetada uma microesfera de cor diferente. Após a conclusão da segunda corrida, o animal é sacrificado com 0,3 mL de Butaneasia.

Colheita de Tecido e Análise

Após a eutanásia, os tecidos são removidos, aparados, pesados, registados, e colocados em tubos marcados

para processamento. As amostras são os seguintes para ambos os lados esquerdo e direito; Soleo, Plantar, Gastrocnémio, Quads Vermelhos, e Rins. As amostras de sangue são digeridas com 0,75 mL de KOH 16 N durante a noite. O tecido é digerido com 5 mL de KOH 4 N durante a noite. As amostras foram em seguida filtradas sob vácuo utilizando filtros de policarbonato de 8 micrómetros, e o papel de filtro é colocado num frasco rotulado com 1 mL de acetato de 2-etoxietilo (2EEA). Após a digestão durante a noite, as amostras são lidas usando uma placa de polipropileno preto num fluorímetro definido aos comprimentos de onda 495-506 e 534-552. São pipetados exatamente 270 mL de amostra para cada poço. Qualquer outra necessidade de diluições é anotada na folha de dados do animal e corrigida para os dados brutos de fluorescência. Os dados em bruto são convertidos para fluxo sanguíneo em termos de mL /min /100 g de tecido pela equação $\left(\frac{\text{Fluorescência de Tecido}}{\text{Peso de Tecido g}} \right) / \left(\frac{\text{Fluorescência do Sangue de Referência}}{\text{Taxa de extração de sangue mL /min}} \right) * 100 \text{ g}$. Os valores de fluxo para os tecidos da perna esquerda e direita são calculados em conjunto e feita a média para criar um valor para cada animal, desde que a distribuição uniforme é exibido entre os rins.

Neste estudo, os grupos de tratamento com VEGF tiveram a esperada melhoria significativa no fluxo sanguíneo GPS relativamente aos grupos de controlo de veículo. Em termos dos dados hemodinâmicos a única diferença significativa entre qualquer um dos grupos é observada nas pressões sanguíneas dos grupos de tratamento.

Estas pressões são na realidade mais baixas do que o VEGF e /ou grupos de veículos, o que sugere que as pressões de perfusão para o GPS também seriam um pouco mais baixas. Isto significa que quaisquer alterações no fluxo sanguíneo medidas não são reais apenas um artefato de cálculo. O sangue flui desde a Infusão Contínua SubQ, mostrou uma melhoria significativa no fluxo sanguíneo em sangue de Vitela quando comparado com o veículo para ambas as doses (5 mg /kg /d e 15 mg /kg /d) do composto. Os dados também mostraram que a dose inferior (5 mg /kg /d) não provocou uma resposta máxima de VEGF, sugerindo uma possível dependência da dose com este composto.

Os resultados desta experiência estão resumidos aqui adiante.

TABELA IX

Pressão Arterial e Frequência Cardíaca					
	Infusão SubQ Contínua				
	VEGF	Veículo	Baixa	Alta	ANOVA
	15 µg/kg/d		5 mg/kg/d	15 mg/kg/d	Valor p
Pressão Arterial					
Pré-Exercício	146 ± 2,5	141 ± 3,1	132 ± 3,9†	137 ± 4,5	NS
Exercício	156 ± 2,3	151 ± 4,6	142 ± 3,2†	144 ± 4,6	NS
Pós-Exercício	149 ± 2,8	148 ± 5,3	135 ± 3,1	133 ± 3,7 *†	<0,05
Frequência Cardíaca					
Pré-Exercício	452 ± 29,5	463 ± 18,1	4299 ±19,8	428 ± 13,5	NS
Exercício	489 ± 10,0	577 ± 15,2	487 ± 10,1	456 ± 13,0	NS
Pós-exercício	476 ± 18,1	468 ± 15,9	465 ± 18,8	462 ± 14,8	NS
N	10	8	10	10	
Dados expressos como média ± SE. Análise ANOVA utilizando o teste de Tukey * significativamente diferente do Veículo, †significativamente diferente p <0,05 vs VEGF					

