

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

**C07D 277/28** (2017.01) **C07D 417/04** (2017.01)  
**C07D 417/12** (2017.01) **C07D 417/14** (2017.01)  
**A61K 31/425** (2017.01) **A61P 35/00** (2017.01)  
**A61P 7/10** (2017.01)

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

(30) Prioridade(s): **2006.06.27 US 816825 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2014.11.19**

(45) Data e BPI da concessão: **2017.11.29**  
**042/2018**

(73) Titular(es):

**AERPIO THERAPEUTICS, INC.**  
**9987 CARVER ROAD, SUITE 420 CINCINNATI,**  
**OH 45242 US**

(72) Inventor(es):

**JEFFREY LYLE GRAY US**  
**RYAN NICHOLS US**  
**CYNTHIA MONESA CLARK US**  
**KANDE AMARASINGHE US**  
**MATHEW BRIAN MAIER US**

(74) Mandatário:

**ELSA MARIA BRUNO GUILHERME**  
**RUA VICTOR CORDON, Nº 14 - 3º 1249-103 LISBOA PT**

(54) Epígrafe: **INIBIDORES DE PROTEÍNA TIROSINA FOSFATASE HUMANA E A SUA UTILIZAÇÃO FARMACÊUTICA**

(57) Resumo:

A PRESENTE DESCRIÇÃO REFERE-SE A COMPOSTOS EFICAZES COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA TIROSINA FOSFATASE BETA HUMANA (HPTP-#61538;) REGULANDO ASSIM A ANGIOGÉNESE. A PRESENTE DESCRIÇÃO TAMBÉM SE REFERE A COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO UM OU MAIS INIBIDORES DE PROTEÍNA TIROSINA FOSFATASE BETA HUMANA (HPTP-#61538;) E A MÉTODOS PARA A REGULAÇÃO DA ANGIOGÉNESE.

**RESUMO****"INIBIDORES DE PROTEÍNA TIROSINA FOSFATASE HUMANA E A SUA  
UTILIZAÇÃO FARMACÊUTICA"**

A presente descrição refere-se a compostos eficazes como inibidores de proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP- $\beta$ ) regulando assim a angiogénese. A presente descrição também se refere a composições compreendendo um ou mais inibidores de proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP- $\beta$ ) e a métodos para a regulação da angiogénese.

## DESCRIÇÃO

### "INIBIDORES DE PROTEÍNA TIROSINA FOSFATASE HUMANA E A SUA UTILIZAÇÃO FARMACÊUTICA"

#### CAMPO DA INVENÇÃO

A presente descrição refere-se a compostos eficazes como inibidores de proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP- $\beta$ ) regulando assim a angiogénese. A presente descrição refere-se ainda a composições compreendendo um ou mais inibidores de proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP- $\beta$ ) e a métodos para a regulação da angiogénese. Em particular a presente invenção refere-se a compostos para utilização na síndrome do vazamento vascular.

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A angiogénese, o aparecimento de novos vasos sanguíneos a partir da vasculatura pré-existente, desempenha um papel crucial numa gama ampla 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. Nos estádios iniciais da angiogénese, tecido ou células

tumorais produzem e segregam factores de crescimento pró-angiogénicos em resposta a estímulos ambientais como hipoxia. Estes factores difundem-se para as células endoteliais próximas e estimulam receptores que levam à produção e secreção de proteases que degradam a matriz extracelular circundante. As células endoteliais activadas começam a migrar e proliferar para o tecido circundante na direcção da fonte destes factores de crescimento (Bussolino, F., *Trends Biochem. Sci.*, 22, 251-256, (1997)). As células endoteliais param então de proliferar e diferenciam-se em estruturas tubulares, que é o primeiro passo na formação de vasos sanguíneos maduros, estáveis. Subsequentemente, as células periendothelias, como os pericitos e as células de músculo liso, são recrutadas para o vaso recém-formado num passo adicional para a maturação do vaso.

A angiogénese é regulada por um equilíbrio de factores pró- e anti-angiogénicos de ocorrência natural. O factor de crescimento endotelial vascular, o factor de crescimento de fibroblastos e a angiopoietina representam alguns dos muitos potenciais factores de crescimento pró-angiogénicos. Estes ligandos ligam-se às suas respectivas tirosina quinases receptoras na superfície das células endoteliais e transduzem sinais que promovem a migração e proliferação celular. Embora tenham sido identificados muitos factores de regulação, os mecanismos moleculares deste processo ainda não são totalmente compreendidos.

Existem muitos estados patológicos accionados por angiogénese desregulada persistente ou desadequadamente regulada. Nesses estados patológicos, a angiogénese não regulada ou regulada de forma inadequada pode ou causar uma doença específica ou exacerbar um estado patológico existente. Por exemplo, a neovascularização ocular foi implicada como a causa mais comum de cegueira e está subjacente à patologia de aproximadamente 20 doenças dos olhos. Em certas doenças pré-existentes como a artrite, os vasos sanguíneos capilares recém-formados invadem as articulações e destroem a cartilagem. Na diabetes, os novos capilares formados na retina invadem o humor vítreo, causando hemorragia e cegueira. O crescimento e a metástase de tumores sólidos também são dependentes da angiogénese (Folkman *et al.* "Tumor Angiogenesis", Chapter 10, 206-32, em *The Molecular Basis of Cancer*, Mendelsohn *et al.*, Eds., W. B. Saunders, (1995)). Demonstrou-se que tumores que aumentam para mais de 2 mm de diâmetro têm de obter o seu próprio fornecimento de sangue e fazem-no induzindo o crescimento de novos vasos sanguíneos capilares. Depois de estes novos vasos sanguíneos ficarem incorporados no tumor, proporcionam os nutrientes e factores de crescimento essenciais para crescimento do tumor assim como um meio para as células tumorais entrarem na circulação e metastizar em sítios distantes, como o fígado, o pulmão ou o osso (Weidner, *New Eng. J. Med.*, 324, 1, 1-8 (1991)). Quando utilizados como fármacos em animais com tumores, os inibidores naturais da angiogénese podem impedir o crescimento de tumores pequenos (O'Reilly *et al.*, *Cell*, 79, 315-28

(1994)). Em alguns protocolos, a aplicação desses inibidores leva à regressão do tumor e dormência, mesmo após a cessação do tratamento (O'Reilly *et al.*, *Cell*, 88, 277-85 (1997)). Além disso, o fornecimento de inibidores da angiogénese a certos tumores pode potenciar a sua resposta a outros regimes terapêuticos (Teischer *et al.*, *Int. J. Cancer*, 57, 920-25 (1994)).

Apesar de muitos estados patológicos serem accionados por angiogénese desregulada persistente ou desadequadamente regulada, algumas doenças podem ser tratadas por aumento da angiogénese. O crescimento e a reparação de tecidos são eventos biológicos em que ocorre proliferação celular e angiogénese. Assim, um aspecto importante da cicatrização de feridas é a revascularização do tecido lesionado por angiogénese.

As feridas crónicas que não cicatrizam são uma causa principal de morbidez prolongada na população humana envelhecida. Este é especialmente o caso em doentes acamados ou diabéticos que desenvolvem úlceras da pele graves, não cicatrizantes. Em muitos destes casos, o atraso da cicatrização é um resultado de fornecimento desadequado de sangue em resultado da pressão contínua ou de bloqueio vascular. A má circulação capilar devida a aterosclerose das artérias pequenas ou estase venosa contribui para a incapacidade de reparação do tecido lesionado. Esses tecidos são frequentemente infectados com microrganismos que proliferam incontestados pelos sistemas de defesa

inatos do organismo que requerem tecido bem vascularizado para eliminar eficazmente os organismos patogénicos. Como resultado, a maioria das intervenções terapêuticas centra-se no restabelecimento do fluxo sanguíneo a tecidos isquémicos permitindo assim que os nutrientes e factores imunológicos acedam ao sítio da ferida.

As lesões ateroscleróticas em grandes vasos podem causar isquémia dos tecidos que pode ser melhorada por modulação do crescimento dos vasos sanguíneos no tecido afectado. Por exemplo, lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias podem causar angina e enfarte do miocárdio que poderiam ser evitados se fosse possível restabelecer o fluxo de sangue por estimulação do crescimento de artérias colaterais. Analogamente, as lesões ateroscleróticas nas grandes artérias que fornecem as pernas podem causar isquémia do músculo esquelético que limita a mobilidade e em alguns casos requer amputação, que também pode ser evitada por melhoramento do fluxo sanguíneo com terapêutica angiogénica.

Outras doenças, como diabetes (US 2004/0167183) e hipertensão, são caracterizadas por um decréscimo do número e densidade dos pequenos vasos sanguíneos, como arteríolas e capilares. Estes pequenos vasos sanguíneos são importantes para o fornecimento de oxigénio e nutrientes. Um decréscimo do número e densidade destes vasos contribui para as consequências adversas da hipertensão e diabetes, incluindo claudicação, úlceras isquémicas, hipertensão

acelerada e insuficiência renal. Estas doenças comuns e muitas outras doenças menos comuns, como a doença de Burgers, poderiam ser melhoradas aumentando o número e a densidade de pequenos vasos sanguíneos utilizando terapêutica angiogénica.

Foi sugerido que um dos meios para regulação da angiogénese é tratar os doentes com um inibidor de proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP- $\beta$ ) (Kruegar *et al.*, *EMBO J.* 9, (1990)) e portanto, para satisfazer esta necessidade foram preparados os compostos da presente invenção.

#### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

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

A presente memória descritiva refere-se ainda a composições farmacêuticas e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, e/ou às suas composições farmacêuticas compreendendo:

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

A presente memória descritiva também se refere a métodos para controlar a angiogénese e proporcionar assim um tratamento para doenças afectadas pela angiogénese, compreendendo os referidos métodos a administração a um ser

humano de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a presente memória descritiva. Estes e outros objectos, características e vantagens vão tornar-se evidentes para as pessoas com conhecimentos correntes da arte a partir de uma leitura da seguinte descrição pormenorizada e das reivindicações anexas. Todas as percentagens, razões e proporções aqui apresentadas são em peso, salvo indicação em contrário. Todas as temperaturas estão em graus Celsius (°C), salvo indicação em contrário. Todos os documentos citados são em parte relevantes aqui incorporados por citação; a citação de qualquer documento não é para ser interpretada como uma admissão de que é estado da técnica em relação à presente invenção.

#### **DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO**

Nesta especificação e nas reivindicações anexas, vai ser feita referência a vários termos que são definidos como tendo os seguintes significados:

Por "farmaceuticamente aceitável" entende-se 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 activo relevante sem causar efeitos biológicos clinicamente inaceitáveis ou interagir de um modo prejudicial com qualquer 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, como "compreendendo" e "compreende", significa incluindo mas não limitado a, e não pretende excluir, por exemplo, outros aditivos, componentes, números inteiros ou passos.

Tal como utilizadas na descrição e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma", "o" e "a" incluem os referentes plurais salvo se o contexto indicar claramente o contrário. Assim, por exemplo, a referência a "uma composição" inclui misturas de duas ou mais dessas composições.

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

As gamas podem ser expressas aqui como de "cerca" de um determinado valor e/ou a "cerca" de um outro valor específico. Quando uma dessas gamas é expressa, outro aspecto inclui desde um valor específico e/ou a outro valor específico. Analogamente, quando os valores são expressos como aproximações, por utilização do antecedente "cerca de", entender-se-á que o valor específico forma outro aspecto. Entender-se-á ainda que os pontos finais das gamas são significativos em relação ao outro ponto final, e

independentemente do outro ponto final. Entende-se também que há uma série de valores aqui descritos, e que cada valor é também aqui descrito como "cerca" desse valor específico para além do próprio valor. Por exemplo, se é descrito o valor "10", então também está descrito "cerca de 10". Entende-se também que quando é descrito um valor, então também estão descritos "menor ou igual ao valor", "maior ou igual ao valor" e gamas possíveis entre valores, como apropriadamente compreendido por um especialista na matéria. Por exemplo, se estiver descrito o valor "10", então também está descrito "menor ou igual a 10", bem como "maior ou igual a 10". Entende-se também que ao longo do pedido os dados são apresentados numa série de formatos diferentes e que estes dados representam pontos finais e pontos de partida e gamas para qualquer combinação dos pontos de dados. Por exemplo, se estão descritos um determinado ponto de dados "10" e um determinado ponto de dados "15", entende-se que maior do que ou igual a, menor do que, menor do que ou igual a, e igual a 10 e 15 são considerados descritos bem como entre 10 e 15. Entende-se também que está descrita cada unidade entre duas unidades específicas. Por exemplo, se estão descritos 10 e 15, então também estão descritos, 11, 12, 13 e 14.

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 dos seus sais farmacologicamente aceitáveis. Por exemplo, muitas das unidades substituintes a que aqui

se faz referência noutros sítios são unidades orgânicas. De modo a funcionar eficazmente no contexto da sua presença nos compostos e/ou sais aqui descritos, as unidades orgânicas devem frequentemente ter gamas variáveis de tamanho e/ou peso molecular restritas, de modo a proporcionar ligação desejada às enzimas alvo, solubilidade, características de bioabsorção. 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 frequentemente têm hidrogénio ligado a pelo menos alguns dos átomos de carbono das unidades orgânicas, e podem opcionalmente conter os heteroátomos comuns encontrados em compostos orgânicos substituídos, como oxigénio, azoto e enxofre, ou átomos inorgânicos como halogéneos, fósforo. Um exemplo de um radical orgânico que não compreende átomos inorgânicos é um radical 5,6,7,8-tetra-hidro-2-naftilo. Em algumas formas de realização, um radical orgânico pode conter 1-10 heteroátomos inorgânicos ligados ao mesmo ou no mesmo, incluindo halogéneos, oxigénio, enxofre, azoto, fósforo. Exemplos de radicais orgânicos incluem, mas não estão limitados a um grupo alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, amino mono-substituído, amino di-substituído, aciloxi, ciano, carboxilo, carboalcoxi, alquilcarboxamido, alquilcarboxamido substituído, dialquilcarboxamido, dialquilcarboxamido substituído, alquilsulfinilo, alquilsulfinilo, tioalquilo, tio-halogenoalquilo, alcoxi, alcoxi substituído, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, arilo, arilo substituído, heteroarilo, heterociclo,

ou radicais heterocíclicos substituídos, em que os termos são definidos aqui noutra local. Alguns exemplos não limitativos de radicais orgânicos que incluem heteroátomos incluem radicais alcoxi, radicais trifluorometoxi, radicais acetoxi e radicais dimetilamino.

As unidades alquilo lineares, ramificadas ou cíclicas substituídas e não substituídas incluem os seguintes exemplos: metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), ciclopropilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), ciclo-hexilo (C<sub>6</sub>), enquanto exemplos não limitativos de alquilo linear, ramificado ou cíclico substituído incluem hidroximetilo (C<sub>1</sub>), clorometilo (C<sub>1</sub>), trifluorometilo (C<sub>1</sub>), aminometilo (C<sub>1</sub>), 1-cloroetilo (C<sub>2</sub>), 2-hidroxietilo (C<sub>2</sub>), 1,2-difluoroetilo (C<sub>2</sub>), 2,2,2-trifluoroetilo (C<sub>3</sub>), 3-carboxipropilo (C<sub>3</sub>), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C<sub>4</sub>).

Alcenilo linear, ramificado ou cíclico, substituído e não substituído inclui etenilo (C<sub>2</sub>), 3-propenilo (C<sub>3</sub>), 1-propenilo (*também* 2-metiletlenilo) (C<sub>3</sub>), isopropenilo (*também* 2-metiletlen-2-ilo) (C<sub>3</sub>), buten-4-ilo (C<sub>4</sub>); exemplos não limitativos de alcenilo linear ou ramificado substituído incluem 2-cloroetenilo (*também* 2-clorovinilo) (C<sub>2</sub>), 4-hidroxibuten-1-ilo (C<sub>4</sub>), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C<sub>9</sub>), 7-hidroxi-7-metilocta-3,5-dien-2-ilo (C<sub>9</sub>).

Alcinilo linear ou ramificado, substituído e não

substituído inclui etinilo (C<sub>2</sub>), prop-2-inilo (*também* propargilo) (C<sub>3</sub>), propin-1-ilo (C<sub>3</sub>) e 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C<sub>7</sub>); exemplos não limitativos de alcinilo linear ou ramificado substituído incluem 5-hidroxi-5-metil-hex-3-inilo (C<sub>7</sub>), 6-hidroxi-6-metil-hept-3-in-2-ilo (C<sub>8</sub>), 5-hidroxi-5-etil-hept-3-inilo (C<sub>9</sub>).

"Alcoxi" substituído e não substituído são aqui utilizados para significar uma unidade tendo a fórmula geral -OR<sup>100</sup> em que R<sup>100</sup> é uma unidade alquilo, alcenilo ou alcinilo, como aqui definidas anteriormente, por exemplo, metoxi, metoximetilo, metoximetilo.

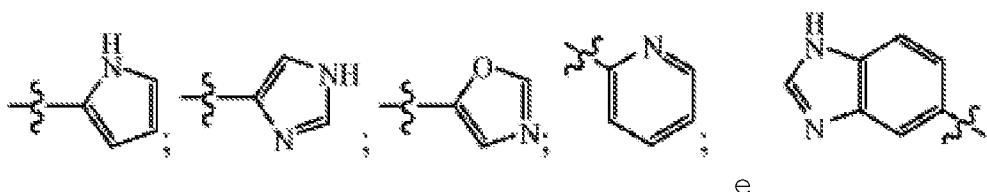
"Halogenoalquilo" substituído e não substituído são aqui utilizados para significar uma unidade alquilo tendo um átomo de hidrogénio substituído por um ou mais átomos de halogéneo, por exemplo, trifluorometilo, 1,2-dicloroetilo e 3,3,3-trifluoropropilo.

O termo "arilo", tal como aqui utilizado, significa unidades orgânicas cíclicas que compreendem pelo menos um anel de benzeno tendo um anel de seis membros conjugado e aromático, exemplos dos quais incluem fenilo (C<sub>6</sub>), naftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>), naftilen-2-ilo (C<sub>10</sub>). Os anéis arilo podem ter um ou mais átomos de hidrogénio substituídos por outro radical orgânico ou inorgânico. Exemplos de anéis arilo substituídos incluem: 4-fluorofenilo (C<sub>6</sub>), 2-hidroxifenilo (C<sub>6</sub>), 3-metilfenilo (C<sub>6</sub>), 2-amino-4-fluorofenilo (C<sub>6</sub>), 2-(*N,N*-dietilamino)fenilo (C<sub>6</sub>),

2-cianofenilo (C<sub>6</sub>), 2,6-di-*terc*-butilfenilo (C<sub>6</sub>), 3-metoxifenilo (C<sub>6</sub>), 8-hidroxi-naftilen-2-ilo (C<sub>10</sub>), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>) e 6-cianonaftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>).

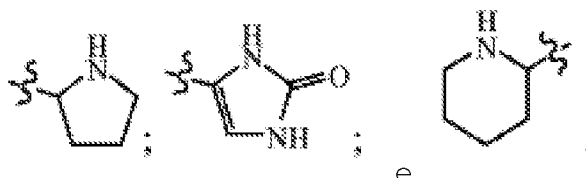
O termo "heteroarilo" significa uma unidade orgânica compreendendo um anel de cinco ou seis membros conjugado e aromático, em que pelo menos um dos átomos do anel é um heteroátomo seleccionado de azoto, oxigénio ou enxofre. Os anéis heteroarilo podem compreender um único anel, por exemplo, um anel com 5 ou 6 átomos em que pelo menos um átomo do anel é um heteroátomo não limitado a azoto, oxigénio, ou enxofre, como um anel de piridina, um anel de furano ou um anel de tiofurano. Um "heteroarilo" também pode ser um sistema de anéis multicíclicos e heteroaromáticos condensados em 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

Os seguintes são exemplos de anéis heteroarilo de acordo com a presente descrição:



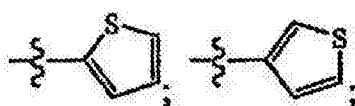
O termo heterocíclico denota um sistema em anel tendo de 3 a 10 átomos de carbono em que pelo menos um dos átomos do anel é um heteroátomo azoto, oxigénio ou enxofre.

Os anéis podem ser anéis individuais, anéis condensados anéis bicíclicos. Exemplos de anéis heterocíclicos incluem



Todos os anéis heteroarilo ou heterocíclicos anteriormente mencionados podem estar opcionalmente substituídos com um mais substituintes para hidrogénio como aqui descrito adiante.

Ao longo da descrição da presente memória descritiva os termos que têm a grafia "tiofeno-2-ilo e tiofeno-3-ilo" são utilizados para descrever as unidades heteroarilo tendo as respectivas fórmulas:



enquanto na designação dos compostos da presente descrição, as nomenclaturas químicas para estas unidades são tipicamente escritas "tiofen-2-ilo e tiofen-3-ilo", respectivamente. Aqui os termos "tiofeno-2-ilo e tiofeno-3-ilo" são utilizados para descrever estes anéis como unidades ou porções que constituem os compostos da presente descrição unicamente para tornar não ambíguo para a pessoa com conhecimentos correntes a que anéis se faz aqui referência.

Os seguintes são exemplos de unidades que podem substituir átomos de hidrogénio:

- i) C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo, alcenilo e alcinilo linear, ramificado ou cíclico; por exemplo, metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), etenilo (C<sub>2</sub>), etinilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), ciclopropilo (C<sub>3</sub>), 3-propenilo (C<sub>3</sub>), 1-propenilo (*também* 2-metiletlenilo) (C<sub>3</sub>), isopropenilo (*também* 2-metiletén-2-ilo) (C<sub>3</sub>), prop-2-ino (também propargilo) (C<sub>3</sub>), propin-1-ilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), buten-4-ilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), ciclo-hexilo (C<sub>6</sub>);
- ii) C<sub>6</sub> ou C<sub>10</sub> arilo substituído ou não substituído; por exemplo, fenilo, naftilo (*também* aqui referido como naftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>) ou naftilen-2-ilo (C<sub>10</sub>));
- iii) anéis C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> heterocíclicos substituídos ou não substituídos, como aqui descrito adiante;
- iv) anéis C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> heteroarilo substituídos ou não substituídos, como aqui descrito adiante;
- v)  $-(\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b})_z\text{OR}^{11}$ ; por exemplo, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> e -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- vi)  $-(\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b})_z\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ ; por exemplo, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>,

- $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  e  $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;
- vii)  $-(\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b})_z\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ ; por exemplo,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  e  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;
- viii)  $-(\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b})_z\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ ; por exemplo,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$  e  $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ;
- ix)  $-(\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b})_z\text{CN}(\text{R}^{11})_2$ ; por exemplo,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  e  $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ;
- x) halogéneo;  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$  e  $-\text{I}$ ;
- xi)  $-(\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b})_z\text{CN}$ ;
- xii)  $-(\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b})_z\text{NO}_2$ ;
- xiii)  $-\text{CH}_j\text{X}_k$ ; em que X é halogéneo, j é de 0 a 2,  $k + j = 3$ ; por exemplo,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$  ou  $-\text{CBr}_3$ ;
- xiv)  $-(\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b})_z\text{SR}^{11}$ ;  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{SH}$ ,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ,  $-\text{SC}_6\text{H}_5$  e  $-\text{CH}_2\text{SC}_6\text{H}_5$ ;
- xv)  $-(\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b})_z\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ;  $-\text{SO}_2\text{H}$ ;  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$  e  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ; e

xiii)  $-(CR^{12a}R^{12b})_zSO_3R^{11}$ ; por exemplo,  $-SO_3H$ ,  $-CH_2SO_3H$ ,  
 $-SO_3CH_3$ ,  $-CH_2SO_3CH_3$ ,  $-SO_3C_6H_5$  e  $-CH_2SO_3C_6H_5$ ;

em que cada  $R^{13}$  é independentemente hidrogénio,  $C_1$ - $C_4$  alquilo linear, ramificado ou cíclico, substituído ou não substituído, fenilo, benzilo; ou duas unidades  $R^{13}$  podem ser tomadas conjuntamente para formar um anel compreendendo 3-7 átomos;  $R^{14a}$  e  $R^{14b}$  são cada independentemente hidrogénio ou  $C_1$ - $C_4$  alquilo linear ou ramificado; o índice  $p$  é de 0 a 4.

Para os fins da presente descrição os termos "composto", "análogo" e "constituição da matéria" representam igualmente bem os ácidos fenilsulfâmicos aqui descritos, incluindo todas as formas enantioméricas, formas diastereoméricas, sais e outras semelhantes, e os termos "composto", "análogo", e "constituição da matéria" são utilizados indistintamente ao longo da presente especificação.

A presente descrição é dirigida a uma das principais necessidades médicas não satisfeitas, *inter alia*; proporcionar composições de inibidores de proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP- $\beta$ ) eficazes; e proporcionar assim um meio para a regulação da angiogénese e a remodelação dos vasos sanguíneos nos doenças em que a angiogénese está diminuída ou em que o fluxo sanguíneo no tecido é insuficiente ou em que o aumento do fluxo sanguíneo seria vantajoso.

Esta e outras necessidades médicas não satisfeitas são resolvidas pelos inibidores de proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP- $\beta$ ) da presente descrição, que são capazes de regular a angiogénese e de remodelar os vasos sanguíneos e servem assim como um meio para o tratamento de doenças que são causadas pela regulação insuficiente da proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP- $\beta$ ).

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

*Unidades R*

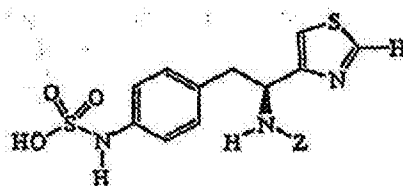
R é uma unidade seleccionada de:

i) hidrogénio;

ii) fenilo substituído ou não substituído; e

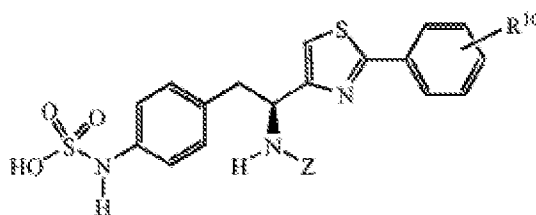
iii) anel heteroarilo substituído ou não substituído.

Um exemplo de R refere-se a compostos em que R é hidrogénio, tendo os referidos compostos a fórmula geral:



em que Z é aqui definido mais adiante.

Outro exemplo dos compostos de Fórmula (I) inclui compostos em que R é fenilo ou fenilo substituído, tendo os referidos compostos a fórmula geral:



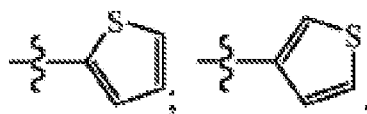
em que R<sup>10</sup> representa um ou mais substituintes opcionais para hidrogénio, como definido na reivindicação 1.

Outro exemplo dos compostos de Fórmula (I) inclui compostos em que R é um anel heteroarilo substituído ou não substituído. Para efeitos da presente descrição os seguintes são exemplos de anéis heteroarilo adequados como

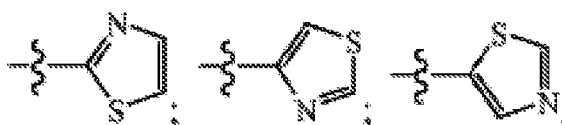
unidades R para os compostos da presente invenção: 1,2,3,4-tetrazolilo; [1,2,3]triazolilo; imidazolilo; pirrolilo; oxazolilo; isoxazolilo; [1,2,4]oxadiazolilo; [1,3,4]oxadiazolilo; furanilo; tiofenilo; isotiazolilo; tiazolilo; [1,2,4]tiadiazolilo e [1,3,4]tiadiazolilo.