TABELA X

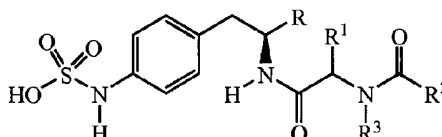
Fluxo Sanguíneo e Peso Corporal					
	Infusão SubQ Contínua				
	VEGF 15 µg/kg/d	Veículo	Baixa 5 mg/kg/d	Alta 15 mg/kg/d	ANOVA Valor p
Fluxo sanguíneo					
Durante o exercício					
Vitelo (GPS)	76 ± 1,1 *	53 ± 1,4	69 ± 2,0 *†	75 ± 1,7*	0,001
Rim	296 ± 32,3	248 ± 24,9	318 ± 30,1	319 ± 37,9	NS
Pesos					
Peso Inicial do Corpo	372 ± 3,6	369 ± 2,7	365 ± 4,8	364 ± 4,8	NS
Peso Final do Corpo	421 ± 5,5	411 ± 5,5	413 ± 5,6	409 ± 5,5	NS
Dados expressos como média ± SE. Análise ANOVA utilizando o teste de Tukey * significativamente diferente do Veículo, † significativamente diferente p <0,05 vs VEGF					

As dimensões e os valores aqui revelados não devem ser entendidos como sendo estritamente limitados aos valores numéricos exatos recitados. Em vez disso, a menos que seja especificado em contrário, cada uma de tal dimensão pretende significar o valor recitado e uma gama funcionalmente equivalente em torno desse valor. Por exemplo, uma dimensão revelada como "40 milímetros" destina-se a significar "cerca de 40 mm."

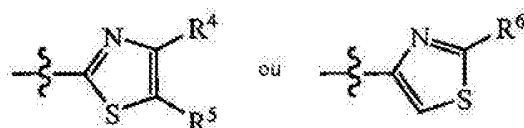
Lisboa, 10 de dezembro de 2014

REIVINDICAÇÕES

1 Um composto que possui a fórmula:



em que R é uma unidade tiazolilo substituído ou não substituído, que possui a fórmula:



R⁴ e R⁵ são cada um selecionados independentemente a partir de:

- i) hidrogénio;
- ii) quando R⁵ é hidrogénio e R⁴ é C₁-C₆ alquilo substituído ou não substituído linear, ramificado ou cíclico; os referidos substituintes são selecionados a partir de -(R¹¹)₂, -OR¹¹, fluoro, cloro, bromo e iodo, cada R¹¹ é independentemente hidrogénio, C₁-C₄ alquilo linear ou ramificado;
- iii) fenilo substituído ou não substituído;
- iv) heteroarilo de 5 ou 6 membros, substituído ou não substituído; em que pelo menos um dos átomos de anel é um heteroátomo selecionado a partir de azoto, oxigénio, ou enxofre; ou

R⁴ e R⁵ podem ser tomados em conjunto para formar um anel

saturado ou insaturado que possui de 5 até 7 átomos;
os referidos substituintes são selecionados independentemente a partir de um ou mais C₁-C₆ alquilo linear, ramificado, ou cíclico, ou unidades halogéneo, hidroxilo, ou ciano; ou são selecionados a partir de: -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, e -CH₂OCH₂CH₂CH₃; ou são selecionados a partir de -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, e -CH₂NH-(CH₂CH₃);

R⁶ é uma unidade selecionada a partir de:

- i) hidrogénio;
- ii) C₁-C₆ alquilo substituído ou não substituído, linear, ramificado ou cíclico;
- iii) fenilo substituído ou não substituído em que unidades fenilo substituídas são selecionadas a partir de 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo; ou
- iv) heteroarilo de 5 ou 6 membros, substituído ou não substituído; em que pelo menos um dos átomos do anel é um heteroátomo selecionado a partir de azoto, oxigénio, ou enxofre;

os referidos substituintes são selecionados independentemente a partir de um ou mais C₁-C₆ alquilo linear, ramificado, ou cíclico, ou unidades halogéneo, hidroxilo,

ou ciano; ou são selecionados a partir de $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, e $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; ou são selecionados a partir de $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, e $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$;

R^1 é selecionado a partir de:

- i) hidrogénio;
- ii) C_1 - C_6 alquilo linear ou ramificado;
- iii) fenilo substituído ou não substituído; ou
- iv) benzilo substituído ou não substituído;

os referidos substituintes são selecionados independentemente a partir de um ou mais C_1 - C_6 alquilo linear, ramificado, ou cíclico, ou unidades halogéneo, hidroxilo, ou ciano; ou são selecionados a partir de $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, e $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; ou são selecionados a partir de $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, e $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$;

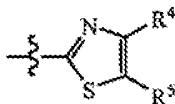
R^2 é selecionado a partir de:

- i) C_1 - C_6 alquilo linear ou ramificado; ou
- ii) C_1 - C_6 alcoxi linear ou ramificado;

R^3 é hidrogénio ou C_1 - C_4 alquilo linear ou ramificado; ou

um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. O composto de acordo com a Reivindicação 1, em que R tem a fórmula:



R^5 é hidrogénio e R^4 é hidrogénio, C_1 - C_4 alquilo, substituído ou não substituído, linear, ramificado ou cíclico, ou fenilo substituído ou não substituído.