As unidades heteroarilo que compreendem unidades R podem estar substituídas por uma ou mais unidades seleccionadas de metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, ciclopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, ciclopropoxi, flúor, cloro, fluorometilo, difluorometilo e trifluorometilo.

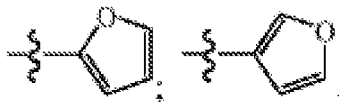
Um exemplo dos compostos de Fórmula (I) inclui compostos em que as unidades R incluem unidades tendo as fórmulas:



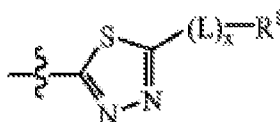
Outro exemplo dos compostos de Fórmula (I) inclui compostos em que as unidades R incluem unidades tendo as fórmulas:



Um outro exemplo dos compostos de Fórmula (I) inclui compostos em que as unidades R incluem unidades tendo as fórmulas:



Z é uma unidade [1,3,4]tiadiazol-2-ilo substituído ou não substituído tendo a fórmula:



e  $R^1$  é um grupo substituinte que pode ser seleccionado independentemente de uma ampla variedade de unidades substituintes inorgânicas (hidrogénio, hidroxilo, amino, halogéneo ou outros semelhantes) ou orgânicas, como alquilos, cicloalquilos, heterociclos e heteroarilos, em que essas unidades substituintes podem opcionalmente ter de 1 a 12 átomos de carbono, ou de 1 a 10 átomos de carbono, ou de 1 a seis átomos de carbono. Em muitos aspectos da invenção,  $R^1$  é seleccionado de:

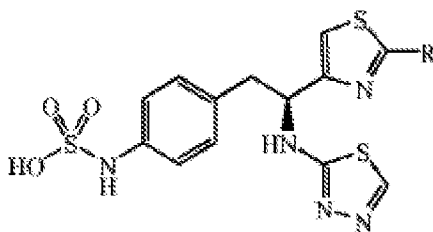
- i) hidrogénio;
- ii)  $C_1$ - $C_6$  alquilo linear, ramificado ou cíclico, substituído ou não substituído como definido na reivindicação 1;
- iii)  $C_6$  ou  $C_{10}$  arilo substituído ou não substituído como

definido na reivindicação 1;

- iv)  $-OR^4$ ;
- v)  $-C(O)OR^5$ ;
- vi)  $-COR^6$  e
- vii)  $-NR^7C(O)OR^8$ ;

$R^4$  é hidrogénio ou  $C_1-C_6$  alquilo linear, ramificado ou cíclico, substituído ou não substituído;  $R^5$  é  $C_1-C_6$  alquilo linear ou ramificado, ou benzilo;  $R^6$  é  $C_1-C_6$  alquilo linear, ramificado ou cíclico, ou fenilo;  $R^7$  é hidrogénio ou metilo;  $R^8$  é  $C_1-C_6$  alquilo linear ou ramificado, ou benzilo.

Um exemplo de compostos de acordo com a Fórmula (I) inclui uma unidade  $R^1$  que é hidrogénio proporcionando assim compostos tendo a fórmula geral:



em que R está aqui definido acima.

Outro exemplo de compostos de acordo com a Fórmula (I) inclui compostos em que  $R^1$  é  $C_1-C_6$  alquilo linear, ramificado ou cíclico, substituído ou não substituído, exemplos dos quais incluem unidades  $R^1$  seleccionadas de metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo e ciclopropilmetilo.

Outro exemplo de compostos de acordo com a Fórmula (I) inclui compostos em que  $R^1$  é uma unidade  $C_6$  ou  $C_{10}$  arilo substituído ou não substituído, *i.e.* fenilo, naftilen-1-ilo e naftilen-2-ilo. Exemplos deste aspecto incluem fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-aminofenilo, 2-(*N*-metilamino)fenilo, 2-(*N,N*-dimetilamino)fenilo, 2-(*N*-etilamino)fenilo, 2-(*N,N*-dietilamino)fenilo, 3-aminofenilo, 3-(*N*-metilamino)fenilo, 3-(*N,N*-dimetilamino)fenilo, 3-(*N*-etilamino)fenilo, 3-(*N,N*-dietilamino)fenilo, 4-aminofenilo, 4-(*N*-metilamino)fenilo, 4-(*N,N*-dimetilamino)fenilo, 4-(*N*-etilamino)fenilo, 4-(*N,N*-dietilamino)fenilo, naftilen-1-ilo e naftilen-2-ilo.

Ainda outro exemplo de compostos de acordo com a Fórmula (I) inclui compostos em que  $R^1$  tem a fórmula  $-NR^7C(O)OR^8$ ;  $R^7$  é hidrogénio e  $R^8$  é seleccionado de metilo ( $C_1$ ), etilo ( $C_2$ ), *n*-propilo ( $C_3$ ), *iso*-propilo ( $C_3$ ) e ciclopropilo ( $C_3$ ).

As unidades  $Z$  da presente descrição podem ainda compreender uma unidade de ligação  $L$  que, quando presente, serve para ligar a unidade [1,3,4]tiadiazol-2-ilo à unidade  $R^1$ . Quando o índice  $x$  é igual a 0, a unidade de ligação está ausente. Quando o índice  $x$  é igual a 1, a unidade de ligação está presente.

L é uma unidade de ligação que tem a fórmula:



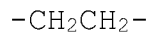
em que  $R^{9a}$  e  $R^{9b}$  são cada um independentemente hidrogénio,  $C_1$ - $C_6$  alquilo linear ou ramificado, ou fenilo e o índice  $y$  é de 1 a 4.

Um exemplo de unidades L inclui unidades em que  $R^{9a}$  e  $R^{9b}$  são cada hidrogénio e o índice  $y$  é igual a 1, estas unidades têm a fórmula:



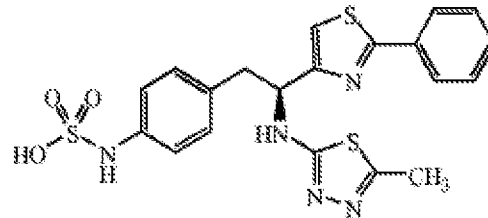
que também é aqui referida como unidades de ligação metileno.

Outro exemplo de unidades L inclui unidades em que todas as unidades  $R^{9a}$  e  $R^{9b}$  são hidrogénio e o índice  $y$  é igual a 2, esta unidade tem a fórmula:

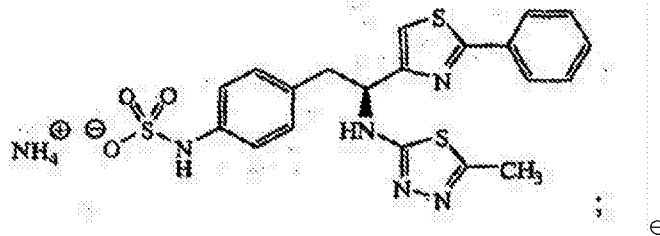


e também é aqui referida como uma unidade de ligação etileno.

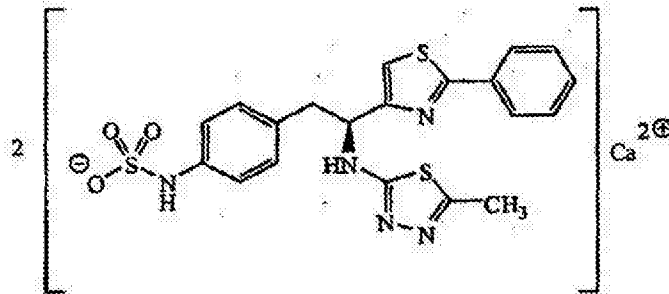
Como aqui descrito acima, os compostos da presente invenção incluem todas as formas de sais farmacêuticamente aceitáveis. Um composto tendo a fórmula:



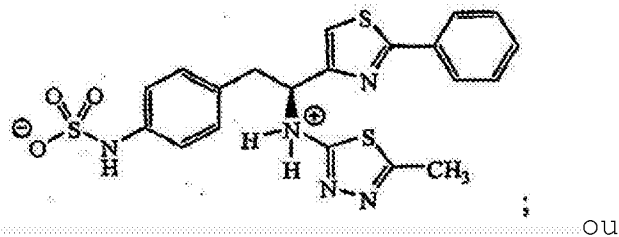
pode formar sais, por exemplo, um sal do ácido sulfônico:



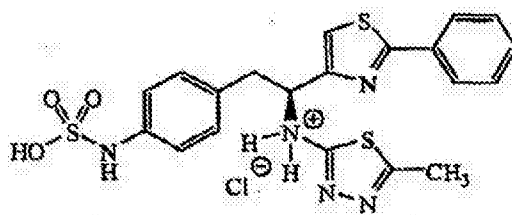
e



Os compostos também podem existir numa forma zwitteriônica, por exemplo:



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



Os análogos (compostos) da presente descrição são organizados em diversas categorias para auxiliar o formulador na aplicação de uma estratégia sintética racional para a preparação de análogos que não estão aqui expressamente exemplificados. A organização em categorias não implica eficácia aumentada ou diminuída para qualquer das composições de matéria aqui descritas.