3. O composto de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, em que R^4 é $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, CH_2CF_3 , $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NH(CH_2CH_3)$, 2,2-difluorociclopropilo, 2-metoxiciclo-hexilo, 4-cloro-ciclo-hexilo, fenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-*terc*-butilfenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-dietilaminofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-metoxifenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, [1,2,4]-

tiadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-5-ilo, ou [1,3,4]tiadiazol-2-ilo.

4. O composto de acordo com a Reivindicação 1, em que R⁶ é hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, [1,2,4]triazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, [1,2,4]oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, [1,2,4]tiadiazol-3-ilo, [1,2,4]tiadiazol-5-ilo, ou [1,3,4]tiadiazol-2-ilo.

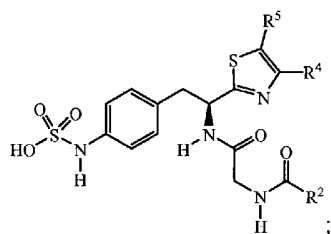
5. O composto de acordo com a Reivindicação 1, em que R¹ é hidrogénio, iso-propilo, ou benzilo.

6. O composto de acordo com a Reivindicação 1, em que R³ é hidrogénio ou metilo.

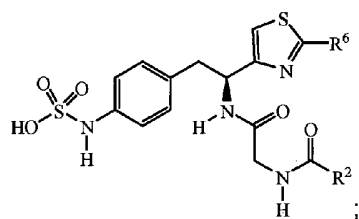
7. O composto de acordo com a reivindicação 6, em que R³ é hidrogénio.

8. Um composto de acordo com a reivindicação 1, que possui a fórmula:

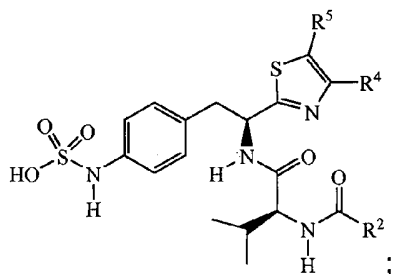
i)



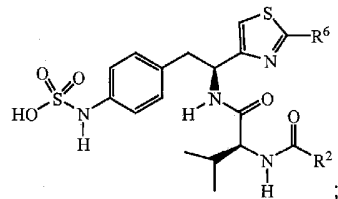
ii)



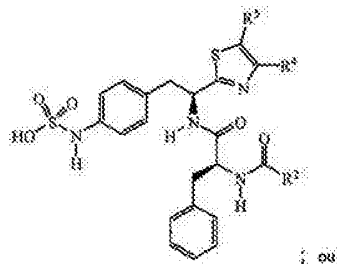
iii)



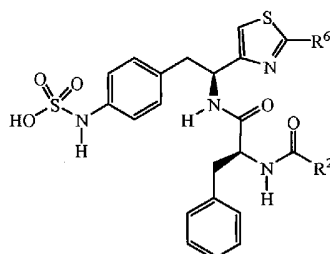
iv)



v)



vi)



em que R² é selecionado a partir de:

- i) C₁-C₆ alquilo linear ou ramificado; ou
- ii) C₁-C₆ alcoxi linear ou ramificado;

R⁴ e R⁵ são cada um selecionados independentemente a partir de:

- i) hidrogénio, metilo ou etilo; ou
- ii) em que R⁵ é hidrogénio, R⁴ é C₁-C₆ alquilo substituído ou não substituído, linear, ramificado ou cíclico;
- iii) fenilo substituído ou não substituído;
- iv) heteroarilo de 5 membros ou de 6 membros substituído ou não substituído, em que pelo menos um dos átomos do anel é um heteroátomo selecionado a partir de azoto, oxigénio, ou enxofre; ou

R⁴ e R⁵ podem ser tomados em conjunto para formar um anel saturado ou insaturado que possui de 5 até 7 átomos;

os referidos substituintes são selecionados independen-

temente a partir de um ou mais C₁-C₆ alquilo linear, ramificado, ou cíclico, unidades de halogéneo, hidroxilo, ou unidades ciano, ou são selecionados a partir -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, e -CH₂O-CH₂CH₂CH₃; ou são selecionados a partir de -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, e -CH₂-NH(CH₂CH₃); e