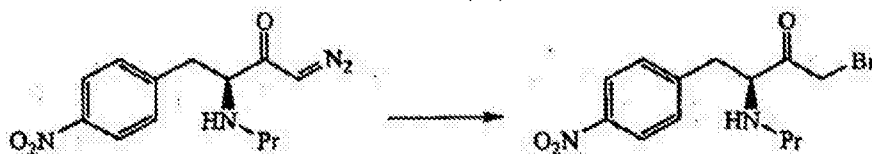
Os compostos da presente descrição podem ser preparados utilizando o procedimento aqui apresentado adiante nos passos (a)-(f) ou fazendo modificações suas que são conhecidas pelos peritos na arte e que podem ser realizadas sem experimentação desnecessária.

Passo (a)

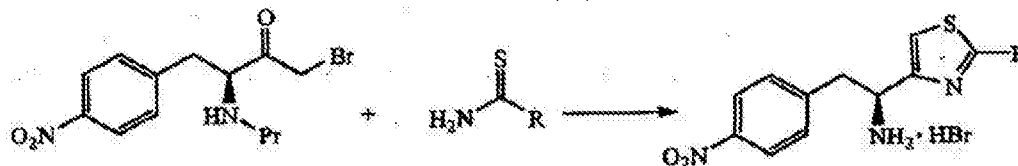


Pr = grupo protector

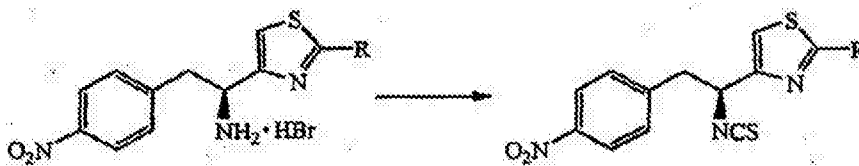
Passo (b)



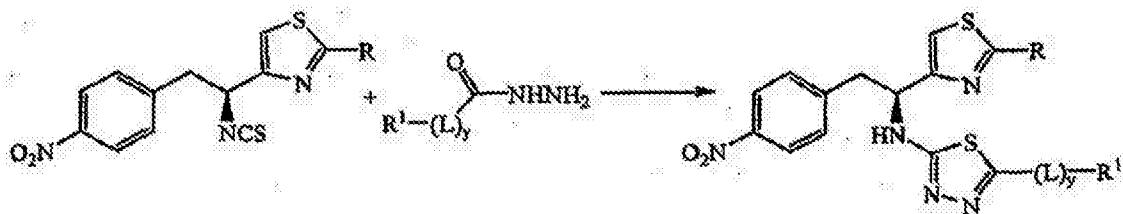
Passo (c)



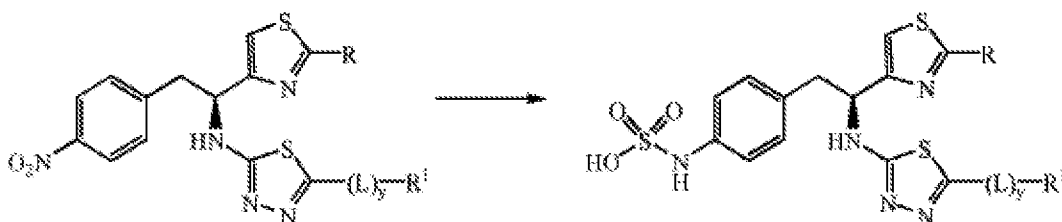
Passo (d)



Passo (e)



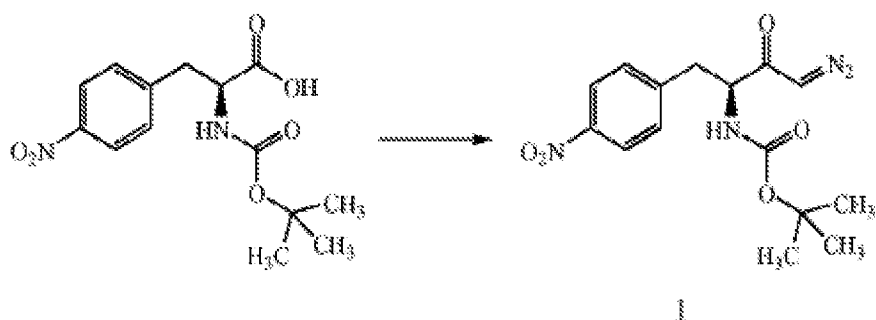
Passo (f)



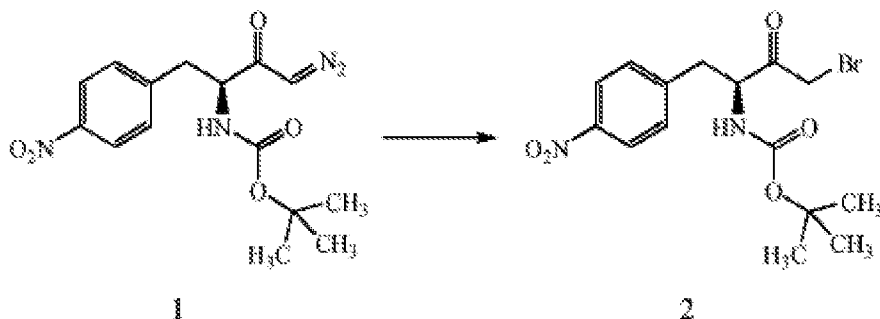
O Esquema I aqui apresentado a seguir descreve o procedimento para a preparação dos análogos da presente

descrição que está descrito em pormenor no Exemplo 1.

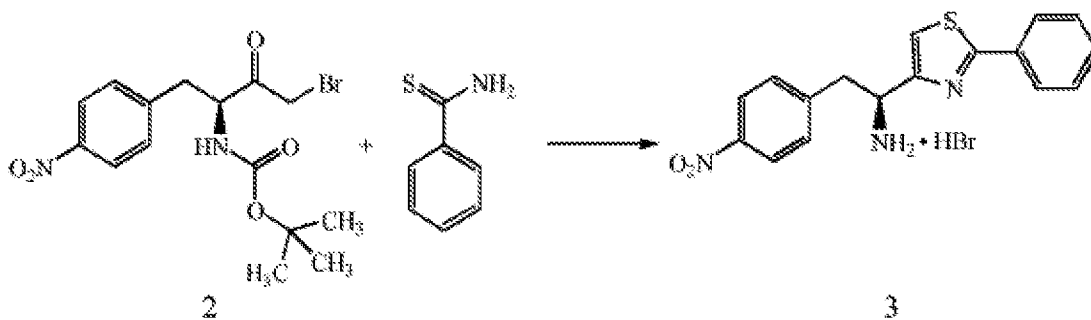
Esquema I



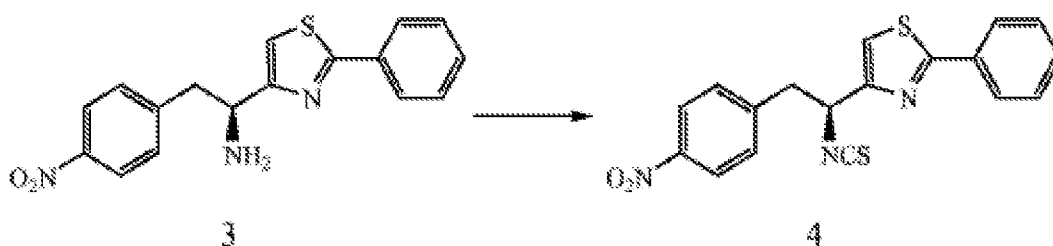
Reagentes e condições: (a) (i) (*iso*-butil)OCOCl, Et<sub>3</sub>N, THF; 0°C, 20 min  
 (ii) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; 0°C até à temperatura ambiente durante 3 horas.



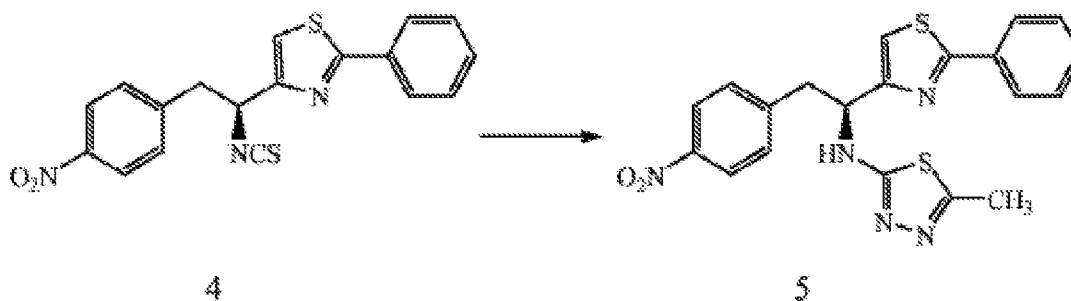
Reagentes e condições: (b) 48% de HBr, THF; 0°C, 1,5 h.



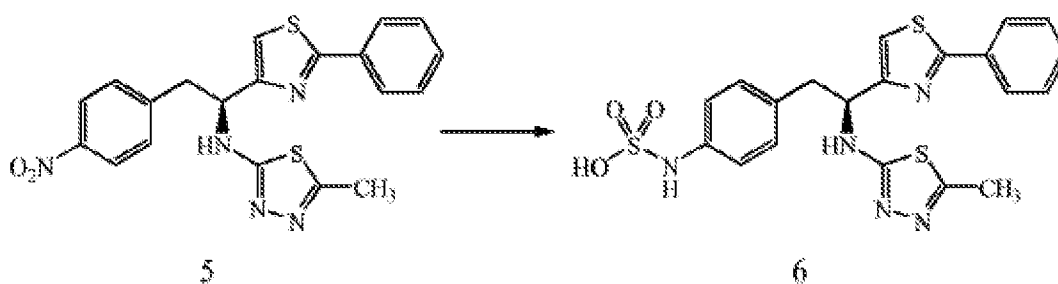
Reagentes e condições: (c) CH<sub>3</sub>CN; 2 h a refluxo.



Reagentes e condições: (d) tiosfosgênio,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; ta, 18 h.



Reagentes e condições: (e) (i)  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$ , EtOH; refluxo, 2 h  
(ii)  $\text{POCl}_3$ , ta, 18 h;  $50^\circ\text{C}$ , 2 h.



Reagentes e condições: (f) (i)  $\text{H}_2$ :Pd/C, MeOH; (ii)  $\text{SO}_3$ -piridina,  $\text{NH}_4\text{OH}$ .

## EXEMPLO 1

Ácido (S)-4-(2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico(6)

Preparação de éster *terc*-butílico do ácido [3-diazo-1-(4-nitrobenzil)-2-oxo-propil]-carbâmico (1): A uma solução a 0°C de ácido 2-(S)-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-nitrofenil)-propiónico (1,20 g, 4,0 mmol) em THF (20 mL) adiciona-se gota a gota trietilamina (0,61 mL, 4,4 mmol) seguida por cloroformato de *iso*-butilo (0,57 mL, 4,4 mmol). A mistura reaccional é agitada a 0°C durante 20 min e filtrada. O filtrado é tratado com uma solução etérea de diazometano (~16 mmol) a 0°C. A mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e concentrada. O resíduo é dissolvido em EtOAc e lavado sucessivamente com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrado e concentrado em vácuo. O resíduo resultante é purificado sobre sílica (hexano/EtOAc 2:1) para dar 1,1 g (82% de rendimento) do produto desejado como um sólido ligeiramente amarelo. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 éster *terc*-butílico do ácido [3-bromo-1-(4-nitro-benzil)-2-oxo-propil]carbâmico (2): A uma solução a 0°C de éster *terc*-butílico do ácido [3-diazo-1-

(4-nitrobenzil)-2-oxo-propil]carbâmico, **1** (0,350 g, 1,04 mmol) em THF (5 mL) adiciona-se gota a gota HBr aquoso a 48% (0,14 mL, 1,25 mmol). A mistura reaccional é agitada a 0°C durante 1,5 horas e desactivada a 0°C com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado. A mistura é extraída com EtOAc (3x 25 mL) e os extractos orgânicos combinados são lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados em vácuo para se obter 0,400 g do produto desejado, que é utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,80 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

Preparação de sal bromidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etanamina (**3**): Uma mistura de éster *terc*-butílico do ácido [3-bromo-1-(4-nitro-benzil)-2-oxo-propil]carbâmico, **2** (1,62 g, 4,17 mmol) e benzotioamida (0,630 g, 4,59 mmol), em CH<sub>3</sub>CN (5 mL) é aquecida a refluxo durante 24 horas. A mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente e éter dietílico (50 mL) é adicionado à solução e o precipitado que se forma é recolhido por filtração. O sólido é seco em vácuo para dar 1,059 g (63%) do produto desejado. ESI+ MS 326 (M+1).

Preparação de (S)-4-(1-isotiocianato-2-(4-nitrofenil)etil)-2-feniltiazole (**4**): A uma solução de sal bromidrato de (S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)-etanamina, **3** (2,03 g, 5 mmol) e CaCO<sub>3</sub> (1 g, 10 mmol) em

CCl<sub>4</sub>/água (10:7,5 mL) adiciona-se tiofosgênio (0,46 mL, 6 mmol). A reação é agitada à temperatura ambiente durante 18 horas e depois diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e água. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas em vácuo até um resíduo que é purificado sobre sílica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 1,71 g (93%) do produto desejado. ESI+ MS 368 (M+1).

Preparação de (*S*)-5-metil-N-(2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (5): Uma solução de (*S*)-4-(1-isotiocianato-2-(4-nitrofenil)etil)-2-feniltiazole, 4 (332 mg, 0,876 mmol) e hidrazida acética (65 mg, 0,876 mmol) em EtOH (5 mL) é aquecida a refluxo durante 2 horas. O solvente é removido a pressão reduzida, o resíduo é dissolvido em POCl<sub>3</sub> (3 mL) e a solução resultante é agitada à temperatura ambiente durante 18 horas, após o que a solução é aquecida a 50°C durante 2 horas. O solvente é removido em vácuo e o resíduo é dissolvido em EtOAc (40 mL) e a solução resultante é tratada com NaOH 1 N até que o pH se manter a aproximadamente 8. A solução é extraída com AcOEt. As camadas aquosas combinadas são lavadas com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas, lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas em vácuo para dar 0,345 g (93%) do produto desejado como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,44 (s, 1H),

5,23 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,49 (s, 3H). ESI+ MS 424 (M+1).

Preparação de ácido (S)-4-(2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenil-sulfâmico (6): (S)-5-metil-N-(2-(4-nitrofenil)-1-(2-feniltiazol-4-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina, **5** (0,404 g, 0,954 mmol) é dissolvido em MeOH (5 mL). Adiciona-se Pd/C (50 mg, 10% p/p) e a mistura é agitada em atmosfera de hidrogénio até que a reacção ser considerada completa. A mistura reaccional é filtrada através de uma camada de CELITE™ e o solvente removido a pressão reduzida. O produto em bruto é dissolvido em piridina (4 mL) e tratada com SO<sub>3</sub>-piridina (0,304 g, 1,91 mmol). A reacção é agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos, após o que se adiciona uma solução de NH<sub>4</sub>OH a 7% (50 mL). A mistura é então concentrada e o resíduo resultante é purificado por HPLC preparativa de fase inversa para se obter 0,052 g (11% de rendimento) do produto desejado como o sal de amónio. <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,00-7,97 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,11-7,04 (q, 4H, J = 9,0 Hz), 5,18 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 3,34-3,22 (m, 2H), 2,50 (s, 3H). ESI- MS 472 (M-1).

O seguinte é um procedimento geral para isolar o composto final como um ácido livre.

Redução do grupo nitro de arilo para libertar uma amina:

Para um recipiente de hidrogenação Parr adiciona-se o composto nitro [por exemplo, intermediário 5] (1,0 eq) e Pd/C (Pd a 10% sobre C, 50% de humidade, Degussa tipo E101 NE/W, 2,68 g, 15% em peso) como sólidos. Adiciona-se MeOH (15 mL/g) para dar uma suspensão. O recipiente é colocado num aparelho de hidrogenação Parr. O recipiente é submetido a um processo de enchimento com N<sub>2</sub>/esvaziamento em vácuo (3 x 20 psi) para criar uma atmosfera inerte, seguido pelo mesmo procedimento com H<sub>2</sub> (3 x 40 psi). O recipiente é cheio com H<sub>2</sub> e o recipiente é agitado a 40 psi de H<sub>2</sub> durante ~40 horas. O recipiente é esvaziado e a atmosfera é purgada com N<sub>2</sub> (5 x 20 psi). Uma alíquota é filtrada e analisada por HPLC para assegurar a conversão completa. A suspensão é filtrada através de uma camada de celite para remover o catalisador, e o filtrado amarelo homogéneo é concentrado por evaporação rotativa para dar o produto desejado que é utilizado sem purificação adicional.

Preparação de ácido sulfâmico livre: Um balão de fundo redondo de 100 mL é carregado com a amina livre (1,0 eq) preparada no passo aqui descrito acima. Adiciona-se acetonitrilo (5 mL/g) e a suspensão amarela, que é tipicamente de cor amarela a laranja, é agitada à temperatura ambiente. Um segundo balão de fundo redondo de 500 mL com 3 tubuladuras é carregado com SO<sub>3</sub>.pyr (1,4 eq) e acetonitrilo (5 mL/g) e a suspensão é agitada à temperatura ambiente. Ambas as suspensões são suavemente aquecidas até a solução reaccional contendo a amina ficar cor de laranja

a vermelho-alaranjado (tipicamente a cerca de 40-45°C). Esta solução contendo substrato é vertida numa porção na suspensão com agitação de SO<sub>3</sub>.pyr a 35°C. A mistura opaca resultante é agitada vigorosamente enquanto é deixada arrefecer lentamente até à temperatura ambiente. Após agitação durante 45 minutos, ou uma vez determinado por HPLC que a reacção está completa, adiciona-se água (20 mL/g) é adicionado à suspensão de cor para dar uma solução homogénea com um pH de aproximadamente 2,4. Adiciona-se lentamente H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> concentrado para baixar o pH para aproximadamente 1,4. Durante este ajustamento do pH, tipicamente forma-se um precipitado branco e a solução é agitada à temperatura ambiente durante uma hora adicional. A suspensão é filtrada e o bolo de filtração é lavado com o filtrado. O bolo de filtração é seco ao ar de um dia para o outro para dar o produto desejado na forma do ácido livre.

Os seguintes são exemplos não limitativos de compostos de acordo com a presente descrição.

Ácido (S)-4-(2-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico: <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,97-7,94 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 6H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 4H), 5,29 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 3,35-3,26 (m, 2H).