R⁶ é selecionado a partir de:

- i) hidrogénio;
- ii) C₁-C₆ alquilo substituído ou não substituído linear, ramificado ou cíclico;
- iii) fenilo substituído ou não substituído, em que as unidades fenilo substituídas são seleccionadas a partir de 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo; ou
- iv) heteroarilo de 5 membros ou 6 membros substituído ou não substituído, em que pelo menos um dos átomos do anel é um heteroátomo selecionado a partir de azoto, oxigénio, ou enxofre;

os referidos substituintes são selecionados independentemente a partir de um ou mais C₁-C₆ alquilo linear, ramificado ou cíclico, halogéneo, hidroxilo; ou unidades ciano, ou são selecionados a partir -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃,

-OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, e -CH₂OCH₂CH₂CH₃; ou são selecionados a partir de -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, e -CH₂NH(CH₂CH₃).

9. Um composto de acordo com a Reivindicação 1, selecionado a partir de;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(R)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico;

Ácido {4-{(S)-2-(S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido-2-(2-feniltiazol-4-il)}fenilsulfâmico;

ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(tiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-metiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-propiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-(4-*terc*-butiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-(4-ciclo-hexiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxi-carbonilamino)-3-fenil-propanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxi-carbonilamino)-3-fenil-propanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-(4-etil-5-metiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(meto-xicarbonilamino)-3-fenil-propanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropana-mido]-2-[4-(2,2,2-trifluoroetilo)tiazol-2-il]etil}fenilsul-fâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropana-mido)-2-[4-(3,3,3-trifluoropropil)tiazol-2-il]etil}fenil-sulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[4-(2,2-difluorociclopropilo)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenil-sulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(metoximetil)tiazol-2-il]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-(4-(etoxicarbonil)tiazol-2-il)-2-[(S)-2-(me-toxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(5-fenil-2-il)}etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-(4-*terc*-butiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenil-propanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-(4-etil-5-feniltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenil-propanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[4-(3,4-dimetilfenil)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[4-(4-clorofenil)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-feniltiazol-2-il)}etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[4-(tiofen-3-il)tiazol-2-il]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxycarbonil-amino)-3-fenilpropionamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-(5,6-di-hidro-4*H*-ciclopenta[d]tiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}-fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4,5,6,7-tetra-hidrobenczo[d]tiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[4-(5-clorotiofen-2-il)tiazol-2-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(etoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-etiltiazol-4-il)etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-metiltiazol-4-il)etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-(2-etiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-(2-isopropiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-(2-ciclopropiltiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-{2-[(4-clorofenilsulfonil)metil]tiazol-4-il}-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[2-(*terc*-butilsulfonilmetil)tiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropionamido]-2-(2-feniltiazol-4-il)etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[2-(3-clorotiofen-2-il)tiazol-4-il]-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(3-metiltiofen-2-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{[(S)-2-(2-(furan-2-il)tiazol-4-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(2-metiltiazol-4-il)tiazol-4-il]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-(2-pirazino-2-il)thiazol-4-il}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-fenilpropanamido]-2-[2-(6-metilpiridin-3-il)thiazol-4-il]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-[(S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-etiltiazol-2-il)etil]fenilsulfâmico;

Ácido 4-[(S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-(4-terc-butiltiazol-2-il)etil]fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-((S)-2-acetamido-3-fenilpropanamido)-2-[4-(tiofen-3-il)thiazol-2-il]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanamido]-etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-[(S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-{(S)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-[(S)-2-(metoxcarbonilamino)-4-metilpentanamido]etil}fenilsulfâmico;

Ácido 4-((*S*)-2-(4-etiltiazol-2-il)-2-((*S*)-2-[2-(metoxicarbonilamino)acetamido]-3-fenilpropanamido)etil)fenilsulfâmico;

Ácido 4-((*S*)-2-((*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfâmico;

Ácido 4-((*S*)-2-((*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-4-metilpentanamido)-2-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il]etil)fenilsulfâmico;

Ácido (*S*)-4-{2-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acetamido]-2-(4-etiltiazol-2-il)etil}fenilsulfâmico.

10. O composto de acordo com qualquer das Reivindicações 1-9, em que os compostos são sais que compreendem aniões selecionados a partir de cloreto, brometo, iodeto, sulfato, bissulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartarato, fumarato e citrato, ou catiões selecionados a partir de sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e bismuto.