Ácido 4-((S)-2-(5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-il-amino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico:

$^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,59-7,54 (m, 2H), 7,17-7,03 (m, 6H), 5,13 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 3,32-3,13 (m, 2H) 5 2,81 (t, 2H,  $J = 7,4$  Hz), 1,76-1,63 (h, 6H,  $J = 7,4$  Hz), 0,97 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz).

Ácido 4-((S)-2-(5-benzil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,26-7,16 (m, 5H), 7,05-6,94 (m, 6H), 5,04 (t, 1H,  $J = 7,1$  Hz), 4,07 (s, 2H), 3,22-3,04 (m, 2H).

5-(3-Metoxibenzil)-N-((S)-2-(4-nitrofenil)-1-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,68-7,64 (m, 2H), 7,33 (t, 1H,  $J = 8,6$  Hz), 7,23-7,12 (m, 6H), 6,94-6,91 (m, 3H), 5,22 (t, 1H,  $J = 7,1$  Hz), 4,22 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,40-3,26 (m, 2H).

Ácido 4-((S)-2-(5-(naftalen-1-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)-fenilsulfâmico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,08-8,05 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,55-7,43 (m, 6H), 7,11-7,00 (m, 6H), 5,08 (t, 1H,  $J = 7,1$  Hz), 4,63 (s, 2H), 3,26-3,08 (m, 2H).

Ácido 4-((S)-2-(5-((metoxicarbonil)metil))etil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,48-7,44 (m, 2H), 7,03-6,92 (m, 6H), 5,02 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz) 5 4,30 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,22-3,02 (m, 2H).

Ácido 4-((S)-2-(5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-

1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)-etil)fenilsulfâmico:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,60-7,56 (m; 2H), 7,19 (s, 1H), 7,15-7,12 (m, 2H), 7,09-7,03 (q, 4H,  $J = 8,7$  Hz), 5,14 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 4,28 (s, 2H), 3,33-3,14 (m, 2H), 2,67 (s, 3H).

A inibição de HPTP- $\beta$  proporciona um meio para melhorar a actividade de tirosina quinases receptoras do endotélio, incluindo tirosina quinases receptoras de angiopoietina, Tie-2, e tirosina quinases receptoras de VEGF, VEGFR2, e tratar assim doenças em que o fluxo sanguíneo nos tecidos é insuficiente. Os compostos da presente descrição servem como um meio para proporcionar regulação da angiogénese e outras actividades de tirosina quinases receptoras endoteliais. Como tal, a presente descrição aborda uma das principais necessidades médicas não satisfeitas, *inter alia*;

Proporcionar composições de inibidores de proteína tirosina fosfatase beta humana (HPTP- $\beta$ ) e proporcionar assim um meio para regulação da angiogénese, remodelação dos vasos sanguíneos e outras actividades de tirosina quinases receptoras endoteliais nas doenças em que em que o fluxo sanguíneo nos tecidos é insuficiente ou em que o aumento do fluxo sanguíneo seria vantajoso. Demonstrou-se que o efeito dos inibidores de proteína tirosina fosfatase humana afecta várias doenças ou patologias humanas, estas doenças incluem:

Síndromes de vazamento vascular - Ardelt, A. A. *et al.*, *Stroke*, 36, 337-341 (2005).

#### FORMULAÇÕES

A presente descrição também se refere a composições ou formulações que compreendem os inibidores de HPTP $\beta$  de acordo com a presente invenção. Em geral, as composições da presente invenção compreendem:

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

b) um ou mais excipientes.

Para os fins da presente descrição, o termo "excipiente" e "veículo" são utilizados de forma intercambiável ao longo da descrição da presente invenção e os referidos termos são aqui definidos como "ingredientes que são utilizados na prática de formulação de uma composição farmacêutica segura e eficaz".

O formulador compreenderá que os excipientes são utilizados principalmente para servir na administração de um produto farmacêutico seguro, estável e funcional, servindo não só como parte do veículo geral para administração, mas também como meio para alcançar a

absorção eficaz pelo destinatário do ingrediente activo. Um excipiente pode preencher um papel tão simples e directo como sendo um enchimento inerte, ou um excipiente como aqui utilizado pode ser parte de um sistema de estabilização do pH ou revestimento para assegurar a administração dos ingredientes com segurança ao estômago. O formulador também pode tirar partido do facto de os compostos da presente invenção terem potência celular e propriedades farmacocinéticas melhoradas, bem como uma melhor biodisponibilidade oral.

Exemplos de composições de acordo com a presente descrição incluem:

a) de cerca de 0,001 mg a cerca de 1000 mg de um ou mais ácidos fenilsulfâmicos de acordo com a presente descrição; e

b) um ou mais excipientes.

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

a) de cerca de 0,01 mg a cerca de 100 mg de um ou mais ácidos fenilsulfâmicos de acordo com a presente descrição; e

b) um ou mais excipientes.

Uma outra forma de realização de acordo com a presente invenção refere-se às seguintes composições:

a) de cerca de 0,1 mg a cerca de 10 mg de um ou mais ácidos fenilsulfâmicos de acordo com a presente descrição; e

b) um ou mais excipientes.

O termo "quantidade eficaz", tal como aqui utilizado, significa "uma quantidade de um ou mais ácidos fenilsulfâmicos, eficazes nas dosagens e durante períodos de tempo necessários para alcançar o resultado desejado ou terapêutico". Uma quantidade eficaz pode variar de acordo com factores conhecidos na arte, como estado da doença, idade, sexo e peso do ser humano ou animal a ser tratado. Embora regimes posológicos particulares possam ser descritos nos exemplos aqui apresentados, um perito na técnica apreciaria que o regime posológico pode ser alterado para proporcionar uma resposta terapêutica óptima. Assim, não é possível especificar uma "quantidade eficaz" exacta. Por exemplo, várias doses divididas podem ser administradas diariamente ou a dose pode ser reduzida proporcionalmente conforme indicado pelas exigências da situação terapêutica. Além disso, as composições da presente descrição podem ser administradas com a frequência necessária para se obter uma quantidade terapêutica.

## MÉTODO DE UTILIZAÇÃO

A presente descrição refere-se a compostos como descrito na reivindicação 1 para utilização no tratamento de síndrome de vazamento vascular.

## PROCEDIMENTOS

Ensaios de triagem utilizando modelos de angiogénese *in vitro* e *in vivo*

Os compostos da memória descritiva podem ser rastreados em ensaios de angiogénese que são conhecidos na arte. Esses ensaios incluem ensaios *in vitro* que medem substitutos de crescimento de vasos sanguíneos em células em cultura ou a formação de estruturas vasculares a partir de explantes de tecidos e ensaios *in vivo* que medem o crescimento de vasos sanguíneos directamente ou indirectamente (Auerbach, R. *et al.* (2003) *Clin. Chem.* 49, 32-40, Vailhe, B. *et al.* (2001) *Lab. Invest.* 81, 439-452).

1. Modelos *in vitro* de angiogénese

Os modelos *in vitro* que são adequados para utilização na presente invenção empregam células endoteliais ou explantes de tecidos em cultura e determinam o efeito de agentes nas respostas das células "angiogénicas" ou na formação de estruturas semelhantes a capilares

sanguíneos. Exemplos de ensaios *in vitro* de angiogénese incluem a migração e proliferação de células endoteliais, formação de túbulos capilares, germinação endotelial, o ensaio de explante do anel da aorta e o ensaio do arco aórtico do pinto.

## 2. Modelos *in vivo* de angiogénese

Os agentes ou anticorpos *in vivo* que são adequados para utilização na presente descrição são administrados localmente ou sistemicamente na presença ou ausência de factores de crescimento (*i.e.*, VEGF ou angiopoietina 1) e o crescimento de novos vasos sanguíneos é medido por observação directa ou por determinação de um marcador substituto como o teor de hemoglobina ou de um indicador fluorescente. Exemplos de ensaios *in vitro* de angiogénese incluem o ensaio da membrana corioalantóica do pinto, o ensaio de angiogénese da córnea e o ensaio de formação de túbulos capilares em MATRIGEL™.

## 3. Procedimentos para determinar a vascularização de tecido isquémico.

Técnicas de rotina correntes estão disponíveis para determinar se um tecido está em risco de sofrer lesões isquémicas decorrentes de oclusão vascular indesejável. Por exemplo, na doença do miocárdio estes métodos incluem uma variedade de técnicas de imagiologia (*e.g.*, metodologias de radiomarcadores, raios X e MRI)) e ensaios fisiológicos.

Portanto, a indução de angiogénese como um meio eficaz de prevenir ou atenuar a isquémia em tecidos afectados ou em risco de serem afectados por uma oclusão vascular pode ser facilmente determinada.

Um perito na arte da utilização de técnicas convencionais pode medir a vascularização do tecido. Exemplos de medição da vascularização num indivíduo incluem SPECT (tomografia computadorizada de emissão de fóton único); PET (tomografia por emissão de positrões); MRI (imagiologia por ressonância magnética); e as suas combinações, por determinação do fluxo sanguíneo ao tecido antes e depois do tratamento. A angiografia pode ser utilizada como uma avaliação da vascularidade macroscópica. A avaliação histológica pode ser utilizada para quantificar a vascularidade ao nível dos pequenos vasos. Estas e outras técnicas são discutidas em Simons *et al.* "Clinical trials in coronary angiogenesis", *Circulation*, 102, 73-86 (2000).