11. A utilização de um composto de qualquer uma das Reivindicações 1-10, para o fabrico de um medicamento para tratar uma doença selecionada a partir de retinopatia diabética, degeneração macular, cancro, anemia falciforme, sarcoide, sífilis, pseudoxantoma elástico, doença de Paget, oclusão venosa, oclusão arterial, doença obstrutiva da

carótida, uveíte/vitrite crónica, infeções micobacterianas, doença de Lyme, lúpus eritematoso sistémico, retinopatia da prematuridade, doença de Eales, doença de Behcet, infeções que causam uma retinite ou coroidite, histoplasmoses ocular presumida, doença de Best, miopia, depressões óticas, doença de Stargardt, *pars planitis*, descolamento da retina crónico, síndrome de hiperviscosidade, toxoplasmose, trauma e complicações pós-laser, doenças associadas a rubeose, vitreorretinopatia proliferativa, doença de Crohn e colite ulcerativa, psoríase, sarcoidose, artrite reumatoide, hemangiomas, Doença de Osler-Weber-Rendu, ou telangiectasia hemorrágica hereditária, tumores ósseos sólidos ou do sangue, síndrome de imunodeficiência adquirida, isquemia músculo esquelética e do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial coronária, doença vascular periférica, doença arterial coronária.

12. O uso de um composto de acordo com qualquer das Reivindicações 1-10, para fabricar um medicamento para regular a angiogénese, tecido isquémico vascularizante, promovendo o crescimento de substitutos de enxertos de pele, ou promovendo a reparação de tecidos no contexto do procedimento de regeneração tecidual guiada (GTR).

13. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1-10, para utilizar para tratar um estado selecionado a partir de retinopatia diabética, degeneração macular, cancro, anemia falciforme, sarcoide, sífilis, pseudoxantoma elástico, doença de Paget, oclusão venosa,

oclusão arterial, doença obstrutiva da carótida, uveíte/vitrite crónica, infeções micobacterianas, doença de Lyme, lúpus eritematoso sistémico, retinopatia da prematuridade, doença de Eales, doença de Behcet, infeções que causam uma retinite ou coroidite, histoplasmosse ocular presumida, doença de Best, miopia, depressões óticas, doença de Stargardt, *pars planitis*, descolamento da retina crónico, síndrome de hiperviscosidade, toxoplasmosse, trauma e complicações pós-laser, doenças associadas a rubeose, vitreorretinopatia proliferativa, doença de Crohn e colite ulcerativa, psoríase, sarcoidose, artrite reumatoide, hemangiomas, Doença de Osler-Weber-Rendu, ou telangiectasia hemorrágica hereditária, tumores ósseos sólidos ou do sangue, síndrome de imunodeficiência adquirida, isquemia músculo esquelética e do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial coronária, doença vascular periférica, doença arterial coronária.

14. O composto de acordo com qualquer das Reivindicações 1-10, para usar na regulação de angiogénese, tecido isquémico vascularizante, promovendo o crescimento de substitutos de enxertos de pele, ou promovendo a reparação de tecidos no contexto do procedimento de regeneração tecidual guiada (GTR).

Lisboa, 10 de dezembro de 2014

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 2004187183 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- | | |
|--|--|
| • NGUYEN, L.L. et al. <i>Int. Rev. Cytol.</i> , 2001, vol. 204, 1-48 | • O'REILLY et al. <i>Cell</i> , 1997, vol. 88, 277-85 [0004] |
| • BUSSOLINO, F. <i>Trends Biochem. Sci.</i> , 1997, vol. 22, 251-256 | • TEISCHER et al. <i>Int. J. Cancer</i> , 1994, vol. 57, 920-25 |
| • Tumor Angiogenesis. FOLKMAN et al. <i>The Molecular Basis of Cancer</i> . W. B. Saunders, 1995, 206-32 | • KRUEGAR et al. <i>EMBO J.</i> , 1990, vol. 9 |
| • WEIDNER. <i>New Eng. J. Med.</i> , 1991, vol. 324 (1), 1-8 | • AUERBACH, R. et al. <i>Clin Chem</i> , 2003, vol. 49, 32-40 |
| • O'REILLY et al. <i>Cell</i> , 1994, vol. 79, 315-28 | • VAILHE, B. et al. <i>Lab Invest</i> , 2001, vol. 81, 439-452 |
| | • SIMONS et al. Clinical trials in coronary angiogenesis. <i>Circulation</i> , 2000, vol. 102, 73-86 |