Os seguintes são exemplos da actividade de HPTP $\beta$  (IC<sub>50</sub>  $\mu$ M) e PTP1B (IC<sub>50</sub>  $\mu$ M) aqui listada na Tabela I a seguir.

TABELA I

Composto	HPTP $\beta$ IC <sub>50</sub> $\mu$ M	PTP1B IC <sub>50</sub> $\mu$ M
Ácido (S)-4-(2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico	0,003	1,4
Ácido (S)-4-(2-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico	0,046	3,7

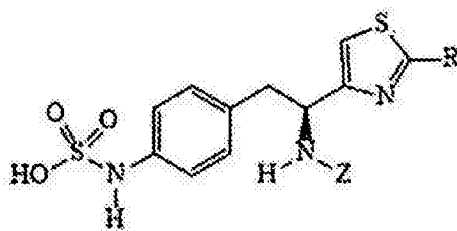
Ácido 4-((S)-2-(5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-il-amino)-2-(2-(tiofen-2-il) tiazol-4-il)etil) fenilsulfâmico	0,0002	4,71
Ácido 4-((S)-2-(5-benzil-1,3,4-tiadiazol-2-il-amino)-2-(2-(tiofen-2-il) tiazol-4-il)etil) fenilsulfâmico	0,0006	3,86
Ácido 4-((S)-2-(5-(metoxicarbonil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il-amino)-2-(2-(tiofen-2-il) tiazol-4-il)etil) fenilsulfâmico	0,002	1,55
Ácido 4-((S)-2-(5-(2-metiltiazol-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il-amino)-2-(2-(tiofen-2-il) tiazol-4-il)etil) fenilsulfâmico	9x10 <sup>-6</sup>	0,58

Enquanto formas de realização particulares da presente descrição foram ilustradas e descritas, seria óbvio para os especialistas na técnica que várias outras mudanças e modificações podem ser feitas sem se afastar do espírito e do âmbito da divulgação.

Lisboa, 22 de Fevereiro de 2018

**REIVINDICAÇÕES**

1. Composto para utilização no tratamento da síndrome de vazamento vascular, tendo o composto a fórmula:

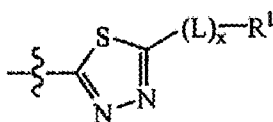


em que R é uma unidade seleccionada de:

- i) hidrogénio;
- ii) fenilo; 4-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-metilfenilo, 2-amino-4-fluorofenilo, 2-(N,N-dietil-amino)fenilo, 2-cianofenilo, 2,6-di-*terc*-butilfenilo e 3-metoxifenilo; e
- iii) uma unidade heteroarilo seleccionada 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, [1,2,3]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; em que a unidade heteroarilo pode estar substituída com uma ou mais unidades seleccionadas de

metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, ciclopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, flúor, cloro, fluorometilo, difluorometilo e trifluorometilo.

Z é uma unidade [1,3,4]tiadiazol-2-ilo substituída ou não substituída tendo a fórmula:



R<sup>1</sup> é seleccionado de:

- i) hidrogénio;
- ii) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo linear, ramificado ou cíclico não substituído ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo linear, ramificado ou cíclico substituído seleccionado de hidroximetilo, clorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, aminometilo, 1-cloroetilo, 2-hidroxietilo, 1,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-carboxipropilo e 2,3-di-hidroxiciclobutilo;
- iii) C<sub>6</sub> ou C<sub>10</sub> arilo não substituído ou C<sub>6</sub> ou C<sub>10</sub> arilo substituído seleccionado de 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-

cianofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-aminofenilo, 2-(*N*-metilamino)fenilo, 2-(*N,N*-dimetilamino)fenilo, 2-(*N*-etilamino)fenilo, 2-(*N,N*-dietilamino)fenilo, 3-aminofenilo, 3-(*N*-metilamino)fenilo, 3-(*N,N*-dimetilamino)fenilo, 3-(*N*-etilamino)fenilo, 3-(*N,N*-dietilamino)fenilo, 4-aminofenilo, 4-(*N*-metilamino)fenilo, 4-(*N,N*-dimetilamino)fenilo, 4-(*N*-etilamino)fenilo, 4-(*N,N*-dietilamino)fenilo, naftalen-1-ilo e naftalen-2-ilo;

- iv)  $-OR^4$ ;
- v)  $-C(O)OR^5$ ;
- vi)  $-COR^6$ ; ou
- vii)  $-NR^7C(O)OR^8$ ;

$R^4$  é hidrogénio ou  $C_1-C_6$  alquilo linear, ramificado ou cíclico;

$R^5$  é  $C_1-C_6$  alquilo linear ou ramificado, ou benzilo;

$R^6$  é  $C_1-C_6$  alquilo linear, ramificado ou cíclico, ou fenilo;

$R^7$  é hidrogénio ou metilo;

$R^8$  é  $C_1-C_6$  alquilo linear ou ramificado, ou benzilo;

$L$  é uma unidade que tem a fórmula  $-[C(R^{9a}R^{9b})]_y-$ ;

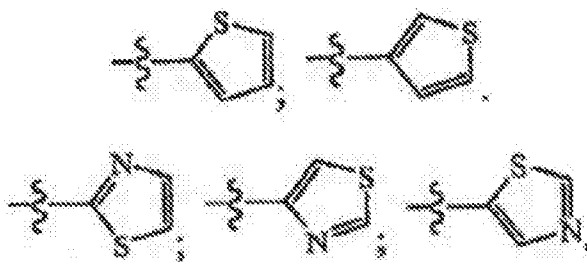
$R^{9a}$  e  $R^{9b}$  são cada um independentemente hidrogénio,  $C_1-C_6$  alquilo linear ou ramificado, ou fenilo,

quando L é uma unidade que tem a fórmula  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}^1$  também pode ser seleccionado de tiazol-4-ilo substituído ou não substituído, com as referidas substituições seleccionadas de metilo, etilo, flúor e cloro, e o índice x é 0 ou 1;

o índice y é de 1 a 4;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

2. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 1, em que R é seleccionado de 1,2,3,4-tetrazolilo; [1,2,3]triazolilo; imidazolilo; pirrolilo; oxazolilo; isoxazolilo; [1,2,4]oxadiazolilo; [1,3,4]oxadiazolilo; furanilo; tiofenilo; isotiazolilo; tiazolilo; [1,2,4]tiadiazolilo e [1,3,4]tiadiazolilo; ou de



3. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 1, em que R é fenilo ou tiofen-2-ilo.

4. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 1, em que  $\text{R}^1$  é seleccionado de metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-

hexilo, hidroximetilo, clorometilo, trifluorometilo, aminometilo, 1-clororetilo, 2-hidroxietilo, 1,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-carboxipropilo, 2,3-dihidroxiciclobutilo.

5. Composto para utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, em que R<sup>1</sup> é seleccionado de metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, ciclopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo e ciclopropilmetilo.

6. Composto para utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, em que L tem a fórmula -CH<sub>2</sub>-.

7. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 6, em que R<sup>1</sup> é seleccionado de fenilo, naftalen-1-ilo e tiazol-2-ilo substituídos ou não substituídos, sendo os referidos substituintes seleccionados de metilo, etilo, flúor e cloro.

8. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o composto são sais compreendendo aniões seleccionados 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 seleccionados de sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e bismuto.

9. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é seleccionado de:

Ácido (S)-4-(2-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-feniltiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico;

Ácido 4-((S)-2-(5-propil-1,3,4-tiadiazol-2-il-amino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico;

Ácido 4-((S)-2-(5-benzil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico;

Ácido 4-((S)-2-(5-(naftalen-1-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico;

Ácido 4-((S)-2-(5-((metoxicarbonil)metil))etil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico; e

Ácido 4-((S)-2-(5-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-2-(2-(tiofen-2-il)tiazol-4-il)etil)fenilsulfâmico.

10. Composição farmacêutica para utilização no tratamento de síndrome do vazamento vascular compreendendo:

A) um ou mais compostos de acordo com a reivindicação 1; e

B) ou mais excipientes ou veículos.

Lisboa, 22 de Fevereiro de 2018

**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 20040187183 A

**Literatura que não é de patentes citada na Descrição**

- NGUYEN, L.L. et al. *Int. Rev. Cytol.*, 2001, vol. 204, 1-48
- BUSSOLINO, F. *Trends Biochem. Sci.*, 1997, vol. 22, 251-256
- Tumor Angiogenesis. FOLKMAN et al. *The Molecular Basis of Cancer*. W. B. Saunders, 1995, vol. 10, 206-32
- WEIDNER. *New Eng. J. Med.*, 1991, vol. 324 (1), 1-8
- O'REILLY et al. *Cell*, 1994, vol. 79, 315-28
- O'REILLY et al. *Cell*, 1997, vol. 88, 277-85
- TEISCHER et al. *Int. J. Cancer*, 1994, vol. 57, 920-25
- KRUEGAR et al. *EMBO J.*, 1990, vol. 9
- ARDELT, A.A. et al. *Vascular Leak Syndromes: Stroke*, 2005, vol. 36, 337-341
- AUERBACH, R. et al. *Clin Chem*, 2003, vol. 49, 32-40
- VAILHE, B. et al. *Lab Invest*, 2001, vol. 81, 439-452
- SIMONS et al. *Clinical trials in coronary angiogenesis. Circulation*, 2000, vol. 102, 73-85